McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Adaptación a las lesiones renales: introducción

Mantener casi constante el medio interno, incluidos el volumen, la composición, la tonicidad y la distribución de los líquidos orgánicos en los diferentes compartimientos es esencial para la supervivencia. Con las variaciones diarias en el consumo de alimentos sólidos y líquidos, el mantenimiento del medio interno requiere la excreción continua de estas sustancias en cantidades que se equilibren con las ingeridas. Aunque las pérdidas por intestino, pulmones y piel contribuyen normalmente a esta capacidad excretoria, la mayor responsabilidad en la excreción de solutos y agua es de los riñones. El propósito de este capítulo es revisar las funciones excretorias del riñón normal y examinar la forma en que estas funciones son afectadas por la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Efecto de la pérdida de nefronas sobre los mecanismos excretorios del riñón

Ultrafiltración glomerular

La formación de orina empieza en el glomérulo con la elaboración de un ultrafiltrado del plasma. La tasa de ultrafiltración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) depende fundamentalmente de las fuerzas que impulsan la filtración (presión hidrostática en los capilares glomerulares) y las que se oponen a ésta (suma de presión hidrostática en el espacio de Bowman y presión oncótica en los capilares glomerulares). Otros determinantes del filtrado glomerular son el flujo plasmático glomerular y la superficie total de los capilares glomerulares. Cabe esperar un descenso de la GFR cuando: 1) se reduce la presión hidrostática glomerular (como en el choque circulatorio), 2) cuando aumenta la presión hidrostática tubular (por tanto, del espacio de Bowman), como ocurre en la obstrucción urinaria, 3) cuando la presión oncótica plasmática sube a niveles muy altos (hemoconcentración debida a deshidratación grave, mieloma múltiple u otras disproteinemias), 4) cuando desciende el flujo sanguíneo renal, y por tanto el glomerular (hipovolemia grave, insuficiencia cardíaca grave), 5) cuando se reduce la permeabilidad (enfermedad glomerular difusa) y 6) cuando disminuye la superficie de filtración debido a la pérdida local o difusa de nefronas en la insuficiencia renal progresiva.

La pared del capilar glomerular se adapta perfectamente a las cantidades tan elevadas de agua que la atraviesan, pero sólo deja pasar las moléculas más pequeñas de los solutos. Las moléculas del tamaño de la inulina (aproximadamente 5 200 de peso molecular) atraviesan sin problemas la barrera glomerular, y aparecen en las mismas concentraciones en el espacio de Bowman que en el plasma, mientras que el transporte de solutos de tamaño cada vez mayor disminuye progresivamente, de tal suerte que cuando se aproximan al tamaño de la albúmina sérica la mayor parte quedan retenidos en el plasma. La albúmina, una molécula polianiónica presente en el plasma, sufre retención adicional por las *fuerzas electrostáticas* ejercidas por las moléculas de superficie con carga negativa situadas en las prolongaciones de los podocitos epiteliales que forman las *hendiduras de filtración* y los *diafragmas en hendidura.* Si se interrumpen estas barreras mecánicas y electrostáticas, lo que ocurre en muchas formas de lesión glomerular (cap. 264), grandes cantidades de proteínas plasmáticas logran acceder al filtrado glomerular.

Adaptación del glomérulo a la pérdida de nefronas

A medida que se pierde masa de nefronas, las restantes sanas (o menos dañadas) tienden a

hipertrofiarse y asumen una mayor carga funcional para compensar la pérdida global de la función. Por ejemplo, un enfermo sometido a nefrectomía unilateral pierde la mitad de la masa de nefronas y sufre una reducción de 50% del filtrado glomerular en el momento de la cirugía. Sin embargo, al cabo de unos meses la cantidad se eleva hasta 80% del valor preoperatorio. Esto significa que la GFR de cada una de las nefronas sobrevivientes aumenta por encima de lo normal, un estado que se conoce como *hiperfiltración*. Para que el filtrado se eleve en una nefrona se precisa un ajuste hemodinámico renal (aumento del flujo plasmático glomerular y de la presión hidrostática en el capilar glomerular) que incremente las fuerzas de ultrafiltración, así como una hipertrofia glomerular que expanda la superficie máxima disponible para el filtrado. Estas adaptaciones anatómicas se manifiestan en un aumento de tamaño de los glomérulos (y túbulos) en los cortes histológicos de los sujetos con un solo riñón. En las enfermedades renales crónicas se observan cambios estructurales similares, con cúmulos de glomérulos y túbulos hipertrofiados intercalados con áreas de parénquima atrofiado o cicatrizado. Aunque no se puede medir directamente el filtrado glomerular en una sola nefrona humana, cabe admitir que un aumento local del tamaño de las nefronas en un enfermo con un proceso renal crónico indica, en general, un incremento local del filtrado por nefrona, y que estas adaptaciones dinámicas suponen un mecanismo para compensar la destrucción de las nefronas.

Equilibrio glomerulotubular

La integración tan estrecha entre las funciones del glomérulo y el túbulo (*equilibrio glomerulotubular*) que se advierte en la insuficiencia renal crónica (*chronic renal failure*, CRF) apoya la tesis según la cual el modo habitual por el que disminuye el filtrado glomerular en la CRF es la pérdida progresiva de nefronas. La conservación del equilibrio glomerulotubular hasta las fases finales de la CRF resulta esencial para la *hipótesis de la nefrona intacta*, que afirma en esencia lo siguiente: a medida que avanza la CRF, el funcionamiento renal se sustenta en un grupo cada vez menor de nefronas funcionales (o hiperfuncionales), y no en un número de nefronas conservado, pero cada una de ellas con capacidad de funcionamiento reducida. Esta hipótesis tiene gran interés para explicar los mecanismos de progresión de la CRF. Existen muchas pruebas de que las nefronas sometidas a una mayor carga excretoria durante largos períodos acaban siendo dañadas a causa de los ajustes señalados. Por tanto, el coste de estas adaptaciones compensadoras a la pérdida de nefronas es una destrucción imparable de las reservas de éstas.

La magnitud de la hiperfiltración de cada nefrona, cuando se pierde la mitad de la masa de éstas, carece por lo general de consecuencias negativas graves e incluso se puede sostener durante dos o tres decenios. Sin embargo, si desaparece más de la mitad de toda la masa de nefronas, como sucede en la cirugía conservadora de traumatismos renales bilaterales, neoplasias o enfermedades renales inactivas, las nefronas residuales se encuentran al límite de su capacidad compensatoria. Dichas adaptaciones pueden compensar a corto plazo la tendencia del filtrado glomerular a descender, pero con el tiempo se instauran la proteinuria y una glomerulosclerosis focal y segmentaria, tanto más cuanto mayor sea la cantidad de nefronas destruidas o extirpadas. En

consecuencia, el filtrado glomerular desciende de modo progresivo. El estudio experimental de los procesos de lesión glomerular revela que las secuelas negativas a largo plazo del déficit grave de nefronas van precedidas siempre de incremento en la presión hidrostática del capilar glomerular (hipertensión capilar glomerular) y de hiperperfusión e hipertrofia glomerulares. Las medidas destinadas a controlar la respuesta adaptativa pueden mejorar la aparición ulterior de insuficiencia renal. En concreto, los medicamentos (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina II) y otras intervenciones (como la restricción dietética de proteínas) que reducen la presión glomerular pueden retrasar el ritmo de avance de la enfermedad renal experimental y humana. Sin estas intervenciones, cada vez más glomérulos dejan de funcionar como consecuencia de la glomerulosclerosis avanzada y de la alteración de la estructura y la función del túbulo; todo ello culmina en una pérdida completa del filtrado glomerular (es decir, insuficiencia renal terminal). Esta *vía final común* del daño renal crónico explica la naturaleza progresiva de la insuficiencia renal crónica causada por enfermedades renales muy distintas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

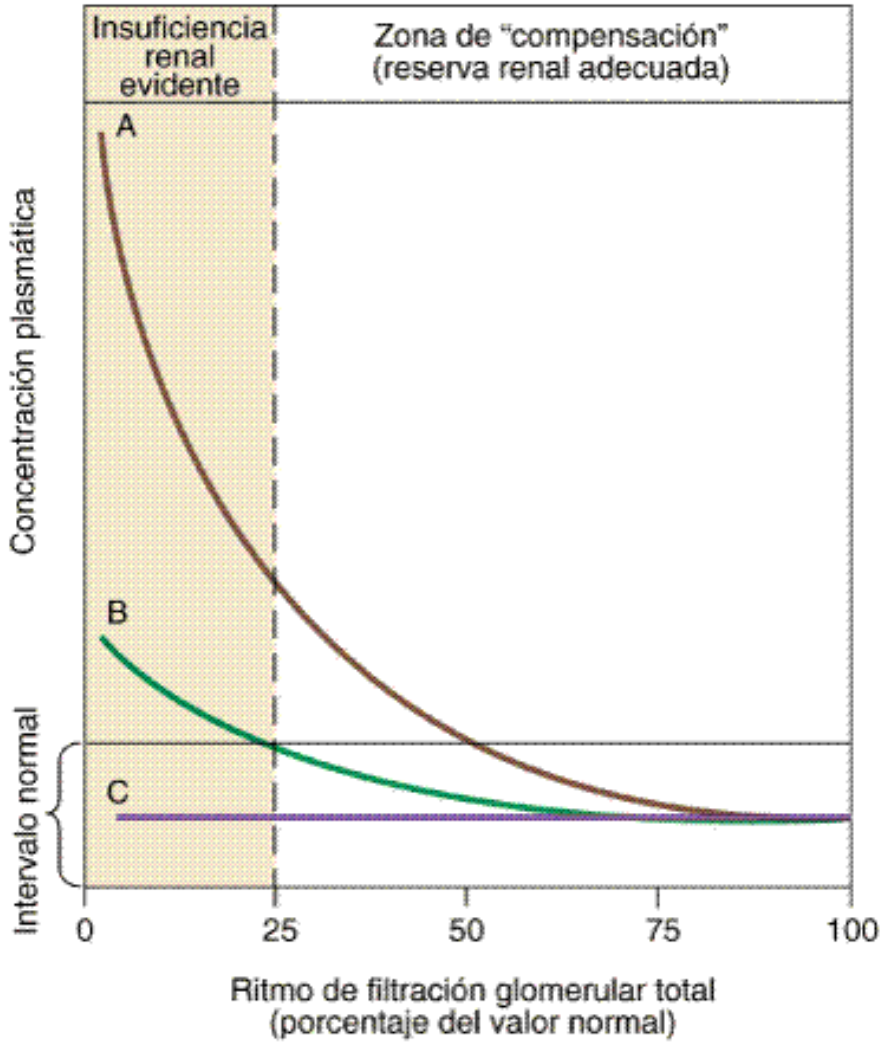
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consecuencias biológicas de las reducciones mantenidas de GFR

La figura 259-1 describe las principales respuestas a estas alteraciones de la filtración. El grado de reducción de la GFR total se representa en la abscisa, expresado como porcentaje de la normalidad (100%). El manejo por el riñón de gran parte de los solutos normalmente contenidos en el filtrado glomerular se ajusta a tres patrones generales. La curva *A* describe el patrón que rige para sustancias como la creatinina y la urea, que en condiciones normales dependen mucho del filtrado glomerular para su excreción a la orina; es decir, la excreción no es influida en grado apreciable por la secreción. Por tanto, como se muestra en la figura, según disminuye la GFR los valores plasmáticos de creatinina, urea y otras sustancias que se excretan principalmente por filtración aumentan de forma progresiva.

FIGURA 259-1.



Patrones representativos de adaptación para los diferentes tipos de solutos de los líquidos corporales en la insuficiencia renal crónica. (Según *NS Bricker et al,* en *BM Brenner (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2000.*)

El curso clínico de la CRF también suele adaptarse al patrón descrito por la curva *A*. Los pacientes con CRF casi siempre pasan de un largo período asintomático de "compensación" a una fase terminal más acelerada y clínicamente sintomática. En otras palabras, aun en las formas crónicas de la lesión renal que destruyen más de la mitad de las nefronas, los valores de creatinina y urea en plasma pueden mantenerse dentro de límites normales. Al continuar la pérdida de nefronas y la disminución de la GFR, los límites de reserva renal se sobrepasan, y la continua acumulación de solutos en la curva tipo *A* da lugar a concentraciones plasmáticas anormalmente altas (fig. 259-1). Como se cree que estos solutos retenidos ejercen efectos "tóxicos" casi sobre todos los sistemas orgánicos, en este momento se hacen evidentes las manifestaciones de la insuficiencia renal crónica.

La acumulación de solutos en la curva tipo *A* con insuficiencia renal progresiva sigue hasta que se restablece el equilibrio externo, es decir, hasta que se alcanza un equilibrio exacto entre las cifras de ingestión o producción por un lado, y de excreción por el otro. En el caso de la creatinina, p. ej., suponiendo una cifra constante de producción de creatinina, una reducción de 50% de la GFR hace que, aproximadamente, se duplique la concentración de creatinina plasmática. Esto último restablece la carga filtrada de creatinina (es decir, GFR y concentración de creatinina plasmática) a

la normalidad, y la cifra de excreción urinaria vuelve a ser equivalente a la tasa de producción de creatinina. *En la práctica, mientras que las cifras netas de adquisición y producción (es decir, la función hepática y la masa muscular) permanezcan razonablemente constantes, la relación inversa entre concentraciones plasmáticas de solutos (como creatinina y urea) y la GFR es lo suficientemente fiable y predecible para permitir que los valores plasmáticos de los solutos sirvan como índices clínicos útiles de la GFR.* Sin embargo, cuando la masa muscular es escasa, como sucede en la pérdida grave de peso, valores plasmáticos normales de creatinina pueden ocultar un descenso considerable del filtrado glomerular.

Al contrario que los solutos de la curva tipo *A*, los valores plasmáticos de fosfato (PO_4^{3-}), urato, potasio (K^+) e hidrógeno (H^+) no suelen aumentar por encima del intervalo normal hasta que la GFR desciende hasta un pequeño porcentaje de la normalidad. Con la insuficiencia renal progresiva, este patrón de respuesta (curva *B* en la figura 259-1) refleja la participación de los mecanismos de transporte tubular que contribuyen a la excreción de estas sustancias. En otras palabras, a *medida que desciende la GFR, los túbulos facilitan la excreción de fracciones cada vez más grandes de la carga filtrada de estos solutos, ya sea aumentando su secreción o disminuyendo su reabsorción.* Los valores plasmáticos de los solutos de la curva *B*, por tanto, aumentan mucho menos que los de la curva *A* porque con la reducción de la GFR, la *tasa de excreción por nefrona* y, por tanto, la *fracción de excreción* aumentan. Al final, no obstante, el aumento de la fracción de excreción no se puede adaptar al decremento de la carga neta filtrada de estos solutos producida por una GFR disminuida, y los valores plasmáticos suben (fig. 259-1). Por lo menos para urato, PO_4^{3-} y K^+, el aumento de la fracción de excreción suele servir para mantener los valores plasmáticos normales hasta que la GFR desciende por debajo de un cuarto de lo normal.

Finalmente, para ciertos solutos, como el cloruro sódico (NaCl), las concentraciones plasmáticas permanecen normales a lo largo de todo el avance de la CRF, a pesar de la ingestión continua de estas sustancias en cantidades normales (curva *C* en la figura 259-1). La compensación representa una adaptación fundamental al daño renal crónico. Para ilustrar la magnitud de la adaptación implicada es útil comparar la excreción de sodio (Na^+) en un individuo normal (GFR de 125 ml/min) con la de un individuo con insuficiencia renal avanzada (GFR de 2 ml/min). Se permite a ambos sujetos que tomen una dieta que contenga 7 g de sal al día (120 mmol de Na^+). Con una concentración sérica normal de Na^+ de 140 mmol/L, el equilibrio externo de Na^+ se logra normalmente excretando alrededor de 0.5% de la carga filtrada de Na^+. Por el contrario, para que se mantenga el equilibrio externo en el paciente con CRF, la fracción de excreción del Na^+ debe subir 30%. En otras palabras, el *equilibrio externo del* Na^+ requiere que el sujeto con CRF excrete a diario la misma cantidad de Na^+ que el sujeto normal. Dada la drástica reducción de la GFR en la CRF, el equilibrio externo sólo se puede lograr mediante una transformación de los procesos de reabsorción de Na^+ en los túbulos supervivientes, de modo que una fracción progresivamente mayor de la carga filtrada de sodio escape a la reabsorción y aparezca en la orina final.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

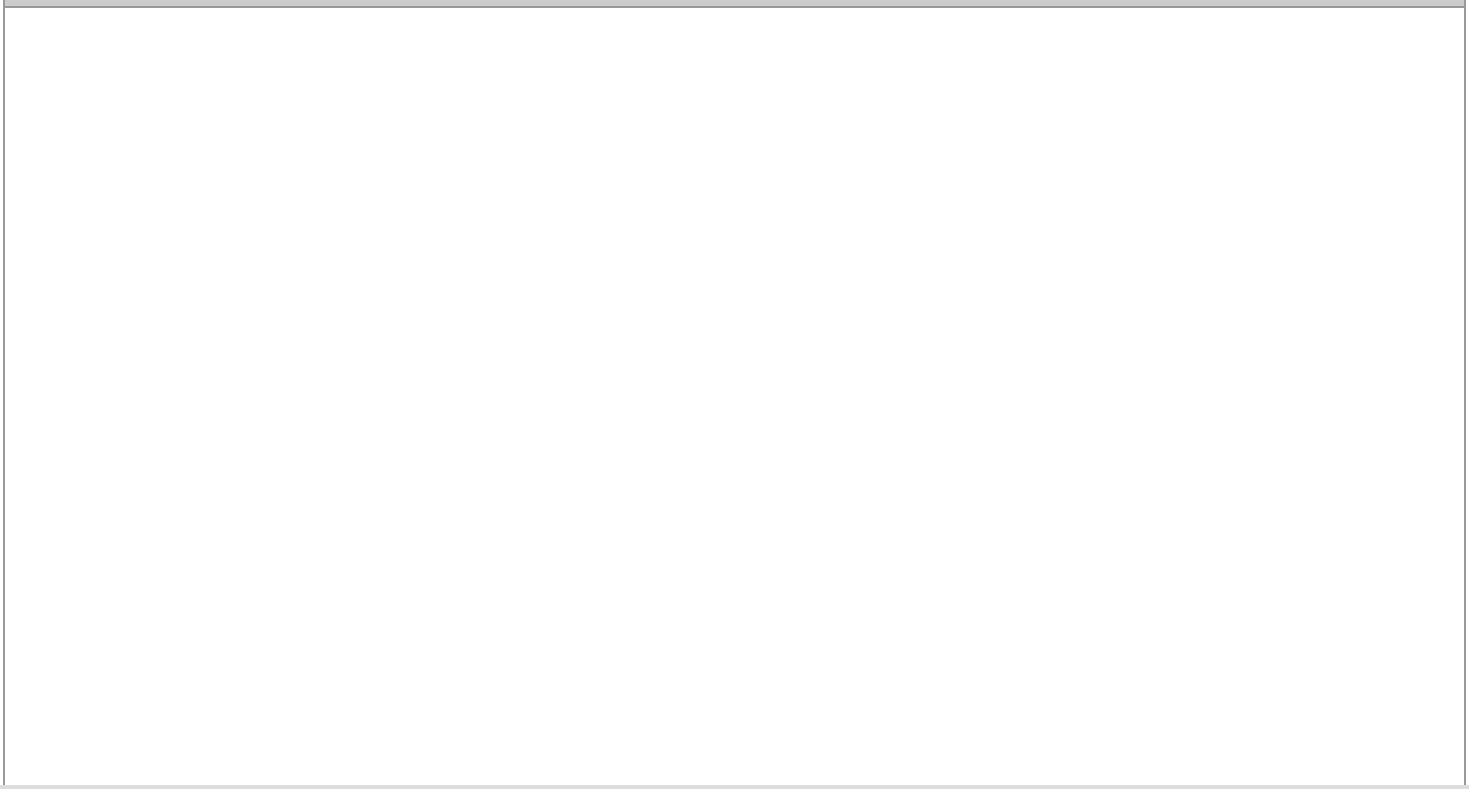
Mecanismos de adaptación del transporte tubular a la pérdida de nefronas

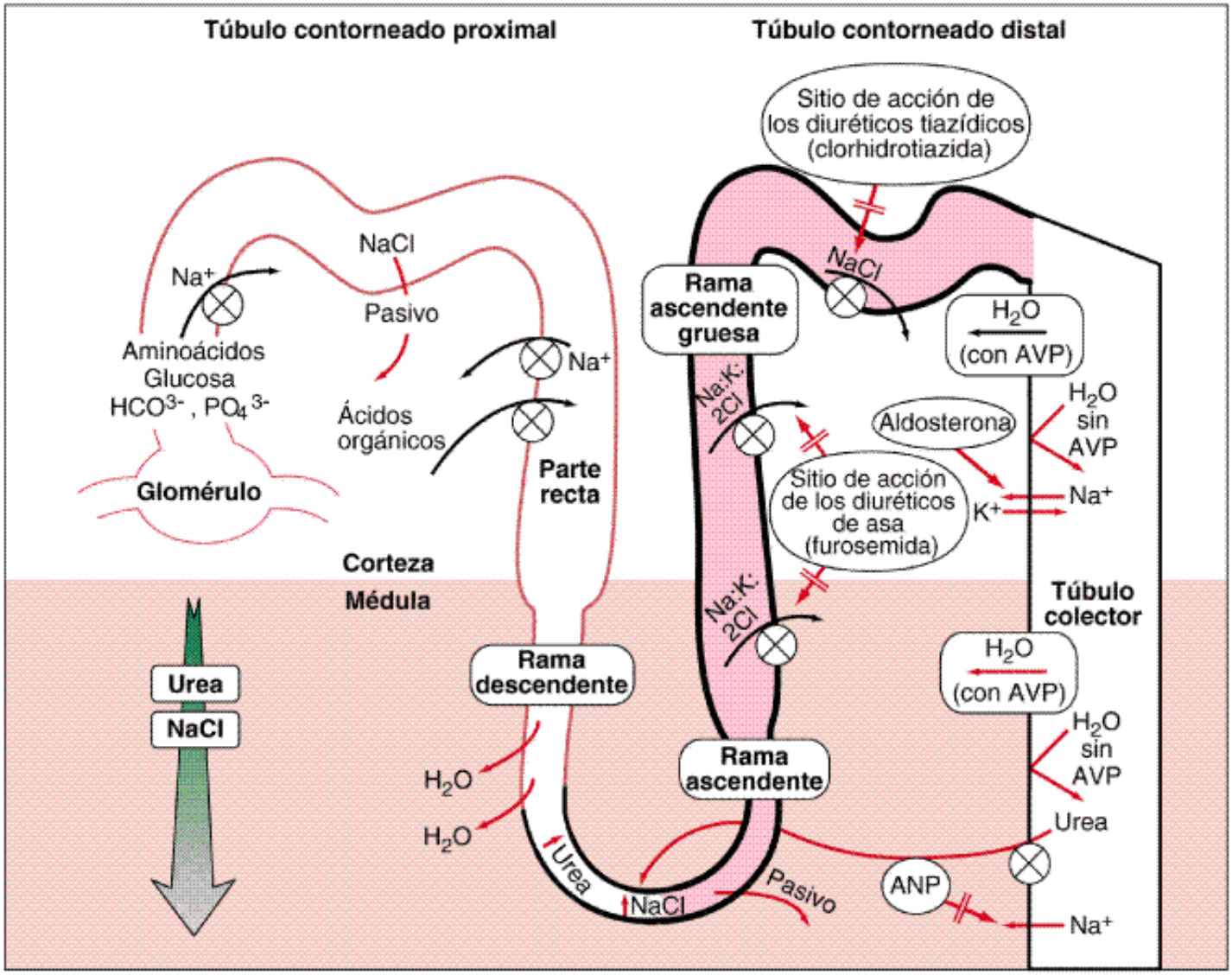
A pesar de la pérdida progresiva de nefronas, muchos de los mecanismos que controlan el equilibrio de solutos y agua difieren sólo cuantitativa, y no cualitativamente, de los que operan con normalidad. Así se mantiene el equilibrio glomerulotubular. Los mecanismos más importantes se exponen a continuación.

Transporte tubular de cloruro sódico y agua

La mayor parte del agua y de las sales de sodio filtradas es absorbida por los túbulos, permitiendo que cantidades pequeñas y variables, equivalentes a las cantidades ingeridas cada día, alcancen la orina final. Alrededor de dos tercios del ultrafiltrado glomerular son reabsorbidos en el *túbulo proximal* con pocos cambios en la osmolalidad o en la concentración de Na^+ de la fracción no reabsorbida (fig. 259-2). En otras palabras, la reabsorción de líquidos en el túbulo proximal es casi *isosmótica* y acoplada al transporte activo de Na^+. Dado que el cloruro (Cl^-) y el bicarbonato (HCO_3^-) son los principales aniones en el líquido extracelular, la mayor parte del Na^+ filtrado se reabsorbe con estos aniones. En la porción inicial del túbulo proximal, el bicarbonato es el principal anión que acompaña a la reabsorción de sodio. Este proceso ocurre a través de un mecanismo de intercambio Na^+/H^+ en el borde en cepillo luminal y depende de la anhidrasa carbónica. Glucosa, aminoácidos y otros solutos orgánicos (p. ej., lactato) también son masivamente reabsorbidos en el túbulo contorneado proximal mediante un proceso de cotransporte que liga la entrada a la célula de estos sustratos orgánicos con el sodio.

FIGURA 259-2.





Funciones de transporte de los diversos segmentos anatómicos de la nefrona de mamífero. La reabsorción de líquido en el túbulo proximal es isosmótica; le corresponde aproximadamente la reabsorción de dos tercios del Na^+ y el H_2O filtrados. La mayor parte del HCO_3^- de los aminoácidos y de la glucosa filtrados es reabsorbida en la porción inicial del túbulo contorneado proximal. La reabsorción de glucosa y aminoácidos va acoplada con el transporte de Na^+ y, en consecuencia, genera una diferencia de potencial negativa dentro de la luz del túbulo. Al mismo tiempo se reabsorbe HCO_3^- por un mecanismo no electrógeno, a través de la secreción de H^+. El transporte activo de estos solutos tiene como consecuencia la concentración transepitelial y gradientes eficaces de presión osmótica que estimulan el flujo de H_2O a través del túbulo proximal hacia los capilares peritubulares. El aumento de concentración de Cl^- en el líquido tubular es una consecuencia recíproca necesaria del decremento de la concentración luminal de HCO_3^-. La elevada concentración resultante del Cl^- pasa a ser una fuerza fundamental para el transporte pasivo hacia el exterior de Cl^- siguiendo su gradiente de concentración; el resultado es una diferencia de potencial positiva en la luz en la parte final del tubo contorneado proximal.

La parte recta del túbulo proximal es capaz de efectuar el transporte electrógeno activo de Na^+ independientemente del transporte de solutos orgánicos. En condiciones normales, alrededor de la tercera parte del filtrado glomerular penetra en la rama descendente del asa de Henle. Como esta rama descendente delgada no puede efectuar el transporte activo de NaCl hacia fuera, y se caracteriza por escasa permeabilidad para Na^+ pero elevada para H_2O, el agua sale pasivamente cuando el líquido se acerca a la curva del asa de Henle. En consecuencia, en la parte delgada de la rama ascendente del asa (en gran parte impermeable al H_2O y a la urea pero muy permeable al NaCl), penetra un líquido hipertónico con mayor concentración de NaCl, pero menor cantidad de urea que en el intersticio medular vecino. Esto permite la difusión pasiva de NaCl hacia el exterior. El transporte activo de Na:K:2Cl a través de la parte gruesa e impermeable al agua de la rama ascendente del asa de Henle permite la separación de soluto y agua. En consecuencia, el líquido tubular se diluye y el intersticio medular se vuelve hipertónico.

Sea cual fuere la osmolalidad final de la orina, el líquido que penetra en el túbulo contorneado distal siempre es hipoosmolar. En este segmento se realiza la reabsorción activa de Na^+. Casi todo el túbulo contorneado distal, excepto su porción terminal, es impermeable al agua, incluso en presencia de AVP. La aldosterona ejerce su acción en este segmento aumentando la reabsorción de Na^+, acoplada en forma variable con la secreción de K^+ e H^+. Las porciones cortical y papilar del túbulo colector son los lugares donde la AVP ejerce su acción principal. La permeabilidad de estos segmentos para el agua en ausencia de AVP es muy baja, pero puede aumentar considerablemente en presencia de AVP. Estos segmentos también se caracterizan por reabsorción activa de Na^+, que parece depender de la presencia de mineralocorticoide. En ausencia de AVP el túbulo colector es impermeable al agua, de manera que por él circula líquido hipotónico. Sin embargo, en presencia de AVP, a este nivel se reabsorbe ávidamente el agua, con el resultado final de una orina hipertónica. Se muestran los lugares de acción de la furosemida y de los diuréticos tiazídicos, así como de la aldosterona y del péptido natriurético auricular (*atrial natriuretic peptide,* ANP).

Tres procesos parecen operar en paralelo para acoplar la absorción de agua (es decir, el volumen) con la absorción de solutos. En primer lugar, dada la permeabilidad tan elevada al agua de este segmento de la nefrona, diferencias transepiteliales de osmolalidad muy pequeñas, es decir, una *hipotonicidad luminal* del orden de los dos o tres mosmol/L, producida mediante absorción de solutos, podría impulsar la absorción del agua. En segundo lugar, dada la absorción preferente de HCO_3^- y de solutos orgánicos en las primeras porciones del túbulo proximal, las concentraciones de estas sustancias descienden mientras que las de cloruro aumentan a lo largo del túbulo proximal. Se produciría una reabsorción de volumen si la tasa de difusión de Na^+ y Cl^- en el sentido de sus respectivos gradientes electroquímicos en el epitelio del túbulo proximal fuera mayor que la tasa de difusión de retorno del bicarbonato sódico a la luz. Entonces se establecería un *gradiente osmótico eficaz.* Por último, la *hipertonía del espacio intersticial lateral* generada por las diferencias en la velocidad de entrada y salida (por difusión) de los solutos contribuye asimismo al acoplamiento entre la reabsorción de agua y solutos.

Reabsorción de líquido en los túbulos contorneados proximales

Ésta es sensible a las *fuerzas de Starling*, es decir, a las presiones hidrostática y coloidosmótica (u oncótica) que actúan a través de las paredes de los capilares peritubulares. Dado que las proteínas plasmáticas en los capilares glomerulares son concentradas por ultrafiltración, hay un importante aumento de la presión oncótica a lo largo de la red capilar glomerular. Este incremento de la presión oncótica se transmite prácticamente invariable a las primeras ramas de los capilares peritubulares, por medio de las arteriolas eferentes. Sin embargo, estos vasos de resistencia provocan un descenso considerable de la presión hidrostática, de forma que cuando el plasma alcanza los capilares peritubulares, la presión oncótica sobrepasa con mucho a la hidrostática. Las fuerzas de Starling están por tanto orientadas al modo de *absorción*, que contrastan con el modo de *filtración* del glomérulo, donde la presión hidrostática sobrepasa a la oncótica. La magnitud del exceso de presión oncótica sobre la hidrostática en la red capilar peritubular regula la tasa global de reabsorción de líquido por los capilares peritubulares. Por tanto, cuando disminuye la presión oncótica peritubular o aumenta la hidrostática, se reduce la absorción de líquido por estos capilares. El resultado es que se retiene líquido en el espacio intersticial, lo que tiende a aumentar la presión hidrostática y, finalmente, retrasa la salida de líquido de los canales intercelulares laterales.

Sin una ruta de drenaje adecuada, el líquido de los canales retrocede a la luz del túbulo y disminuye la *reabsorción neta del líquido* en este segmento del túbulo. Ocurre lo contrario en las situaciones en que la presión oncótica peritubular aumenta (incremento de la fracción de filtración) o disminuye la presión hidrostática (aumento del tono arteriolar eferente). En estas circunstancias, la absorción capilar peritubular está aumentada, dando lugar en última instancia a un *incremento de la reabsorción neta del líquido* por el

túbulo proximal. Pese a que los factores físicos parecen los determinantes esenciales de la reabsorción de líquido en el túbulo proximal, algunas hormonas (p. ej., angiotensina II) también regulan por vía directa la reabsorción de líquidos, puesto que aumentan la entrada luminal de Na^+ en las células del túbulo proximal a través de un intercambiador apical de sodio e hidrógeno.

Ramas del asa de Henle

Al contrario de lo que ocurre en el túbulo proximal, no se ha establecido un transporte activo de sodio hacia el exterior en la *rama ascendente fina del asa de Henle.* Sin embargo, se produce un transporte pasivo de sal hacia fuera, como se indica en la figura 259-2. En el siguiente segmento de la nefrona, la *rama ascendente medular gruesa del asa de Henle*, la concentración de NaCl disminuye por debajo de la que existía al principio de este segmento. Aquí se produce la absorción de Cl^- por un proceso activo en el que interviene un mecanismo de cotransporte $Na^+:K^+:2Cl^-$ sensible a la furosemida en la membrana luminal; la mitad del proceso de absorción de Na^+ se realiza de forma pasiva, dirigida por el voltaje transepitelial positivo de la luz. Este cotransporte es el lugar de acción de los potentes diuréticos de asa y de las mutaciones que originan el síndrome de Bartter. Dado que la rama ascendente del asa de Henle es impermeable al agua, la reabsorción neta de NaCl genera un líquido tubular hipotónico, y también origina las elevadas concentraciones de NaCl del intersticio medular externo (fig. 259-2).

Túbulo distal

El líquido que abandona la rama ascendente gruesa del asa de Henle suele tener baja concentración de NaCl, una característica independiente del estado de hidratación del organismo. En el *túbulo distal*, la reabsorción de agua es variable y depende del estado de hidratación o, más específicamente, de la presencia o ausencia de arginina vasopresina (AVP) en plasma. En ausencia de AVP, éste y otros segmentos más distales de la nefrona son impermeables al agua, por lo que el líquido hipotónico que entra en este segmento es excretado como *orina diluida.* De hecho, la continua reabsorción de sal a lo largo del túbulo contorneado distal y los segmentos del túbulo conector produce una posterior dilución de la orina. Este proceso es inhibido por los diuréticos tiazídicos. En presencia de AVP, la permeabilidad al agua de estos segmentos aumenta. Esto es posible por la inserción de proteínas conocidas como *acuaporinas* en la membrana celular luminal de las células del túbulo contorneado distal. Estas proteínas facilitan el movimiento de agua desde el ambiente de baja osmolalidad de la luz del túbulo contorneado distal a la mayor osmolalidad del intersticio medular, contribuyendo así a crear una orina final diluida. Se sigue reabsorbiendo el NaCl de la luz del túbulo, contra gradientes químicos y eléctricos moderadamente abruptos. El proceso de reabsorción de NaCl en el túbulo colector es intensificado por la *aldosterona.*

Túbulos y conductos colectores

El *túbulo colector cortical* posee escasa permeabilidad al agua en ausencia de AVP, mientras que la permeabilidad aumenta en presencia de la hormona. La sensibilidad de este segmento a la AVP parece más pronunciada que la del túbulo contorneado distal. Como ocurre con el túbulo contorneado distal, el túbulo colector cortical reabsorbe NaCl de forma activa y es estimulado por aldosterona.

El segmento terminal de la nefrona distal es el *conducto colector papilar*, muy ramificado. El continuo transporte de electrólitos en este segmento determina las grandes diferencias de concentración de iones que normalmente existen entre la orina y el plasma. Como ocurre en el túbulo colector cortical, el transporte de Na^+ parece ser activo, dado que la reabsorción se produce contra gradientes electroquímicos considerables. La tasa de transporte de Na^+ en este segmento depende de la carga de Na^+ entregada por segmentos más

proximales, y es influida también por la aldosterona. La permeabilidad al agua aumenta también mucho en presencia de la AVP.

Efecto de la pérdida de nefronas sobre el transporte de cloruro sódico en las nefronas supervivientes

Con la progresiva destrucción de nefronas, el *mantenimiento del equilibrio externo de NaCl requiere que la fracción de excreción de sal aumente según disminuye la GFR.* Varios mecanismos contribuyen a este aumento adaptativo de la fracción de excreción de Na^+. Al perder unidades funcionantes de nefronas, las fuerzas capilares peritubulares de Starling se alteran, de modo que disminuye la reabsorción tubular proximal de NaCl y de agua. Por ejemplo, en la hipertensión arterial, una característica común de la insuficiencia renal crónica, podría ocurrir un aumento de la presión hidrostática capilar peritubular, que tiende a inhibir la reabsorción proximal neta de líquido. Del mismo modo, puede esperarse que la presión oncótica capilar peritubular disminuya, debido tanto a las reducciones de la fracción de filtración como a la hipoalbuminemia.

Diversos factores que regulan el transporte de NaCl a través de los túbulos en condiciones de reposo también pueden aumentar la fracción de excreción de NaCl en la insuficiencia renal. El corazón libera péptidos natriuréticos auriculares en respuesta al aumento de las presiones de llenado cardíaco (auricular), como se observa en caso de incremento del volumen plasmático o taquiarritmias auriculares. Estos péptidos afectan la natriuresis reduciendo la reabsorción neta de Na^+ a través de sus acciones complementarias sobre el transporte de Na^+ en el túbulo colector y de la alteración de las fuerzas de Starling en los vasos rectos adyacentes. Existen otros reguladores de los procesos de transporte tubular que también colaboran a la mayor natriuresis por unidad nefronal cuando disminuye la masa renal o se pierden nefronas. Los valores plasmáticos de las prostaglandinas vasodilatadoras se elevan en la CRF, al igual que los de otros inhibidores del transporte, incluidos uno o más inhibidores de la Na^+,K^+-ATPasa. El suero y la orina de los pacientes con uremia contienen toxinas retenidas capaces de inhibir esta enzima.

La tasa obligatoriamente elevada de excreción de solutos por nefrona superviviente (denominada diuresis osmótica debido a la urea y a otros solutos retenidos) también contribuye a aumentar la fracción de excreción de NaCl, de modo muy parecido a como ocurre en sujetos normales después de la administración de solutos no reabsorbibles como el manitol. Finalmente, ciertas formas de CRF tienden a asociarse con pérdidas excesivas de sal en la orina. Estas *nefropatías con pérdida de sal* son pielonefritis crónica y otras enfermedades tubulointersticiales (cap. 266), así como poliquistosis renal y enfermedad medular quística. Estos trastornos tienen en común una mayor destrucción de las porciones medular y tubulointersticial que de las porciones cortical y glomerular del parénquima renal. → ***En el capítulo 261 se exponen trastornos clínicos que se asocian con la regulación alterada del NaCl por el riñón en la CRF (como hipovolemia e hipervolemia, hipertensión, etc.).***

Efectos de la pérdida de nefronas sobre la reabsorción de agua en las nefronas supervivientes

Como ocurre con el NaCl, la fracción de excreción de agua aumenta progresivamente a medida que avanza la insuficiencia renal, por lo que incluso en el paciente con GFR total de 5 ml/min o menos se mantiene el equilibrio externo de agua. Las adaptaciones del control del agua por el riñón enfermo son importantes en los defectos de concentración y dilución de la orina, y de ahí la poliuria, la nicturia y la tendencia a la sobrecarga de líquidos que con frecuencia se ven en la CRF (cap. 40). Para apreciar los mecanismos implicados hay que comparar las respuestas de un sujeto normal y de un individuo urémico en el mantenimiento del equilibrio de

agua externa. Suponiendo que ambos sujetos ingieran la misma dieta y la misma cantidad de líquido, la excreción total de solutos y de volumen en cada sujeto debería ser también idéntica. Si la *carga obligatoria de solutos* que debe excretar cada uno es de 600 mmol/día (600 mosmol/día), y la osmolalidad urinaria es de 300 mmol/kg de agua (300 mosmol/kg), hace falta un volumen urinario de 2 L/día para excretar la carga total de solutos. Si la GFR en los sujetos normales y urémicos es de 180 y 4 L/día, respectivamente, la excreción de volumen urinario de 2 L/día representa la excreción de un poco más del 1% del agua filtrada por el individuo normal en comparación con un valor mucho mayor, 50%, en el sujeto con CRF. Dado que el intervalo de osmolalidades urinarias que el riñón enfermo puede alcanzar (250 a 350 mmol/kg [250 a 350 mosmol/kg]) es más reducido que en el riñón normal (40 a 1 200 mmol/kg [40 a 1 200 mosmol/kg]), el individuo con función normal es capaz de excretar la carga de solutos diaria obligatoria de 600 mmol (600 mosmol) en tan sólo 500 ml de orina al día o hasta en 15 L/día, en comparación con el intervalo menor de la insuficiencia renal que oscila entre 1.7 y 2.4 L/día.

En la CRF, la limitación de la capacidad de concentrar la orina suele correlacionarse con otras medidas de la disfunción renal. Por tanto, la isostenuria (orina con osmolalidad parecida a la del plasma) es un dato casi universal cuando la GFR desciende por debajo de los 25 ml/min. Para este nivel de GFR y por debajo, la osmolalidad urinaria no sube ni con dosis suprafisiológicas de AVP, lo que sugiere que el defecto de concentración tiene que ver con un trastorno de la capacidad de concentración de las nefronas supervivientes. La mayor fracción de excreción de diversos solutos por cada nefrona determina una pérdida obligada de agua (diuresis de solutos) en proporción más o menos isotónica. De este modo, se impide la formación de una orina concentrada. Las anomalías patológicas de la estructura de la médula renal (asas de Henle, vasos rectos), las aberraciones en el flujo renal medular y el transporte defectuoso de NaCl en la rama ascendente del asa de Henle contribuyen también indudablemente a este defecto de la concentración de orina.

Dado que los pacientes con insuficiencia renal crónica no pueden excretar una orina concentrada ni tampoco diluida, deben tener acceso a cantidades adecuadas y en cierto modo constantes de agua para asegurar la excreción de las cantidades diarias totales de solutos. Por esta causa, la restricción del aporte de líquido puede ser peligrosa en los pacientes con CRF. Igualmente, la alteración de la capacidad de dilución puede impedir que muchos pacientes excreten las cantidades excesivas de líquidos ingeridas. → ***La consecuencia de los patrones anormales de excreción de agua en la CRF, entre ellas las tendencias al desarrollo de hiponatriemia e hipernatriemia, se estudian en los capítulos 41 y 261.***

Transporte tubular de fosfato con una masa normal o reducida de nefronas

En condiciones fisiológicas normales, alrededor de 80 a 90% de la carga filtrada de fosfato se reabsorbe, fundamentalmente en el túbulo proximal. La *hormona paratiroidea* (*parathyroid hormone*, PTH), al aumentar la excreción de fosfatos por medio de la inhibición de su proceso de reabsorción proximal (cap. 331), tiene un cometido esencial en la homeostasis del fosfato. Cuando aumenta la ingestión de fosfato en la dieta se observa casi siempre un incremento *transitorio* de la concentración de fosfato en plasma. El resultado es un decremento transitorio similar de la concentración de calcio ionizado plasmático (debido fundamentalmente al depósito de fosfato cálcico en el hueso). Este descenso es detectado por un receptor específico de las células paratiroideas que, a su vez, estimula la secreción de PTH. Al aumentar la fracción de excreción de fosfato, la PTH restablece el equilibrio externo de fosfato y la normofosfatemia. Esto permite a las concentraciones plasmáticas ionizadas de calcio, y por ello a las de fosfato, volver a los límites normales, con lo que se elimina el estímulo para la descarga de PTH.

A medida que avanza la enfermedad renal, y con una ingestión constante de fosfato en la dieta, se logra el

equilibrio externo de fosfato mediante un descenso progresivo de la fracción de reabsorción de fosfato. El aumento de la secreción de PTH es un determinante esencial de esta respuesta fosfatúrica. Con cada subsiguiente descenso de la GFR, se reduce la cantidad total de fosfato filtrado por los glomérulos supervivientes, lo que induce una retención transitoria de fosfato y por tanto un aumento (aunque pequeño) de su concentración en el plasma. Esto provoca un pequeño descenso recíproco de la concentración de calcio ionizado en plasma y el correspondiente aumento de la secreción de PTH. Aunque se cree que la respuesta fosfatúrica de los túbulos supervivientes a esta elevación de la PTH circulante restablece la normalidad del fosfato y el calcio plasmáticos (al menos en la fase "compensada" de la CRF descrita por la curva *B* en la figura 259-1), el coste biológico de esta vuelta a la normofosfatiemia y a la normocalcemia es una *elevación persistente del valor de PTH en plasma.* Con los sucesivos descensos de la GFR, cada fase de este proceso global se repite, con la consecuencia de una elevación considerable del valor circulante de PTH.

Alteraciones del metabolismo de la vitamina D

Normalmente, los riñones son el principal lugar de la *conversión de la vitamina D en sus metabolitos activos*. Como se analiza en el capítulo 331, la vitamina D, sintetizada en la piel o adquirida de los alimentos, experimenta una hidroxilación inicial en el hígado para formar 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. En el riñón tiene lugar una segunda e importante hidroxilación, la formación de 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$]. Esta forma activa de la vitamina D actúa directamente sobre la glándula paratiroides suprimiendo la secreción de PTH, así como aumentando la absorción intestinal de calcio y de fosfato, y promoviendo la reabsorción de estos iones a partir del hueso. Al avanzar la enfermedad renal, la pérdida de nefronas disminuye la hidroxilación de la vitamina D; igualmente la retención de fosfato altera esta reacción. En la uremia no sólo están disminuidos los valores circulantes de $1,25(OH_2)D$, sino también los receptores que median su acción en las células paratiroideas. Estos dos efectos desinhiben la secreción de hormona paratiroidea y por tanto aumentan los valores de PTH en el plasma. La reducción de las concentraciones de $1,25(OH_2)D$ circulante al suprimirse la absorción de calcio en el intestino contribuye al desarrollo de hipocalcemia e hiperparatiroidismo en la CRF (cap. 261). → ***Véase en el capítulo 261 una exposición del hiperparatiroidismo en la insuficiencia renal crónica.***

Transporte de hidrógeno y de bicarbonato con una masa normal o reducida de nefronas

Como se expone en el capítulo 42, el pH del líquido extracelular suele mantenerse dentro de un intervalo estrecho, entre 7.36 y 7.44, a pesar de las variaciones diarias en la cantidad de ácidos que entran en los líquidos extracelulares a partir de la dieta y de las fuentes metabólicas (aproximadamente 1 mmol de H^+ por kg de peso corporal por día). Estos ácidos consumen los amortiguadores intracelulares y extracelulares, de los cuales el bicarbonato (HCO_3^-) es el más importante en el compartimiento intracelular. Dicha amortiguación reduce al mínimo los cambios de pH. Sin embargo, para que el sistema amortiguador del HCO_3^- mantenga su eficacia a largo plazo, son necesarios mecanismos de reposición, dado que con la inexorable adquisición de ácidos no volátiles a partir de la dieta y de las fuentes metabólicas, la capacidad de amortiguar terminaría por quedar exhausta, culminando finalmente en una acidosis letal. Los riñones normalmente impiden esta posibilidad *regenerando* el HCO_3^- y, por tanto, manteniendo la concentración de bicarbonato en el plasma. Además, los riñones también *reabsorben* el bicarbonato presente en el ultrafiltrado glomerular.

La *reabsorción* del HCO_3^- filtrado tiene lugar por el siguiente mecanismo. El bicarbonato filtrado se combina

con el H^+ secretado por las células del túbulo proximal, a través de un intercambiador Na^+/H^+, para formar ácido carbónico (H_2CO_3). Éste es deshidratado por la anhidrasa carbónica *luminal*, formando H_2O y CO_2, que se difunde libremente desde la luz a la sangre peritubular. Dentro de la célula del túbulo proximal, el OH^- que queda en virtud de la secreción de H^+ reacciona con el CO_2 bajo el efecto de la anhidrasa carbónica *intracelular*, formando HCO_3^-. Este ion es transportado a través de la membrana contraluminal de la célula del túbulo proximal por medio de un sistema electrógeno de cotransporte Na/HCO_3^- y vuelve a incorporarse al depósito extracelular de HCO_3^-. El resultado neto es la *reabsorción de un ion bicarbonato filtrado.* Los hidrogeniones en la orina se unen fundamentalmente a los amortiguadores filtrados (p. ej., de fosfato) en una cantidad (el llamado ácido titulable) equivalente a la cantidad de álcali necesaria para ajustar el pH de la orina al de la sangre. No obstante, no suele ser posible excretar toda la cantidad diaria de ácido como ácido valorable, debido a los límites del pH urinario. El metabolismo de la glutamina en las células del túbulo proximal para formar amonio (es decir, la amoniogénesis) sirve como mecanismo adicional para la eliminación de H^+ y la regeneración de bicarbonato. El metabolismo de la glutamina no sólo forma NH_4^+ (esto es, NH_3 más H^+), sino también HCO_3^- que es transportado a través de las células del túbulo proximal (regeneración del HCO_3^-). Para que este proceso regenere bicarbonato con eficacia es preciso que el NH_4^+ generado se excrete en la orina. La *amoniogénesis* responde a las necesidades acidobásicas del individuo. Ante una carga ácida aguda y una mayor necesidad de regeneración de HCO_3^-, la tasa de síntesis de amoníaco renal aumenta de inmediato.

La cantidad de hidrogeniones excretada como ácido valorable y NH_4^+ es igual a la cantidad de HCO_3^- regenerada en las células tubulares y añadida al plasma. En condiciones estables, la cantidad neta de ácido excretada a la orina (la suma de ácido valorable y de NH_4^+ menos HCO_3^-) debe ser igual a la cantidad de ácido obtenida por el líquido extracelular de todas las fuentes. Se producen acidosis y alcalosis metabólicas cuando este delicado equilibrio se altera, la primera como resultado de una excreción neta insuficiente de ácido, y la segunda por una excreción excesiva de ácido (cap. 42).

La pérdida progresiva de función renal suele producir escasos o nulos cambios del pH arterial, de la concentración de bicarbonato plasmático o de la presión arterial de dióxido de carbono (P_{CO_2}) hasta que la GFR se reduce a menos del 25% de lo normal. Por tanto, las tres cantidades tienden a descender a medida que se produce la *acidosis metabólica*. En general, la acidosis metabólica de la CRF no se debe a la superproducción endógena de ácidos, sino que es fundamentalmente un reflejo de la pérdida de nefronas, que limita la cantidad de NH_3 (y por tanto de HCO_3^-) que se puede generar. Aunque probablemente las nefronas supervivientes son capaces de generar cantidades supranormales de NH_3 *por nefrona*, la producción global de amoníaco por la población disminuida de nefronas se reduce hasta un punto inadecuado para permitir un amortiguamiento suficiente del H^+ en orina. Por eso, si bien los pacientes con CRF pueden acidificar la orina normalmente (es decir, un pH urinario de sólo 4.5), el defecto en la producción de NH_3 limita la excreción total diaria de ácido a 30 a 40mmol, o a la mitad o 2/3 de la cantidad de ácido no volátil que se añade al líquido extracelular en el mismo período. La acidosis metabólica producida por este equilibrio diario positivo para el H^+ rara vez es intensa en la CRF leve o moderada. El bicarbonato plasmático se mantiene bastante estable (pero en valores reducidos de 14 a 18 mmol/L) a expensas del amortiguamiento óseo. El hueso constituye una gran reserva amortiguadora gracias a su gran depósito de sales alcalinas (fosfato cálcico y bicarbonato cálcico). La disolución de esta fuente de amortiguamiento contribuye a la osteodistrofia de la CRF (fig. 261-1).

Aunque la acidosis de la CRF se debe a la pérdida de la masa tubular, depende no obstante en gran medida del nivel de la GFR. Cuando la GFR se reduce en grado moderado (es decir, a casi 50% de lo normal), la retención de aniones, principalmente sulfatos y fosfatos, no es pronunciada, por lo que según desciende el nivel de HCO_3^- plasmático debido a la disfunción tubular, la retención de Cl^- por los riñones induce *acidosis hiperclorémica.* En esta fase, por tanto, la *brecha aniónica es normal.* Sin embargo, con la sucesiva reducción de la GFR y la hiperazoemia más pronunciada, la retención de fosfatos, sulfatos y otros aniones *no medidos* es la regla, y la concentración plasmática de Cl^- desciende a valores normales a pesar del decremento en la concentración de HCO_3^- en plasma. *Por ello aparece una brecha aniónica elevada.*

Transporte tubular de potasio con una masa normal o reducida de nefronas

Como ocurre con el H^+, la concentración de K^+ en el líquido extracelular suele mantenerse dentro de límites relativamente estrechos, entre 4 y 5 mmol/L. El 95% o más del K^+ corporal total está en el compartimiento del líquido intracelular, donde la concentración intracelular es de casi 160 mmol/L. Los individuos normales mantienen el equilibrio externo de K^+ excretando a la orina una cantidad equivalente a la ingerida, menos las cantidades relativamente pequeñas que se pierden en heces y sudor. El K^+ se filtra libremente en el glomérulo, aunque la cantidad excretada no suele representar más de 20% de la cantidad filtrada. La mayor parte del K^+ filtrado es reabsorbida en las primeras porciones de la nefrona, unos dos tercios en el túbulo proximal y otro 20 a 25% adicional en el asa de Henle. En el túbulo distal y en segmentos de la nefrona terminal opera un proceso secretor de K^+. Éste depende fundamentalmente de la reabsorción de sodio y del voltaje negativo de la luz acompañante que crea un gradiente eléctrico a través de la pared del túbulo, favoreciendo la secreción de K^+ a la luz del túbulo distal y al túbulo colector.

La capacidad de mantener el equilibrio externo de K^+ y la concentración de potasio en el plasma hasta fases relativamente avanzadas de la evolución de la CRF se debe fundamentalmente al aumento progresivo de la fracción de excreción de K^+. En las porciones distales de los túbulos supervivientes se produce un gran aumento de la excreción de K^+. El incremento en la secreción de aldosterona contribuye a elevar la secreción tubular de K^+. Además, tanto el aumento del flujo tubular distal en las nefronas residuales funcionantes debido a la diuresis osmótica, como el incremento de la electronegatividad luminal creado por el aumento de la concentración de aniones muy impermeables, como fosfato y sulfato, facilitan la secreción de K^+. La aldosterona también estimula la entrada neta de K^+ en la luz del colon, un mecanismo que se sabe es intensificado en la CRF. → ***En los capítulos 260 y 261 se analizan con más detalle las anomalías de la homeostasis de K^+ en las formas aguda y crónica de la insuficiencia renal.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bushinsky DA: The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. Kidney Int 47:1816, 1995 [PMID: 7643553]

O'Callaghan CA, Brenner BM: *The Kidney at a Glance.* Oxford, Blackwell Science Ltd., 2000

Price SR, Mitch WE: Metabolic acidosis and uremic toxicity: Protein and amino acid metabolism. Semin Nephrol 14:232, 1994 [PMID: 8036357]

Taal MW et al: Adaptation to nephron loss, in *Brenner and Rector's The Kidney,* 7th ed, BM Brenner, (ed). Philadelphia, Saunders, 2004

Taal MW, Brenner BM: Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin II antagonists. Kidney Int 57:1803, 2000 [PMID: 10792600]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Insuficiencia renal aguda: introducción

La insuficiencia renal aguda (*acute renal failure*, ARF) es un síndrome caracterizado por disminución rápida del filtrado glomerular (horas o días), retención de productos de desecho nitrogenados y alteración del equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico. Este síndrome se produce en aproximadamente 5% de todos los ingresos hospitalarios y hasta en 30% de los ingresos en las unidades de cuidados intensivos. La oliguria (diuresis <400 ml/día) es frecuente (casi 50%), pero no constante. La ARF suele ser asintomática y se diagnostica cuando el examen bioquímico de los pacientes hospitalizados revela un incremento reciente de urea y creatinina en el plasma. La ARF puede complicar una amplia gama de enfermedades que, con fines de diagnóstico y tratamiento, se dividen por conveniencia en tres categorías: 1) trastornos de hipoperfusión renal, en los que el parénquima es intrínsecamente normal *(hiperazoemia prerrenal*, ARF prerrenal) (alrededor de 55%); 2) enfermedades del parénquima renal (*hiperazoemia renal,* ARF intrínseca) (aproximadamente 40%), y 3) obstrucción de las vías urinarias (*hiperazoemia posrenal,* ARF posrenal) (casi 5%). La mayor parte de las ARF son reversibles, puesto que el riñón destaca entre todos los órganos vitales por su capacidad de recuperarse de una pérdida casi completa de la función. No obstante, la ARF es una causa importante de morbilidad y mortalidad intrahospitalarias, debido en gran medida a la gravedad de las enfermedades que la desencadenan.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical | McGraw-Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología y fisiopatología

Hiperazoemia prerrenal (arf prerrenal)

Es la forma más común de ARF y constituye una respuesta fisiológica a hipoperfusión renal leve o moderada. Se corrige rápidamente tras la restauración del flujo sanguíneo renal y de la presión de ultrafiltración glomerular. El tejido parenquimatoso renal no está lesionado: de hecho, los riñones de los individuos con hiperazoemia prerrenal funcionan bien cuando son trasplantados a receptores con función cardiovascular normal. La hipoperfusión más grave puede ocasionar lesiones parenquimatosas renales isquémicas e hiperazoemia intrínseca (véase más adelante). Por tanto, la hiperazoemia prerrenal y la ARF intrínseca isquémica forman parte de un espectro de manifestaciones de la hipoperfusión renal. Como se ilustra en el cuadro 260-1, la hiperazoemia prerrenal puede complicar cualquier proceso que ocasione hipovolemia, bajo gasto cardíaco, vasodilatación sistémica o vasoconstricción renal selectiva.

Cuadro 260-1. Clasificación y causas principales de insuficiencia renal aguda

INSUFICIENCIA PRERRENAL
I. Hipovolemia
A. Hemorragia, quemaduras, deshidratación
B. Pérdida de líquido por el aparato digestivo: vómitos, drenaje quirúrgico, diarrea
C. Pérdida renal de líquidos: diuréticos, diuresis osmótica (p. ej., diabetes mellitus), insuficiencia suprarrenal
D. Secuestro de líquido en el espacio extravascular: pancreatitis, peritonitis, traumatismos, quemaduras, hipoalbuminemia grave
II. Bajo gasto cardíaco
A. Enfermedades de miocardio, válvulas y pericardio, arritmias, taponamiento
B. Otras: hipertensión pulmonar, embolia pulmonar masiva, ventilación mecánica con presión positiva
III. Aumento de la proporción entre resistencia vascular renal y sistémica
A. Vasodilatación sistémica: sepsis, antihipertensivos, reductores de la poscarga, anestesia, anafilaxis
B. Vasoconstricción renal: hipercalcemia, noradrenalina, adrenalina, ciclosporina, tacrolimo, anfotericina B
C. Cirrosis con ascitis (síndrome hepatorrenal)
IV. Hipoperfusión renal con trastorno de las respuestas autorreguladoras renales
Inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
V. Síndrome de hiperviscosidad (raro)
Mieloma múltiple, macroglobulinemia, policitemia
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INTRÍNSECA
I. Obstrucción vasculorrenal (bilateral o unilateral con un riñón funcionante)

A. Obstrucción de la arteria renal: placa ateroesclerótica, trombosis, embolia, aneurisma disecante, vasculitis
B. Obstrucción de la vena renal: trombosis, compresión
II. Enfermedades de los glomérulos o de la microvascularización renal
A. Glomerulonefritis y vasculitis
B. Síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombótica trombocitopénica, coagulación intravascular diseminada, toxemia del embarazo, hipertensión acelerada, nefritis por radiación, lupus eritematoso diseminado, esclerodermia
III. Necrosis tubular aguda
A. Isquemia: igual que para la insuficiencia prerrenal (hipovolemia, bajo gasto cardíaco, vasoconstricción renal, vasodilatación general), complicaciones obstétricas (desprendimiento de placenta, hemorragia puerperal)
B. Toxinas:
1. Exógenas: contraste radiológico, ciclosporina, antibióticos (p. ej., aminoglucósidos), quimioterápicos (p. ej., cisplatino), solventes orgánicos (p. ej., etilenglicol), paracetamol, abortivos ilegales
2. Endógenos: rabdomiólisis, hemólisis, ácido úrico, oxalato, discrasia de células plasmáticas (p. ej., mieloma)
IV. Nefritis intersticial
A. Alérgica: antibióticos (p. ej., betalactámicos, sulfamidas, trimetoprim, rifampicina), antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, captoprilo
B. Infecciosa: bacteriana (p. ej., pielonefritis aguda, leptospirosis), vírica (p. ej., citomegalovirus), fúngica (p. ej., candidosis)
C. Infiltrativa: linfoma, leucemia, sarcoidosis
D. Idiopática
V. Depósito y obstrucción intratubular
Proteínas de mieloma, ácido úrico, oxalato, aciclovir, metotrexato, sulfamidas
VI. Rechazo de trasplante renal
INSUFICIENCIA POSRENAL (OBSTRUCCIÓN)
I. Ureteral
Cálculos, coágulo sanguíneo, esfacelo de papila, cáncer, compresión externa (p. ej., fibrosis retroperitoneal)
II. Cuello de la vejiga
Vejiga neurógena, hiperplasia prostática, cálculos, cáncer, coágulo sanguíneo
III. Uretra
Estenosis, válvula congénita, fimosis

La hipovolemia induce un descenso de la presión arterial media, que es detectado como un menor estiramiento de los barorreceptores arteriales (p. ej., seno carotídeo) y cardíacos. Los barorreceptores activados desencadenan una serie de respuestas neurohumorales coordinadas destinadas a mantener el volumen sanguíneo y la presión arterial, como son la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la liberación de arginina vasopresina (AVP; antiguamente llamada hormona antidiurética). Noradrenalina, angiotensina II y AVP actúan al unísono en un intento de mantener la perfusión cardíaca y cerebral e inducen vasoconstricción en lechos vasculares relativamente "poco importantes" como los musculocutáneos y esplácnicos, reducen la pérdida de sal por las glándulas sudoríparas, estimulan la sed y la apetencia por la sal, y favorecen la retención renal de sal y agua. Perfusión glomerular, presión de ultrafiltración y filtrado glomerular se mantienen en condiciones de hipoperfusión leve debido a diversos mecanismos compensadores. Los receptores de estiramiento de las arteriolas aferentes, en respuesta al

decremento de la presión de filtración, desencadenan una vasodilatación de estas arteriolas a través de un reflejo miógeno local (autorregulación). También se promueve la biosíntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (p. ej., prostaglandina E_2 y prostaciclina), compuestos que dilatan de manera preferencial las arteriolas aferentes. Además, la angiotensina II induce la constricción preferencial de las arteriolas eferentes. Como consecuencia, se preserva la presión intraglomerular, aumenta la fracción de plasma renal filtrada por los glomérulos (fracción de filtración) y se conserva la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR). Durante los estados de hipoperfusión intensa, no obstante, estos mecanismos compensadores se muestran inadecuados, disminuye la GFR y sobreviene una ARF prerrenal.

La dilatación de las arteriolas aferentes por el mecanismo de autorregulación alcanza su máximo con presiones arteriales medias de casi 80 mmHg; una hipotensión con cifras menores que ésta se acompaña de un decremento inmediato de la GFR. Si la hipotensión es menos grave se presenta hiperazoemia prerrenal en los ancianos y en los pacientes con alteraciones de las arteriolas aferentes (p. ej., nefroesclerosis hipertensiva, vasculopatía diabética). Además, los fármacos que interfieren en las respuestas adaptativas de la microcirculación renal pueden convertir una hipoperfusión renal compensada en una hiperazoemia prerrenal manifiesta, o bien desencadenar el avance de una hiperazoemia prerenal hacia una ARF isquémica intrínseca (véase más adelante). Los inhibidores de la biosíntesis renal de prostaglandinas (*inhibidores de la ciclooxigenasa*; antiinflamatorios no esteroideos [*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID]) o de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) y los bloqueadores del receptor de angiotensina II son los principales responsables y deben utilizarse con precaución en los estados en que se sospecha hipoperfusión renal. Los NSAID no alteran la GFR en personas sanas; sin embargo, pueden desencadenar hiperazoemia prerrenal en enfermos con disminución de volumen o con insuficiencia renal crónica y GFR conservada gracias, en parte, a la hiperfiltración por las demás nefronas funcionales mediada por prostaglandinas. Los inhibidores de la ACE también pueden alterar la GFR de los enfermos con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral de un solo riñón funcional. En estos casos, la perfusión y el filtrado glomerulares dependen sobremanera de los efectos de la angiotensina II. Ésta mantiene la presión de filtración glomerular distal a las estenosis debido al aumento de la presión arterial y a la constricción selectiva de las arteriolas eferentes. Los inhibidores de la ACE suprimen estas respuestas y provocan una ARF, en general reversible, en casi 30% de estos enfermos.

Síndrome hepatorrenal

Se trata de una forma especialmente agresiva de ARF que suele complicar la insuficiencia hepática debido a cirrosis u otras hepatopatías avanzadas, como tumores malignos, resección hepática y obstrucción biliar. En el síndrome hepatorrenal plenamente desarrollado, la ARF avanza incluso después de haberse logrado una hemodinámica general óptima, y tiene mortalidad >90%. → ***En los capítulos 289 y 291 se describen el diagnóstico y el tratamiento de este trastorno.***

Hiperazoemia renal intrínseca (arf intrínseca)

Ésta puede complicar numerosos trastornos que afectan al parénquima renal. Desde un punto de vista anatomoclínico se aconseja dividir las causas de la hiper- azoemia renal intrínseca aguda en: 1) enfermedades de los grandes vasos renales, 2) enfermedades de la microcirculación renal y los glomérulos, 3) ARF isquémica y nefrotóxica y 4) enfermedades tubulointersticiales (cuadro 260-1). Una gran parte de las hiperazoemias renales intrínsecas se deben a isquemia (ARF isquémica) o a nefrotoxinas (ARF nefrotóxica), agresiones que normalmente inducen necrosis tubular aguda (*acute tubular necrosis*, ATN). Así, los términos ARF y ATN se

usan de forma indistinta en este contexto. Sin embargo, hasta 20 a 30% de los enfermos con ARF isquémica o nefrotóxica no muestran signos clínicos (cilindros urinarios granulosos o de células tubulares) ni morfológicos de necrosis tubular, lo cual destaca la importancia del daño subletal del epitelio tubular y otras células renales (p. ej., células endoteliales) en la fisiopatología de este síndrome.

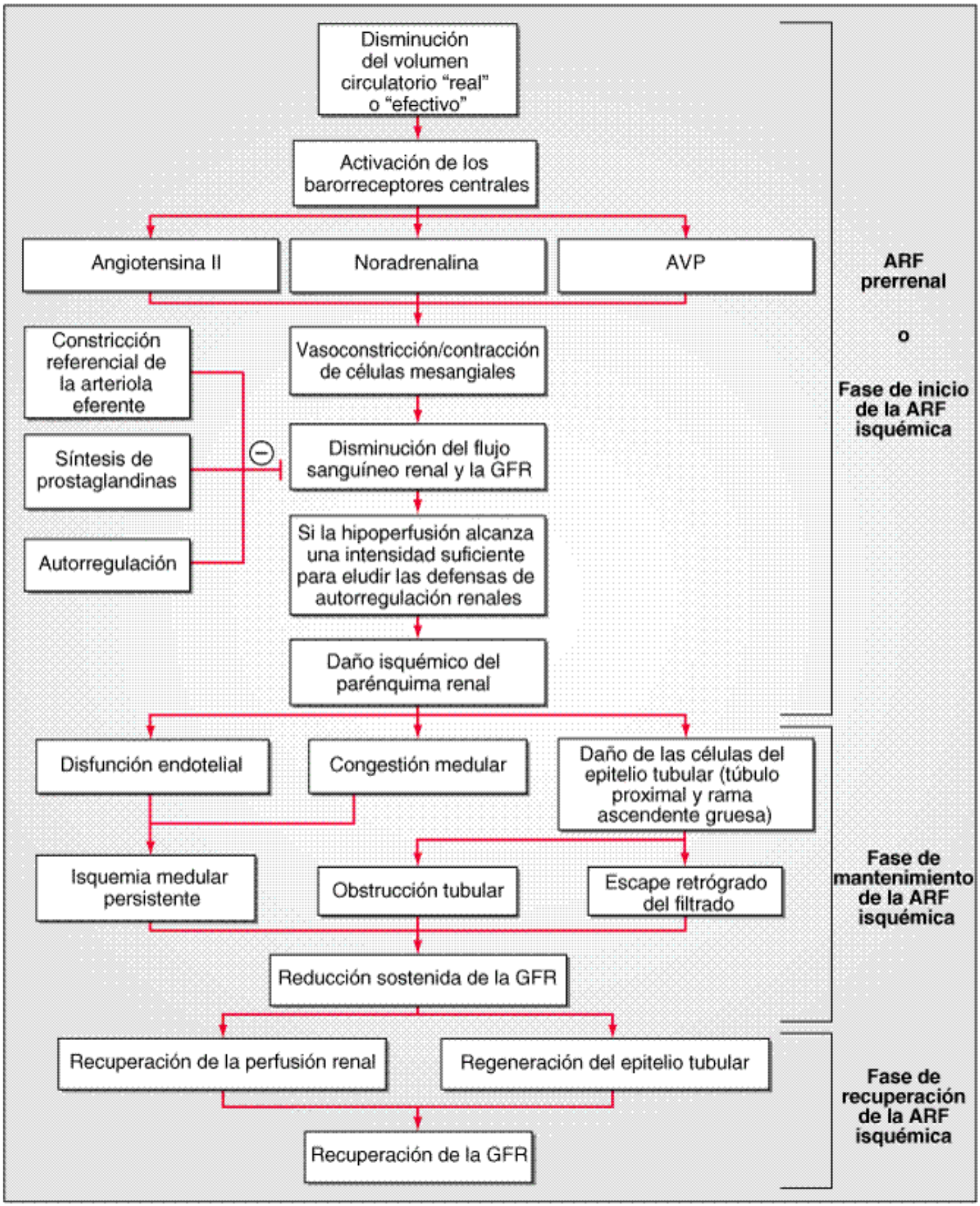
Etiología y fisiopatología de la ARF isquémica

La hiperazoemia prerrenal y la ARF isquémica forman parte del espectro de manifestaciones de la hipoperfusión renal. La ARF isquémica difiere de la hiperazoemia prerrenal donde la hipoperfusión induce una lesión isquémica de las células parenquimatosas renales, en particular del epitelio tubular, y donde la recuperación suele tardar una a dos semanas una vez que se normaliza la perfusión, ya que se precisa la regeneración de las células tubulares. En la forma más extrema, la isquemia determina una necrosis cortical bilateral con insuficiencia renal irreversible. La ARF isquémica sobreviene más a menudo en enfermos sometidos a cirugía cardiovascular mayor o con traumatismos graves, hemorragia, sepsis, disminución de volumen o alguna combinación de ellos (cuadro 260-1). La ARF isquémica también puede complicar las formas más leves de hipovolemia verdadera o disminución del volumen sanguíneo arterial "efectivo" en presencia de otras agresiones (p. ej., nefrotoxinas o sepsis) o en enfermos con mecanismos defensivos de autorregulación alterados o afección renal preexistente.

La evolución de la ARF isquémica se caracteriza normalmente por tres fases: inicio, mantenimiento y recuperación. La *fase de inicio* (horas o días) constituye el período inicial de hipoperfusión renal, en el que evoluciona la lesión isquémica. El filtrado glomerular disminuye porque: 1) la presión de ultrafiltración glomerular se reduce a causa del descenso del flujo sanguíneo renal, 2) el flujo del filtrado glomerular dentro de los túbulos está obstruido por cilindros compuestos por células epiteliales y detritos necróticos derivados del epitelio tubular isquémico y 3) se produce un escape retrógrado del filtrado glomerular por el epitelio tubular dañado (fig. 260-1). La lesión isquémica es más acentuada en la porción medular terminal del túbulo proximal (segmento S_3, parte recta) y en la porción medular de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Ambos segmentos se caracterizan por una gran velocidad de transporte activo (dependiente de ATP) de los solutos y un elevado consumo de oxígeno, y se encuentran en una zona del riñón (la médula externa) relativamente isquémica, incluso en condiciones basales, debido a la disposición especial a contracorriente de los vasos medulares. La isquemia celular origina una serie de cambios en la energía, el transporte iónico y la integridad de la membrana que culminan en una lesión celular y, si ésta es intensa, en apoptosis o necrosis. Aquéllos consisten en agotamiento del ATP, inhibición del transporte activo de sodio y de otros solutos, anomalías en la regulación del volumen celular y tumefacción celular, fragmentación citoesquelética y pérdida de la polaridad celular y de la unión entre las células y de éstas a la matriz, acumulación de calcio intracelular, alteración del metabolismo de los fosfolípidos, formación de radicales libres de oxígeno y peroxidación de los lípidos de la membrana. Conviene señalar que el daño renal puede verse limitado por la restauración del flujo sanguíneo renal en este período.

FIGURA 260-1.





Revisión de la fisiopatología de la hiperazoemia prerrenal y la ARF isquémica: variedad de manifestaciones de la hipoperfusión renal (ARF, insuficiencia renal aguda; AVP, arginina-vasopresina; GFR, tasa de filtración glomerular).

La fase de inicio es seguida por la de *mantenimiento* (en general, una a dos semanas), en la cual la lesión de la célula epitelial está establecida, se estabiliza el filtrado glomerular en su nadir (normalmente 5 a 10 ml/min), se reduce al mínimo la diuresis y aparecen las complicaciones urémicas (véase más adelante). Los motivos por los que el filtrado glomerular se mantiene bajo en esta fase, aunque se corrija la hemodinámica sistémica,

siguen explorándose en la actualidad. Se ha propuesto que la vasoconstricción intrarrenal sostenida y la isquemia medular dependen de una liberación desinhibida de mediadores vasoactivos por las células endoteliales dañadas (p. ej., disminución del óxido nítrico y aumento de endotelina-1, adenosina y factor activador de plaquetas), congestión de los vasos sanguíneos medulares y lesión por reperfusión inducida por las especies reactivas de oxígeno y otros mediadores derivados de los leucocitos o células parenquimatosas del riñón (fig. 260-1). Además, la propia lesión de las células epiteliales puede favorecer una vasoconstricción intrarrenal persistente a través de *retroacción tubuloglomerular.* Las células epiteliales especializadas de la mácula densa del túbulo distal detectan los aumentos en la llegada de la sal (probablemente, del cloruro) que ocurren a causa de las alteraciones en la reabsorción en los segmentos más proximales de la nefrona. A su vez, las células de la mácula densa inducen constricción de las arteriolas aferentes vecinas a través de un mecanismo poco conocido, y reducen todavía más la perfusión y filtración glomerulares, estableciendo así un círculo vicioso. La *fase de recuperación* se caracteriza por la reparación y regeneración de las células parenquimatosas renales, en especial de las células del epitelio tubular, y el retorno gradual de la GFR a niveles previos a la enfermedad o próximos a éstos. La fase de recuperación se puede complicar con una diuresis excesiva (fase de poliuria) por la excreción de sal, agua y otros solutos retenidos, el uso continuo de los diuréticos, la recuperación tardía de la función de las células epiteliales (reabsorción de solutos y agua) con respecto a la filtración glomerular (véase más adelante) o por todos estos factores.

Etiología y fisiopatología de la ARF nefrotóxica

La hiperazoemia renal intrínseca aguda puede complicar la administración de diversos fármacos estructuralmente distintos (cuadro 260-1). Con gran parte de las nefrotoxinas la incidencia de ARF se eleva en el anciano y en los pacientes con insuficiencia renal crónica previa, hipovolemia verdadera o "efectiva", o exposición simultánea a otras toxinas.

La vasoconstricción intrarrenal contribuye de manera decisiva a la ARF debida a *medios de contraste radiológico* (nefropatía por medio de contraste), *ciclosporina* y *tacrolimo (FK506)*. Estas dos sustancias inducen ARF por este mecanismo fisiopatológico que comparte ciertos rasgos con la hiperazoemia prerrenal, a saber, un descenso agudo del flujo sanguíneo renal y la GFR, un sedimento urinario bastante anodino y una fracción de excreción de sodio reducida (véase más adelante). En los casos más graves se aprecian signos clínicos o anatomopatológicos de ATN. La nefropatía por medio de contraste se presenta clásicamente como un incremento agudo (comienza en 24 a 48 h) pero reversible (máximo a los tres a cinco días, remisión en una semana) del nitrógeno ureico en sangre y la creatinina; es más común en los enfermos con insuficiencia renal crónica previa, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, hipovolemia o mieloma múltiple. Este síndrome parece estar relacionado con la dosis, y su incidencia se reduce sólo un poco en los enfermos de alto riesgo empleando medios de contraste no iónicos hipoosmolares, más costosos.

Los fenómenos fisiopatológicos principales en la ARF inducida por muchos antibióticos y preparados anticancerosos comprenden toxicidad directa sobre las células epiteliales tubulares, obstrucción intratubular, o ambas. Entre los medicamentos más comunes se encuentran los antimicrobianos del tipo del aciclovir, foscarnet, aminoglucósidos, anfotericina B y pentamidina, así como los quimioterápicos del tipo de cisplatino, carboplatino e ifosfamida. La ARF complica 10 a 30% de los ciclos de tratamiento con *antibióticos aminoglucósidos,* incluso en dosis terapéuticas. La *anfotericina B* causa una ARF relacionada con la do-sis debido a vasoconstricción intrarrenal y toxicidad directa sobre el epitelio del túbulo proximal. El cisplatino, como los aminoglucósidos, se acumula en las células del túbulo proximal e induce de forma típica ARF a los siete a 10 días de la exposición; el daño obedece a la lesión mitocondrial, la inhibición de la actividad de

ATPasa y el transporte de solutos, así como a la agresión de la membrana celular mediada por radicales libres, apoptosis, necrosis o todos ellos.

Las nefrotoxinas endógenas más comunes son calcio, mioglobina, hemoglobina, urato, oxalato y cadenas ligeras del mieloma. La hipercalcemia puede reducir el filtrado glomerular, sobre todo porque induce vasoconstricción intrarrenal. Además, los depósitos de fosfato cálcico en el riñón también pueden contribuir a la lesión. La *rabdomiólisis* y la *hemólisis* pueden causar ARF, especialmente en los individuos hipovolémicos o acidóticos. La ARF mioglobinúrica complica aproximadamente 30% de los casos de rabdomiólisis; ésta suele obedecer a lesiones por aplastamiento traumático, isquemia muscular aguda, convulsiones, ejercicio agotador, golpe de calor o hipertermia maligna, intoxicaciones (p. ej., alcohol o cocaína) y trastornos infecciosos o metabólicos. La ARF por hemólisis es bastante rara y se observa después de reacciones transfusionales masivas. Se ha propuesto que mioglobina y hemoglobina u otros compuestos liberados por las células musculares o eritrocitos producen ARF a través de sus efectos tóxicos sobre las células del epitelio tubular o al inducir la formación de cilindros intratubulares. Hipovolemia y acidosis pueden contribuir a la patogénesis de este tipo de ARF al propiciar el desarrollo de cilindros intratubulares. Además, tanto la hemoglobina como la mioglobina son potentes inhibidores de la actividad biológica del óxido nítrico y favorecen la vasoconstricción y la isquemia intrarrenales en los enfermos con hipoperfusión renal en el límite. El desencadenante esencial de la ARF en los enfermos con *mieloma múltiple* (nefropatía por cilindros mielomatosos) son los cilindros intratubulares que contienen cadenas ligeras de la inmunoglobulina filtrada y otras proteínas, como la de Tamm-Horsfall producida en las células de la rama ascendente gruesa. Además, las cadenas ligeras pueden causar intoxicación directa en las células del epitelio tubular. La obstrucción intratubular representa asimismo una causa importante de ARF en los enfermos con *hiperuricosuria* o *hiperoxaluria* graves. La nefropatía aguda por ácido úrico complica el tratamiento de las enfermedades linfoproliferativas o mieloproliferativas, pero a veces se manifiesta en otras formas de hiperuricemia primaria o secundaria si se concentra la orina.

Anatomía patológica de la ARF isquémica y nefrotóxica

Los rasgos anatomopatológicos clásicos de la ARF isquémica consisten en necrosis en placas y focal del epitelio tubular, que se desprende de la membrana basal, y obstrucción de la luz tubular por cilindros compuestos de células epiteliales intactas o degeneradas, detritos celulares, mucoproteína de Tamm-Horsfall y pigmentos. A menudo, se observa acumulación de leucocitos en los vasos rectos; sin embargo, los glomérulos y los vasos sanguíneos suelen ser normales. La necrosis se acentúa más en la porción recta de los túbulos proximales, pero puede afectar también la rama medular ascendente gruesa del asa de Henle.

En la ARF nefrotóxica, las lesiones morfológicas se concentran en las partes contorneada y recta de los túbulos proximales. La necrosis de las células tubulares resulta menor que en la ARF isquémica.

Otras causas de hiperazoemia renal intrínseca

Los enfermos con ateroesclerosis avanzada pueden sufrir ARF tras la manipulación quirúrgica o angiográfica de la aorta o de las arterias renales, después de traumatismos o rara vez de forma espontánea por la embolia de cristales de colesterol hacia los vasos renales (ARF ateroembólica). Los cristales de colesterol se alojan en las arterias de mediano y pequeño calibres y provocan una reacción de células gigantes y fibrótica en la pared vascular, con estrechamiento u obstrucción de la luz vascular. La ARF ateroembólica es a menudo irreversible. Una multitud de fármacos de estructura muy distinta inducen ARF por nefritis intersticial alérgica, enfermedad caracterizada por la infiltración del intersticio y el túbulo por granulocitos (más a menudo eosinófilos), macrófagos, linfocitos o alguna combinación de ellos, y por edema intersticial. Las causas más comunes son

antibióticos (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, trimetoprim, sulfamidas, rifampicina) y antiinflamatorios no esteroideos (cuadro 260-1).

Hiperazoemia posrenal

(véase también cap. 270) La obstrucción de las vías urinarias es responsable de menos de 5% de las ARF. Dado que un solo riñón posee capacidad de depuración suficiente para excretar los productos de desecho nitrogenados generados a diario, para que se produzca una ARF de causa obstructiva es preciso que exista una obstrucción entre el meato uretral externo y el cuello de la vejiga, una obstrucción ureteral bilateral o una obstrucción ureteral unilateral en un paciente con un único riñón funcionante o insuficiencia renal crónica previa. La causa más común es obstrucción del cuello de la vejiga, que puede deberse a enfermedad prostática (p. ej., hipertrofia, neoplasia o infección), vejiga neurógena o fármacos anticolinérgicos. Son causas menos frecuentes de obstrucción urinaria baja aguda: coágulos sanguíneos, cálculos y uretritis con espasmo. La obstrucción ureteral puede ser intraluminal (p. ej., cálculos, coágulos, esfacelo de las papilas renales), por infiltración de la pared ureteral (p. ej., neoplasias) o por compresión externa (p. ej., fibrosis, neoplasia o absceso retroperitoneal, ligadura quirúrgica inadvertida). Durante las primeras fases de la obstrucción (horas o días), la filtración glomerular continuada induce un aumento de la presión intraluminal por encima de la obstrucción, lo que ocasiona finalmente distensión gradual del uréter proximal, de la pelvis renal y de los cálices, así como decremento de la GFR. Aunque una obstrucción aguda puede ocasionar un incremento inicial del flujo sanguíneo renal, posteriormente ocurre vasoconstricción arteriolar que ocasiona una mayor reducción del filtrado glomerular.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial

Los pacientes con hiperazoemia deben ser evaluados para determinar si la insuficiencia renal es aguda o crónica. Se diagnosticará con facilidad un proceso agudo si la revisión de los datos de laboratorio revela aumento reciente de la urea sanguínea y de la creatinina sérica, aunque no siempre se dispone de determinaciones previas. Los datos sugestivos de insuficiencia renal crónica (cap. 261) son anemia, neuropatía y signos radiológicos de osteodistrofia renal, o riñones pequeños y cicatrizales. No obstante, la anemia también puede complicar una ARF (véase más adelante), y el tamaño de los riñones puede ser normal o estar aumentado en varias enfermedades renales crónicas (p.ej., nefropatía diabética, amiloidosis, poliquistosis renal). Una vez establecido el diagnóstico de ARF conviene cubrir de inmediato estos puntos: 1) aclarar la causa de la ARF, 2) eliminar el factor nocivo (p. ej., una nefrotoxina), aplicar un tratamiento específico de la enfermedad de base y 3) prevenir y tratar las complicaciones urémicas.

Valoración clínica

Las claves clínicas de la *hiperazoemia prerrenal* son síntomas de sed, hipotensión ortostática y taquicardia, reducción de la presión venosa yugular, disminución de la turgencia cutánea, sequedad de mucosas y reducción de la sudación axilar. Se deben revisar las gráficas de enfermería para detectar una posible reducción de la diuresis y del peso corporal, así como el tratamiento con NSAID, inhibidores de ACE o bloqueadores del receptor de angiotensina II. La exploración clínica cuidadosa puede revelar estigmas de hepatopatía crónica o hipertensión portal, insuficiencia cardíaca avanzada, sepsis u otras causas de hipovolemia "efectiva" (cuadro 260-1).

La *hiperazoemia renal intrínseca* debida a isquemia es probable en los pacientes con hipoperfusión renal prolongada o intensa como complicación de un choque séptico o hipovolémico o de cirugía mayor. La probabilidad de ARF isquémica aumenta aún más si la ARF persiste a pesar del restablecimiento de la perfusión renal. El diagnóstico de ARF nefrotóxica requiere la revisión de la historia y de los registros de farmacia, enfermería y radiología en busca de una exposición reciente a medicamentos o medios de contraste nefrotóxicos o a toxinas endógenas (p. ej., mioglobina, hemoglobina, ácido úrico, proteína de mieloma o valores elevados de calcio sérico).

Aunque las ARF isquémica y nefrotóxica son responsables de más del 90% de las hiperazoemias renales intrínsecas, es preciso valorar a los pacientes en busca de otras enfermedades parenquimatosas renales (cuadro 260-2). Puede haber dolor intenso en la fosa renal tras la oclusión aguda arterial o venosa renal, así como en otras enfermedades parenquimatosas que distienden la

cápsula renal (p. ej., glomerulonefritis o pielonefritis graves). La presencia de nódulos subcutáneos, *livedo reticularis*, placas de color naranja brillante en las arteriolas retinianas e isquemia digital a pesar de la existencia de pulsos pedios palpables hace pensar en ateroembolia. La ARF con oliguria, edema, hipertensión y un sedimento urinario "activo" (síndrome nefrítico) despierta la sospecha de glomerulonefritis aguda o vasculitis. La hipertensión maligna es una causa probable en los pacientes con hipertensión intensa y signos de daño hipertensivo de otros órganos (p. ej., hipertrofia e insuficiencia ventricular izquierda, retinopatía hipertensiva y edema de papila, disfunción neurológica). La presencia de fiebre, artralgias y una erupción eritematosa pruriginosa tras la exposición a un nuevo medicamento sugiere una nefritis intersticial alérgica, aunque con frecuencia están ausentes las características sistémicas de hipersensibilidad.

Cuadro 260-2. Manifestaciones clínicas, datos del análisis de orina y pruebas de confirmación que sirven para el diagnóstico diferencial de las principales causas de hiperazoemia aguda

Causas de insuficiencia renal aguda	Manifestaciones clínicas sugerentes	Datos característicos del análisis de orina	Algunas pruebas de confirmación
I. Hiperazoemia prerrenal	Manifestaciones de reducción verdadera del volumen (sed, hipotensión postural o absoluta y taquicardia, descenso de la presión venosa yugular, sequedad de mucosas y axilas, pérdida de peso, ingestión de líquidos >eliminación) o decremento "efectivo" del volumen circulante (p. ej., insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática), tratamiento con NSAID o inhibidores de ACE	Cilindros hialinos	A veces es necesaria la monitorización hemodinámica invasora; la ARF desaparece rápidamente tras restablecer la perfusión renal
		FE_{Na} <1%	
		U_{Na} <10 mmol/L	
		SG >1.018	
II. Hiperazoemia renal intrínseca			
A. Enfermedades de los grandes vasos renales			
1. Trombosis de la arteria renal	Antecedentes de fibrilación auricular o infarto de miocardio reciente; dolor en fosa renal o abdomen	Proteinuria leve	Aumento de LDH con transaminasas normales, arteriografía renal
		Eritrocitos ocasionales	

2. Ateroembolia	Edad generalmente >50 años, manipulación reciente de la aorta, placas retinianas, nódulos subcutáneos, púrpura palpable, *livedo reticularis*, vasculopatía, hipertensión, anticoagulación	A menudo normal, eosinofiluria, raramente cilindros	Eosinofilia, hipocomplementemia, biopsia cutánea y renal
3. Trombosis de la vena renal	Manifestaciones de síndrome nefrótico o embolia de pulmón, dolor en la fosa renal	Proteinuria, hematuria	Cavografía inferior y flebografía renal selectiva
B. Enfermedades de los pequeños vasos y glomérulos			
1. Glomerulonefritis/ vasculitis	Historia clínica sugerente (p. ej., infección reciente), sinusitis, hemorragia pulmonar, erupción o úlceras cutáneas, artralgias, soplo cardíaco reciente, antecedentes de hepatitis B o C	Cilindros eritrocíticos o granulosos, hematíes, leucocitos, proteinuria leve	Disminución de C3, ANCA, anticuerpos antiMBG, ANA, ASO, anticuerpos antiDNAsa, crioglobulinas, hemocultivo, biopsia renal
2. Síndrome urémico-hemolítico/ púrpura trombótica trombocitopénica	Historia clínica compatible (p. ej., infección gastrointestinal reciente, ciclosporina, anovulatorios), fiebre, palidez, equimosis, alteraciones neurológicas	Puede ser normal, hematíes, proteinuria leve, raramente cilindros eritrocíticos/granulosos	Anemia, trombocitopenia, esquistocitos en el frotis de sangre, aumento de LDH, biopsia renal
3. Hipertensión maligna	Hipertensión grave con cefalea, insuficiencia cardíaca, retinopatía, disfunción neurológica, edema de papila	Hematíes, cilindros eritrocíticos, proteinuria	LVH en ecocardiografía/ ECG, la ARF desaparece si se controla la presión arterial
C. ARF mediada por isquemia o toxinas (ATN)			
1. Isquemia	Hemorragia reciente, hipotensión (p. ej., paro cardíaco), cirugía	Cilindros granulosos de color marrón sucio o de células del epitelio tubular FE_{Na} >1%	La evaluación clínica y el análisis de orina suelen revelar el diagnóstico

		U_{Na} >20 mmol/L	
		SG <1.015	
2. Toxinas exógenas	Estudio reciente con medios de contraste radiológico, antibióticos nefrotóxicos o administración de fármacos anticancerosos; a menudo, asociado a disminución de volumen, sepsis o insuficiencia renal crónica	Cilindros granulosos de color marrón sucio o de células del epitelio tubular	La evaluación clínica y el análisis de orina suelen revelar el diagnóstico
		FE_{Na} >1%	
		U_{Na} >20 mmol/L	
		SG <1.015	
3. Toxinas endógenas	Antecedentes sugerentes de rabdomiólisis (crisis convulsivas, coma, abuso de etanol, traumatismo)	Sobrenadante de la orina con positividad para hemo	Hiperpotasiemia, hiperfosfatiemia, hipocalcemia, aumento de la mioglobina circulante, CPK (MM) y ácido úrico
	Antecedentes sugerentes de hemólisis (transfusión de sangre)	Sobrenadante de la orina rosado y con positividad para hemo	Hiperpotasiemia, hiperfosfatiemia, hipocalcemia, hiperuricemia, plasma rosado con positividad para la hemoglobina
	Antecedentes sugerentes de lisis tumoral (quimioterapia reciente), mieloma (dolor óseo) o ingestión de etilenglicol	Cristales de urato, proteinuria negativa en la tira reactiva, cristales de oxalato, respectivamente	Hiperuricemia, hiperpotasiemia, hiperfosfatiemia (en la lisis tumoral); pico monoclonal circulante urinario (en el mieloma); estudio de agentes tóxicos, acidosis, brecha osmolar (en la intoxicación por etilenglicol)
D. Enfermedades agudas del intersticio y túbulo			
1. Nefritis intersticial alérgica	Ingestión reciente de medicamentos junto con fiebre, exantema o artralgias	Cilindros leucocíticos, leucocitos (generalmente, eosinofiluria), hematíes, rara vez cilindros eritrocíticos, proteinuria (a veces nefrótica)	Eosinofilia sistémica, biopsia cutánea del exantema (vasculitis leucocitoclástica), biopsia renal

2. Pielonefritis bilateral aguda	Dolor y sensibilidad en la fosa renal, malestar general, fiebre	Leucocitos, proteinuria, hematíes, bacterias	Cultivos de orina y sangre
III. Hiperazoemia posrenal	Dolor en abdomen o fosa renal, vejiga palpable	A menudo normal, hematuria en caso de cálculos, hemorragia, enfermedad maligna o hipertrofia de la próstata	Radiografía simple, ecografía renal, PIV, pielografía retrógrada o anterógrada, CT

Nota: U_{Na}, concentración urinaria de sodio; LDH, lactodeshidrogenasa; C3, componente del complemento; ANCA, autoanticuerpo contra el citoplasma de los neutrófilos; antiMBG, antimembrana basal del glomérulo; ANA, anticuerpo antinuclear; ASO, anticuerpo antiestreptolisina O; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; ECG, electrocardiograma; CPK, creatinfosfocinasa; PIV, pielografía intravenosa; CT, tomografía computadorizada.

Fuente: Adaptado con permiso de Brady y cols.

La *hiperazoemia posrenal* aguda se presenta con dolor suprapúbico o en la fosa renal si se produce una distensión aguda de la vejiga, del sistema colector renal y de la cápsula, respectivamente. Un dolor cólico en la fosa renal que se irradia a la ingle es sugerente de obstrucción ureteral aguda. Debe sospecharse una enfermedad prostática en los varones con antecedentes de nicturia, polaquiuria y micción intermitente y próstata aumentada de tamaño o indurada en el tacto rectal. Es probable que exista vejiga neurógena en los pacientes tratados con anticolinérgicos o que presentan signos físicos de disfunción autónoma. El diagnóstico definitivo de hiperazoemia posrenal suele basarse en el empleo juicioso de los estudios radiológicos y en la mejoría rápida de la función renal tras el alivio de la obstrucción.

Análisis de orina

La anuria hace pensar en obstrucción completa de las vías urinarias, aunque puede complicar una hiperazoemia prerrenal o renal intrínseca. Las fluctuaciones amplias de la diuresis plantean la posibilidad de obstrucción intermitente, y los pacientes con obstrucción parcial de las vías urinarias pueden presentar poliuria debido a la alteración secundaria de los mecanismos de concentración de la orina.

En la hiperazoemia prerrenal, el sedimento es característicamente acelular y puede contener cilindros hialinos transparentes (sedimento urinario "blando", "benigno", "inactivo"). Los cilindros hialinos se forman en la orina concentrada a partir de constituyentes normales, en particular la proteína de Tamm-Horsfall, que es secretada normalmente por las células epiteliales del asa de Henle. También la hiperazoemia posrenal puede tener un sedimento inactivo, aunque son frecuentes la hematuria y la piuria en los casos de obstrucción intraluminal y de enfermedad prostática. Los cilindros granulosos pigmentados de color "marrón turbio" y los cilindros que contienen células epiteliales tubulares son característicos de necrosis tubular y sugieren una ARF isquémica o nefrotóxica. Se encuentran por lo general junto con hematuria microscópica y proteinuria "tubular" leve (<1 g/día); esta última refleja el trastorno de la reabsorción y el

procesamiento de las proteínas filtradas por las células lesionadas de los túbulos proximales. No se observan cilindros en 20 a 30% de los pacientes con ARF isquémica o nefrotóxica, y no son imprescindibles para el diagnóstico. En general, los cilindros eritrocíticos indican lesión glomerular y menos a menudo nefritis tubulointersticial aguda. Los cilindros leucocíticos y los granulosos no pigmentados sugieren nefritis intersticial, y los cilindros granulosos anchos de la enfermedad renal crónica probablemente sean debidos a fibrosis intersticial y dilatación de los túbulos. La eosinofiluria (>5% de los leucocitos de la orina) es frecuente (aproximadamente 90%) en la nefritis intersticial alérgica inducida por fármacos cuando se estudia con la tinción de Hansel; no obstante, los linfocitos pueden predominar en la nefritis alérgica intersticial inducida por antiinflamatorios no esteroideos. La eosinofiluria ocurre también en la ARF ateroembólica. En la orina concentrada de la hiperazoemia prerrenal pueden observarse cristales de ácido úrico (polimorfos), pero si están presentes en abundancia plantean la posibilidad de nefropatía aguda por uratos. Los cristales de oxalato (en forma de sobre) y de hipurato (en forma de aguja) hacen pensar en la ingestión de etilenglicol y la intoxicación correspondiente.

La proteinuria >1 g/día debe despertar la sospecha de lesión de la barrera de ultrafiltración glomerular (proteinuria "glomerular") o de excreción de cadenas ligeras de mieloma. Estas últimas no se detectan con las tiras reactivas ordinarias (que detectan albúmina) y deben investigarse por otros medios (p. ej., prueba del ácido sulfosalicílico, inmunoelectroforesis). También es frecuente (aproximadamente 80%) la proteinuria masiva en el caso de pacientes con nefritis intersticial alérgica asociada a glomerulopatía de cambios mínimos tratados con NSAID. Se ha descrito un síndrome similar con otros medicamentos como ampicilina, rifampicina e interferón alfa. Deben sospecharse hemoglobinuria o mioglobinuria si la orina muestra una positividad intensa para el grupo hemo en las tiras reactivas pero contiene pocos hematíes, y si el sobrenadante de la orina centrifugada es también positivo para el grupo hemo libre. La bilirrubinuria puede constituir un indicio de la existencia de síndrome hepatorrenal.

Índices de insuficiencia renal

El análisis de orina y la bioquímica sanguínea son útiles para distinguir la hiperazoemia prerrenal de la renal intrínseca por isquemia o nefrotoxicosis (cuadro 260-3). La fracción de excreción de sodio (FE_{Na}) representa el índice más valioso y relaciona la depuración (aclaración) de sodio con la de creatinina. El sodio del filtrado glomerular es reabsorbido con avidez en la hiperazoemia prerenal en un intento de restablecer el volumen intravascular, pero no en la ARF isquémica o nefrotóxica debida a lesión de las células epiteliales tubulares. Por el contrario, la creatinina no es reabsorbida en ningún caso. En consecuencia, en los pacientes con hiperazoemia prerrenal es típica una FE_{Na} <1% (con frecuencia <0.1%), mientras que en los pacientes con ARF isquémica o nefrotóxica la FE_{Na} suele ser >1%. El *índice de insuficiencia renal* (cuadro 260-3) proporciona información similar, ya que las variaciones en la concentración sérica de sodio son relativamente pequeñas. La *concentración urinaria de sodio* es un índice menos sensible para diferenciar entre hiperazoemia prerrenal y ARF isquémica o nefrotóxica puesto que los valores se superponen. Del mismo modo,

los índices de la capacidad de concentración urinaria, como densidad de la orina, osmolalidad urinaria, proporción de urea en orina y plasma y proporción entre urea y creatinina sérica, tienen valor limitado para el diagnóstico diferencial.

Cuadro 260-3. Índices diagnósticos urinarios para la distinción entre hiperazoemia prerrenal e hiperazoemia renal intrínseca

	Datos típicos en la ARF	
Índice diagnóstico	**Prerrenal**	**Renal intrínseca**
Fracción excretada de sodio (%)[a]	<1	>1
$\frac{U_{Na} \times P_{Cr}}{P_{Na} \times U_{Cr}} \times 100$		
Concentración de sodio en orina (mmol/L)	<10	>20
Proporción de creatinina en orina y plasma	>40	<20
Proporción de nitrógeno ureico en orina y plasma	>8	<3
Densidad urinaria	>1.020	aproximadamente 1.010
Osmolalidad urinaria (mosmol/kg de H_2O)	>500	casi 300
Proporción BUN/creatinina en plasma	>20	<10 a 15
Índice de insuficiencia renal[a]	<1	>1
$\frac{U_{Na}}{U_{Cr}/P_{Cr}}$		
Sedimento urinario	Cilindros hialinos	Cilindros granulosos pardos turbios

[a] Índices más sensibles.

Nota: U_{Na}, concentración urinaria de sodio; P_{Cr}, concentración plasmática de creatinina; P_{Na}, concentración plasmática de sodio; U_{Cr}, concentración urinaria de creatinina; BUN, nitrógeno ureico en sangre.

La interpretación de los índices bioquímicos de insuficiencia renal plantea muchos problemas. La FE_{Na} puede ser ocasionalmente >1% en la hiperazoemia prerrenal si el paciente recibe diuréticos o presenta bicarbonaturia (acompañada de sodio para mantener la electroneutralidad), insuficiencia renal crónica subyacente complicada por pérdida de sal, o insuficiencia suprarrenal. En contraste, la FE_{Na} es <1.0% en cerca de 15% de los pacientes que experimentan ARF isquémica o nefrotóxica no oligúrica, lo que refleja probablemente lesión en placas del epitelio tubular con capacidad de reabsorción preservada en ciertas zonas. La FE_{Na} es también a menudo <1.0% en la ARF causada por obstrucción de las vías urinarias, glomerulonefritis y enfermedades vasculares.

Datos de laboratorio

El análisis de las determinaciones seriadas de creatinina sérica puede suministrar claves etiológicas de la ARF. La hiperazoemia prerrenal se caracteriza a menudo por fluctuaciones rápidas de la creatinina, que guardan paralelismo con los cambios en la función hemodinámica. La creatinina sérica se eleva rápidamente (en 24 a 48 h) en la ARF secundaria a isquemia renal, ateroembolización y exposición a medios de contraste. Los valores máximos de creatinina en la nefropatía por contraste se suelen observar después de tres a cinco días, y se normalizan en cinco a siete días. Por el contrario, en la ARF isquémica y en la enfermedad ateroembólica es típico que los valores máximos de creatinina se alcancen más tarde (siete a 10 días). En el caso de numerosas toxinas de las células epiteliales tubulares (p. ej., aminoglucósidos, cisplatino), la elevación inicial de la creatinina sérica se retrasa de forma característica hasta la segunda semana de tratamiento, lo que probablemente refleja la necesidad de acumulación de estos agentes en el interior de las células antes de que disminuya la filtración glomerular.

La presencia de hiperpotasiemia, hiperfosfatiemia e hipocalcemia, y las elevaciones del ácido úrico y de la cinasa de creatina (isoenzima MM) séricas, sugieren rabdomiólisis. Una hiperuricemia (>890 μmol/L [>15 mg/100 ml]) asociada a hiperpotasiemia, hiperfosfatiemia y aumento de los valores circulantes de enzimas intracelulares como la deshidrogenasa de lactato puede indicar nefropatía aguda por uratos o síndrome de lisis tumoral por quimioterapia anticancerosa. El aumento de las brechas aniónica y osmolal (osmolalidad sérica medida menos osmolalidad calculada a partir de sodio, glucosa y urea séricos) en el suero sugiere la presencia de un anión o un osmol poco habitual en la circulación y apunta a ingestión de etilenglicol o metanol. Una anemia intensa en ausencia de hemorragia hace pensar en hemólisis, mielo-ma múltiple o microangiopatía trombótica. Una eosinofilia sistémica apunta a una nefritis intersticial alérgica, pero también ocurre en la enfermedad ateroembólica y en la poliarteritis nudosa.

Radiología

El estudio de imagen de las vías urinarias mediante ecografía sirve para excluir una uropatía obstructiva. La tomografía computadorizada y la resonancia magnética constituyen modalidades alternativas. Aunque la dilatación pielocalicial es frecuente en la obstrucción de las vías urinarias (sensibilidad de 98%), puede no observarse durante el período inicial de esta última o en caso de que se deba a encapsulación uretérica (p. ej., fibrosis retroperitoneal, neoplasia). La pielografía retrógrada o anterógrada ayuda al diagnóstico de los casos más complejos e indica la localización precisa de la obstrucción. La radiografía simple de abdomen, junto con la tomografía de ser necesario, constituye una técnica valiosa para el estudio inicial de una posible nefrolitiasis. La ecografía con Doppler y la MR vascular parecen prometedoras para valorar la permeabilidad de las arterias y venas renales ante la sospecha de obstrucción vascular, aunque para el diagnóstico definitivo suele ser necesaria la angiografía con contraste.

Biopsia renal

Se reserva para los pacientes en los que se han excluido una insuficiencia prerrenal y una

insuficiencia posrenal, y no está clara la causa de la hiperazoemia renal intrínseca. La biopsia es particularmente útil cuando la valoración inicial, el análisis de orina y los datos de laboratorio sugieren diagnósticos distintos de los de lesión isquémica o nefrotóxica y que pueden responder a tratamientos específicos. Son ejemplos glomerulonefritis, vasculitis, síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombótica trombocitopénica y nefritis intersticial alérgica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Complicaciones

La ARF altera la excreción renal de sodio, potasio y agua, la homeostasia de los cationes divalentes y los mecanismos de acidificación urinaria. En consecuencia, la ARF a menudo se ve complicada por sobrecarga de volumen intravascular, hiponatriemia, hiperpotasiemia, hiperfosfatiemia, hipocalcemia, hipermagnesemia y acidosis metabólica. Además, los pacientes son incapaces de eliminar los productos de desecho nitrogenados y son propensos a presentar síndrome urémico (cap. 261). En general, la velocidad de instauración y la gravedad de las complicaciones reflejan el grado de alteración renal y el estado catabólico.

La *expansión del volumen extracelular* es consecuencia inevitable del decremento de la excreción de sal y agua en los individuos oligúricos o anúricos. Aunque las formas más leves se caracterizan por aumento de peso, estertores en las bases pulmonares, aumento de la presión venosa yugular y edema periférico, la expansión continua de volumen puede desencadenar un edema pulmonar que pone en peligro la vida. La hipervolemia constituye un problema particular en los pacientes que reciben múltiples medicamentos por vía intravenosa o nutrición enteral o parenteral. La administración excesiva de agua libre, por ingestión o en forma de solución salina hipotónica o de glucosa isotónica (la glucosa se metaboliza), puede inducir *hipoosmolalidad* e *hiponatriemia*; si éstas son intensas cabe la posibilidad de edema cerebral y alteraciones neurológicas, incluidas convulsiones.

La *hiperpotasiemia* es una complicación frecuente de la ARF. Es típico que el potasio sérico se eleve a razón de 0.5 mmol/L por día en los pacientes oligúricos y anúricos, debido a un trastorno de la excreción del potasio ingerido, infundido o liberado por los tejidos dañados. La acidosis metabólica puede exacerbar la hiperpotasiemia al favorecer la salida del potasio de las células. La hiperpotasiemia puede ser particularmente intensa (incluso en el momento del diagnóstico) en los pacientes con rabdomiólisis, hemólisis y síndrome de lisis tumoral. Cuando es leve (<6 mmol/L) suele ser asintomática. Cifras más altas se acompañan de modo característico de anomalías electrocardiográficas, aumento de la excitabilidad cardíaca, o ambas (cap. 210).

El metabolismo de las proteínas de la dieta produce entre 50 y 100 mmol/día de ácidos fijos no volátiles que son excretados normalmente por los riñones. En consecuencia, la ARF se ve complicada a menudo por *acidosis metabólica* con aumento frecuente de la brecha aniónica sérica (cap. 42). La acidosis puede ser particularmente intensa cuando la producción endógena de hidrogeniones está incrementada por otros mecanismos (p. ej., cetoacidosis diabética o de ayuno,

acidosis láctica como complicación de hipoperfusión hística generalizada, hepatopatía o sepsis; metabolismo de etilenglicol o metanol).

En la ARF es casi invariable una leve *hiperfosfatiemia.* Ésta puede ser intensa en los pacientes muy catabólicos o de modo secundario a rabdomiólisis, hemólisis o lisis tumoral. El depósito metastásico de fosfato cálcico puede dar lugar a *hipocalcemia*, particularmente cuando el producto de las concentraciones séricas de calcio (mg/100 ml) y fosfato (mg/100 ml) es superior a 70. Otros factores que contribuyen a la hipocalcemia son la resistencia hística a las acciones de la hormona paratiroidea y los valores reducidos de 1,25-dihidroxivitamina D. La hipocalcemia es a menudo asintomática, pero puede ocasionar parestesias peribucales, calambres musculares, convulsiones, alucinaciones y confusión, así como prolongación del intervalo QT y alteraciones inespecíficas de la onda T en el ECG (cap. 332).

La *anemia* aparece en la ARF rápidamente y por lo general es leve y de origen multifactorial. Contribuyen a ella alteración de la eritropoyesis, hemólisis, hemorragias, hemodilución y reducción del tiempo de supervivencia de los hematíes. Son asimismo frecuentes la prolongación del *tiempo de hemorragia* y la *leucocitosis.* Los factores que más contribuyen a la diátesis hemorrágica son trombocitopenia leve, disfunción plaquetaria, anomalías de los factores de la coagulación (p. ej., disfunción del factor VIII) o alguna combinación de ellas. La leucocitosis suele reflejar sepsis, respuesta al estrés u otra enfermedad concurrente. La *infección* es una complicación más común y temida: ocurre en 50 a 90% de las ARF, y es la responsable de hasta 75% de los fallecimientos. No está claro si la ARF produce un defecto en las respuestas inmunitarias del hospedador o si la gran incidencia de infección es un reflejo de las repetidas roturas de las barreras mucocutáneas (p. ej., catéteres intravenosos, ventilación mecánica, sondaje vesical). Las *complicaciones cardiopulmonares* consisten en arritmias, infarto de miocardio, pericarditis y derrame pericárdico, edema pulmonar y embolia pulmonar. Las *hemorragias digestivas* leves son frecuentes (10 a 30%) y suelen ser debidas a úlceras de estrés de la mucosa del estómago o del intestino delgado.

La ARF prolongada y grave se vincula con la aparición de *síndrome urémico* (cap. 261).

Es posible que ocurra una *diuresis enérgica* durante la fase de recuperación de la ARF (véase antes), que en ocasiones es inapropiada e induce decremento del volumen intravascular y retraso en la recuperación de la función renal al ocasionar hiperazoemia prerrenal secundaria. También la *hipernatriemia* puede complicar la recuperación si no se reponen las pérdidas de agua debidas a la hipotonicidad de la orina o si se reponen de forma inadecuada con soluciones salinas relativamente hipertónicas. Durante este período son complicaciones metabólicas menos frecuentes *hipopotasiemia, hipomagnesemia, hipofosfatiemia* e *hipocalcemia.*

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Prevención

La prevención es fundamental porque no existe tratamiento específico de la ARF isquémica o nefrotóxica. Muchos casos se pueden evitar si se protegen la función cardiovascular y el volumen intravascular en los pacientes de alto riesgo, como los ancianos y los pacientes con insuficiencia renal preexistente. De hecho, el restablecimiento enérgico del volumen intravascular reduce de manera impresionante la incidencia de ARF después de cirugía mayor, traumatismos, quemaduras o cólera. La frecuencia de ARF nefrotóxica disminuye si se ajusta la posología de las posibles nefrotoxinas según la superficie corporal y la filtración glomerular; por ejemplo, se puede reducir la dosis o la frecuencia de administración de los medicamentos en los enfermos con un trastorno renal conocido. En este sentido es necesario señalar que la creatinina sérica es un índice relativamente insensible de la GFR y puede sobrestimarla considerablemente en pacientes pequeños o ancianos. A efectos de dosificación de fármacos, es aconsejable calcular la GFR empleando la fórmula de Cockcroft-Gault, que introduce las variables de edad y peso (cap. 40). El ajuste posológico en función de los valores circulantes del medicamento parece limitar el daño renal en los enfermos tratados con antibióticos aminoglucósidos, ciclosporina o tacrolimo. Diuréticos, inhibidores de la ciclooxigenasa y de la ACE, bloqueadores del receptor de angiotensina II y otros vasodilatadores deben administrarse con cautela a los pacientes con una posible hipovolemia verdadera o "efectiva" o con enfermedad nefrovascular, porque pueden precipitar hiperazoemia prerrenal o convertirla en una ARF isquémica. El alopurinol y la diuresis alcalina forzada constituyen medidas valiosas en los enfermos con alto riesgo de nefropatía aguda por uratos (p. ej., quimioterapia anticancerosa en enfermedades hematológicas malignas) ya que limitan la producción de ácido úrico y evitan la precipitación de los cristales de urato en los túbulos renales. La diuresis alcalina forzada también puede prevenir o atenuar la ARF en los enfermos tratados con dosis altas de metotrexato o con rabdomiólisis. La *N*-acetilcisteína restringe la lesión renal inducida por paracetamol si se aplica en las primeras 24 h de la ingestión de éste. El dimercaprol, un agente quelante, también previene la nefrotoxicosis por metales pesados. El etanol impide el metabolismo del etilenglicol hacia ácido oxálico y otros metabolitos tóxicos y supone una medida coadyuvante útil de la hemodiálisis en el tratamiento de la intoxicación por etilenglicol.

Tratamientos específicos

Por definición, la hiperazoemia prerrenal se resuelve rápidamente tras corregir la anomalía

hemodinámica primaria y la hiperazoemia posrenal se resuelve al eliminar la obstrucción. No se conocen tratamientos específicos para la ARF intrínseca debida a isquemia o nefrotoxicosis. El tratamiento de estos trastornos se centra en eliminar la anomalía hemodinámica o la toxina causantes, evitar agresiones adicionales y prevenir y tratar las complicaciones. El tratamiento de las otras causas de hiperazoemia renal intrínseca varía con la afección subyacente.

HIPERAZOEMIA PRERRENAL

La composición de los líquidos de reposición utilizados en el tratamiento de la hiperazoemia prerrenal secundaria a la hipovolemia se ajustará según la composición del líquido perdido. La hipovolemia grave debida a hemorragia se corregirá con concentrado de hematíes, mientras que la solución salina isotónica suele ser apropiada para la reposición de hemorragias leves o moderadas o las pérdidas de plasma (p. ej., quemaduras, pancreatitis). Las pérdidas de líquidos por las vías urinaria y digestiva varían en su composición, pero suelen ser hipotónicas. En consecuencia, por lo común se recomiendan las soluciones hipotónicas (p. ej. solución salina a 0.45%) como tratamiento de reposición inicial en pacientes con ARF prerrenal por pérdidas urinarias y digestivas, aunque la solución isotónica puede ser más apropiada en casos graves. El tratamiento ulterior se basará en las determinaciones del volumen y del contenido iónico de los líquidos eliminados o drenados. Deben vigilarse cuidadosamente el potasio sérico y el estado acidobásico; se administrarán también suplementos de potasio y bicarbonato según convenga. La insuficiencia cardíaca puede requerir tratamiento enérgico con inotrópicos, reductores de la precarga y de la poscarga, antiarrítmicos y ayudas mecánicas como los balones de contrapulsación intraaórtica. Cuando la valoración clínica de la función cardiovascular y del volumen intravascular resultan difíciles puede ser precisa la monitorización hemodinámica invasora.

El control de los líquidos puede resultar particularmente difícil en los pacientes con ARF y cirrosis con ascitis. En estas circunstancias hay que distinguir el síndrome hepatorrenal florido (cap. 289), que acarrea un pronóstico sombrío, de la ARF reversible por una hipovolemia real o "efectiva" debida a un uso excesivo de diuréticos o a sepsis (p. ej., peritonitis bacteriana espontánea). El cometido de la hipovolemia en estos casos sólo se puede establecer de forma definitiva mediante la administración de líquidos de prueba. Los líquidos se administrarán lentamente, con vigilancia estrecha de la presión venosa yugular y, si fuera necesario, de la presión venosa central y capilar pulmonar de enclavamiento, así como de perímetro abdominal y diuresis. La diuresis aumenta y la creatinina sérica disminuye de modo característico en los enfermos con un componente prerrenal reversible, hecho que no sucede en el síndrome hepatorrenal, en el que acecha el riesgo de incremento de ascitis y edema de pulmón si no se realiza una estrecha vigilancia. Suele ser posible drenar grandes volúmenes de líquido ascítico mediante paracentesis, sin deterioro de la función renal, siempre que se administre albúmina de modo simultáneo. De hecho, la paracentesis de grandes volúmenes puede producir un incremento de la GFR, posiblemente por descenso de la presión intraabdominal y mejoría del flujo en las venas renales. La derivación del líquido ascítico desde el peritoneo hasta una vena central (derivación peritoneoyugular, derivaciones de LeVeen o

Denver) constituye un método alternativo en los casos resistentes, pero en estudios controlados no se ha demostrado que aumente la supervivencia. La eficacia de la técnica más reciente, la derivación portosistémica intrahepática transyugular (*transjugular intrahepatic portosystemic shunting,* TIPS), está siendo sometida a una valoración clínica cuidadosa. La derivación puede ocasionar una mejoría transitoria de la GFR y de la excreción de sodio, probablemente porque el incremento en el volumen de sangre central estimula la liberación de péptidos natriuréticos auriculares (*atrial natriuretic peptides*, ANP) e inhibe la secreción de aldosterona y noradrenalina.

HIPERAZOEMIA RENAL INTRÍNSECA

La capacidad de atenuar la lesión o acelerar la recuperación se ha examinado con tratamientos muy diversos en la ARF isquémica o nefrotóxica. Entre ellos se cuentan péptido natriurético auricular (ANP), dopamina en dosis baja, antagonistas de la endotelina, diuréticos de asa, antagonistas del calcio, bloqueadores alfa (alfabloqueantes), análogos de prostaglandina, antioxidantes, anticuerpos contra moléculas de adherencia leucocítica y el factor de crecimiento afín a la insulina tipo I. Muchos de ellos resultan beneficiosos en modelos experimentales de ARF isquémica o nefrotóxica pero no han aportado beneficios de forma sistemática o se han mostrado ineficaces en la especie humana.

La insuficiencia renal aguda debida a otras enfermedades renales intrínsecas, como glomerulonefritis aguda o vasculitis, puede responder a glucocorticoides, agentes alquilantes, plasmaféresis o alguna combinación de ellos, dependiendo de la enfermedad primaria. Los glucocorticoides aceleran la remisión en algunos casos de nefritis intersticial alérgica. Es de capital importancia el control enérgico de la presión arterial sistémica para limitar la lesión renal en la nefroesclerosis de la hipertensión maligna, la toxemia del embarazo y otras enfermedades vasculares. La hipertensión y la ARF debidas a esclerodermia suelen ser muy sensibles al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

HIPERAZOEMIA POSRENAL

El tratamiento de la hiperazoemia posrenal requiere colaboración estrecha entre nefrólogo, urólogo y radiólogo. La obstrucción de la uretra o del cuello de la vejiga casi siempre se puede aliviar temporalmente mediante la colocación transuretral o suprapúbica de una sonda vesical mientras se procede a la identificación y el tratamiento definitivo de la lesión obstructiva. Del mismo modo, la obstrucción ureteral puede tratarse inicialmente con cateterismo percutáneo de la pelvis renal o del uréter dilatados; de hecho, a menudo es posible eliminar por vía percutánea las lesiones obstructivas (p. ej., cálculos, papilas esfaceladas) o eludirlas mediante la inserción de una endoprótesis ureteral (p. ej., carcinoma). La mayoría de los pacientes presentan diuresis adecuada a los pocos días de mejorar la obstrucción; alrededor de 5% padecen un síndrome transitorio con pérdida de sal que puede precisar que se administre solución salina intravenosa para mantener la presión arterial.

Medidas de sostén

(cuadro 260-4) Tras la corrección de la hipovolemia, se ajusta el ingreso de sal y agua para equilibrar las pérdidas. La hipervolemia se trata habitualmente restringiendo la ingestión de sal y agua, y con el uso de diuréticos. De hecho, la única justificación para administrar diuréticos en la ARF es el tratamiento de esta complicación. Pueden ser necesarias dosis altas de diuréticos de asa como furosemida (hasta 200 a 400 mg IV) o bumetanida (hasta 10 mg IV, en dosis masiva única o en aplicación continua) en los pacientes que no responden a las dosis ordinarias. A pesar de que las dosis no vasopresoras de dopamina pueden promover de manera transitoria la excreción de sal y agua al incrementar el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular e inhibir la reabsorción tubular de sodio, la dopamina así administrada ("dosis bajas", "dosis renales") ha sido ineficaz en los estudios clínicos, puede desencadenar arritmias y producir muerte repentina en pacientes graves, y no debe emplearse como agente nefroprotector en estos casos. Puede emplearse ultrafiltración o diálisis para tratar la hipervolemia grave cuando fallen las medidas conservadoras. La hiponatriemia y la hipoosmolalidad se suelen corregir mediante la restricción del aporte de agua. Por el contrario, la hipernatriemia se trata administrando agua, soluciones salinas hipotónicas o glucosadas isotónicas. → ***El tratamiento de la hiperpotasiemia se describe en el capítulo 41.***

Cuadro 260-4. Tratamiento de sostén en la insuficiencia renal aguda intrínseca[a]

Trastorno que hay que tratar	Tratamiento
CORREGIR EL DAÑO CORPORAL CAUSAL	
ARF isquémica	Restablecer la hemodinámica sistémica y la perfusión renal
ARF nefrotóxica	Eliminar las nefrotoxinas
	Considerar medidas específicas (p. ej., diuresis alcalina forzada, agentes quelantes; véase texto)
PREVENIR Y TRATAR LAS COMPLICACIONES	
Sobrecarga de volumenintravascular	Restricción de sal (1 a 2 g/día) y agua (habitualmente <1 L/día)
	Diuréticos (en general bloqueadores del asa ± tiazidas)
	Ultrafiltración o diálisis
Hiponatriemia	Restricción de la ingestión de agua libre (<1 L/día)
	Evitar soluciones intravenosas hipotónicas (incluidas las soluciones glucosadas)
Hiperpotasiemia	Restricción de K^+ de la dieta (habitualmente <40 mmol/día)
	Eliminación de los suplementos de K^+ y de los diuréticos ahorradores de K^+
	Resinas de intercambio iónico fijadoras de potasio (p. ej., poliestirensulfonato sódico)

	Glucosa (50 ml de dextrosa al 50%) e insulina (10 unidades de insulina regular)
	Bicarbonato sódico (habitualmente 50 a 100 mmol)
	Gluconato cálcico (10 ml de solución al 10% en 5 min)
	Diálisis (con dializado escaso en K^+)
Acidosis metabólica	Restricción de las proteínas de la dieta (en general, 0.6 g/kg al día de alto valor biológico)
	Bicarbonato sódico (mantener el bicarbonato sérico >15 mmol/L o el pH arterial >7.2)
	Diálisis
Hiperfosfatiemia	Restricción de la ingestión dietética de fosfato (en general, <800 mg/día)
	Agentes fijadores de fosfato (carbonato cálcico, hidróxido de aluminio)
Hipocalcemia	Carbonato cálcico (si es sintomática o si se ha de administrar bicarbonato sódico)
	Gluconato cálcico (10 a 20 ml de solución al 10%)
Hipermagnesemia	Suspender los antiácidos que contengan Mg^{2+}
Hiperuricemia	No suele precisar tratamiento [si <890 µmol/L (<15 mg/100 ml)]
Nutrición	Restricción de las proteínas de la dieta (casi 0.6 g/kg/día)
	Carbohidratos (aproximadamente 100 g/día)
	Nutrición enteral o parenteral (si la recuperación es prolongada o hay catabolismo intenso)
Indicaciones de la diálisis	Manifestaciones clínicas (síntomas o signos) de uremia
	Sobrecarga de volumen intravascular intratable
	Hiperpotasiemia o acidosis intensa resistente a las medidas conservadoras
	Diálisis profiláctica (?) en caso de urea >100 a 150 mg/100 ml o creatinina >8 a 10 mg/100 ml
PRESCRIBIR MEDICAMENTOS	
Elección del fármaco	Evitar las nefrotoxinas, los inhibidores de la ACE, los inhibidores de la ciclooxigenasa y los medios de contraste, salvo indicación absoluta sin otra alternativa
Dosificación	Ajustar la posología y la frecuencia de administración al grado de insuficiencia renal

[a] Éstas son recomendaciones de carácter general que deben ajustarse en cada caso.

La acidosis metabólica no precisa tratamiento a menos que la concentración sérica de bicarbonato descienda por debajo de 15 mmol/L o el pH arterial se reduzca a menos de 7.2. La acidosis más intensa se corrige mediante la administración oral o intravenosa de bicarbonato sódico. La velocidad inicial de reposición debe estar basada en el cálculo del déficit de bicarbonato y ajustarse después conforme a los valores séricos (cap. 42). Debe vigilarse al paciente en busca de complicaciones de la administración de bicarbonato, como hipervolemia, alcalosis metabólica, hipocalcemia e hipopotasiemia. En la práctica, la mayoría de los pacientes que necesitan bicarbonato requiere una diálisis de urgencia a los pocos días. La hiperfosfatiemia se suele controlar restringiendo la ingestión dietética de fosfato y administrando hidróxido de aluminio o carbonato cálcico por vía oral, que reducen la absorción de fosfato en el tubo digestivo. La hipocalcemia no suele precisar tratamiento a menos que sea intensa, como ocurre en la rabdomiólisis o en la pancreatitis, o tras la administración de bicarbonato. La hiperuricemia suele ser leve (<890 μmol/L [<15 mg/100 ml]) y no precisa intervención.

El objetivo del *tratamiento nutricional* durante la fase de mantenimiento de la ARF es proporcionar suficientes calorías para evitar el catabolismo y la cetoacidosis por inanición, al tiempo que se reduce al mínimo la producción de desechos nitrogenados. El mejor método consiste en restringir la ingestión dietética diaria de proteínas hasta aproximadamente 0.6 g/kg de peso corporal de proteínas de alto valor biológico (es decir, ricas en aminoácidos esenciales) y proporcionar la mayor parte de las calorías en forma de carbohidratos (aproximadamente 100 g/día). El control dietético es más fácil en los pacientes no oligúricos y después de la instauración de la diálisis. Se ha afirmado que la nutrición parenteral enérgica mejora el pronóstico, aunque no se han demostrado beneficios convincentes en ensayos controlados.

La anemia puede precisar transfusiones de sangre si es grave o se demora la recuperación. A diferencia de lo que sucede en la insuficiencia renal crónica, en la ARF rara vez se emplea la eritropoyetina humana recombinante porque es frecuente la resistencia de la médula ósea a la eritropoyetina, se precisa un tratamiento más inmediato de la anemia (cuando es necesario) y la insuficiencia renal suele resolverse espontáneamente. La hemorragia urémica por lo común responde a la corrección de la anemia, la administración de desmopresina o estrógenos o la diálisis. Las dosis regulares de antiácidos parecen reducir la incidencia de hemorragia digestiva y pueden ser más potentes que los antagonistas H_2 o los inhibidores de la bomba de protones en este contexto. Es obligatorio el cuidado meticuloso de las cánulas intravenosas y sondas vesicales, así como de otros dispositivos invasores. Por desgracia, la profilaxis antibiótica no parece reducir la incidencia de infecciones en estos pacientes de alto riesgo.

INDICACIONES Y MODALIDADES DE LA DIÁLISIS

(véase también cap. 262) La diálisis reemplaza la función renal hasta que ésta se regenera. Los resultados de la hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen equivalentes en la ARF. Por eso, la modalidad depende de la necesidad del enfermo (p. ej., la diálisis peritoneal es mejor en un enfermo con inestabilidad hemodinámica y la hemodiálisis en otro sometido a cirugía abdominal que

interese el peritoneo), la experiencia del nefrólogo y las instalaciones del centro. El mejor acceso vascular para la hemodiálisis intermitente ordinaria se logra con la inserción de un catéter de hemodiálisis temporal de doble luz en la vena yugular interna. Las venas subclavias y femorales son lugares de acceso alternativos. La diálisis peritoneal se realiza insertando en la cavidad peritoneal un catéter de una sola luz, con manguito, en la cavidad peritoneal. Las indicaciones absolutas de la diálisis comprenden los síntomas y signos de síndrome urémico y el tratamiento de hipervolemia, hiperpotasiemia o acidosis resistentes. Muchos nefrólogos aplican también la diálisis de forma empírica ante valores de urea >100 mg/100 ml, aun sin una uremia clínica; sin embargo, esta pauta no ha sido validada en los ensayos clínicos controlados. Pruebas recientes sugieren que la hemodiálisis más intensiva (p. ej., todos los días en vez de intermitente en días alternos) es superior desde el punto de vista clínico y mejora la supervivencia en caso de ARF una vez que se requiere efectuarla. Quizá esta conclusión no sea tan válida como lo parece inicialmente, puesto que se ha postulado que la propia diálisis prolonga el período de oliguria en algunos casos al inducir hipotensión e isquemia renal de mayor magnitud y activación extensa de los leucocitos sobre la membrana dialítica, lo que no hará más que agravar la lesión renal.

Los tratamientos de restitución renal continua (*continuous renal replacement therapies*, CRRT) son alternativas de las técnicas de hemodiálisis intermitente ordinarias para el tratamiento de la ARF. Son técnicas de utilidad especial en pacientes en que la hemodiálisis intermiten-te no controla la hipovolemia o la uremia, así como en los individuos que no toleran la hemodiálisis intermitente y en los que no es posible la diálisis peritoneal. La hemodiafiltración arteriovenosa continua (*continuous arteriovenous hemodiafiltration*, CAVHD) requiere accesos tanto arterial como venoso. La propia presión arterial del paciente genera un ultrafiltrado de plasma a través de una membrana dialítica porosa biocompatible. Se hace pasar una solución cristaloide isotónica a lo largo del otro lado de la membrana para lograr depuración difusora. En contraste, la hemodiafiltración venovenosa continua (*continuous venovenous hemodiafiltration*, CVVHD) requiere nada más un catéter de doble luz conforme una bomba de sangre genera presión de ultrafiltración a través de la membrana de diálisis. En las técnicas más simples de hemofiltración arteriovenosa continua (*continuous arteriovenous hemofiltration*, CAVH) y hemofiltración venovenosa continua (*continuous venovenous hemofiltration,* CVVH), se elimina la etapa de diálisis y se retira a través de la membrana dialítica un ultrafiltrado de plasma que se reemplaza con solución cristaloide isotónica. Las pruebas globales con que se cuenta hasta la fecha sugieren que los tratamientos dialíticos intermitentes y continuos son igualmente eficaces en los casos de ARF. La elección de la técnica se ajusta, en la actualidad, a las necesidades específicas del paciente, los recursos de la institución y la pericia del médico que la aplica. Entre las desventajas potenciales de las técnicas de hemodiálisis continua se incluyen inmovilización en cama del enfermo, anticoagulación por vía general, canulación arterial (en el caso de la CAVH) y exposición prolongada de la sangre a membranas de diálisis sintéticas, aunque bastante biocompatibles.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Resultados y pronóstico a largo plazo

La mortalidad por ARF se aproxima al 50% y ha cambiado poco en los últimos 30 años. Conviene señalar, no obstante, que el enfermo suele morir por las secuelas de la enfermedad primaria causante de la ARF y no por ésta. De hecho, el riñón es uno de los pocos órganos cuya función se puede suplir de modo artificial (es decir, mediante diálisis) durante largos períodos. Según esta interpretación, las tasas de mortalidad varían mucho dependiendo de la causa de ARF: casi 15% en pacientes obstétricas, casi 30% en ARF debida a toxinas y aproximadamente 60% después de traumatismos o cirugía mayor. La oliguria (<400 ml/día) al comienzo y una elevación de la creatinina sérica superior a 265 μmol/L (>3 mg/100 ml) se acompañan de peor pronóstico y probablemente reflejan la gravedad de la lesión parenquimatosa renal y de la enfermedad subyacente. Las tasas de mortalidad son más elevadas en los pacientes ancianos y debilitados, así como en aquéllos con fracaso multiorgánico. La mayoría de los pacientes que sobreviven a un episodio de ARF recuperan suficiente función renal para llevar una vida normal. Sin embargo, la mitad padecen un trastorno subclínico de la filtración glomerular o muestran cicatrices residuales en la biopsia renal. Alrededor de 5% nunca recuperan la función renal y precisan tratamiento con diálisis prolongada o trasplante. Otro 5% presenta deterioro progresivo de la filtración glomerular después de una fase de recuperación inicial, tal vez por la agresión hemodinámica y la esclerosis ulterior de los glomérulos supervivientes (cap. 264).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Daugirdas JT et al (eds): *Handbook of Dialysis*. New York, Little, Brown, 2001

Denton MD et al: "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. Kidney Int 49:4, 1996

Himmelfarb J et al: Multicenter comparison of dialysis membranes in the treatment of acute renal failure requiring dialysis. J Am Soc Nephrol 9:257, 1998 [PMID: 9527402]

Ronco C et al: Effect of different doses of continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. Lancet 355:26, 2000

Schiffl H et al: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med 346:305; 2002

Star RA: Treatment of acute renal failure. Kidney Int 54:1817, 1998 [PMID: 9853246]

http://www.adqi.net: *Acute Dialysis Quality Initiative*, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos de la insuficiencia renal crónica

Definiciones

La *enfermedad renal crónica* (*chronic renal disease*, CRD) es un proceso fisiopatológico con múltiples causas, cuya consecuencia es la pérdida inexorable del número y el funcionamiento de nefronas, y que a menudo desemboca en *insuficiencia renal terminal* (*end-stage renal disease*, ESRD). A su vez, la ESRD es un estado o situación clínicos en que ha ocurrido la pérdida irreversible de función renal endógena, de una magnitud suficiente para que el sujeto dependa en forma permanente del tratamiento sustitutivo renal (diálisis o trasplante) con el fin de evitar la *uremia*, que pone en peligro la vida. La uremia es el síndrome clínico y de laboratorio que refleja la disfunción de todos los sistemas orgánicos como consecuencia de la insuficiencia renal aguda o crónica no tratada. Dada la capacidad de los riñones de recuperar su funcionamiento después de una lesión aguda (cap. 260), la inmensa mayoría de los pacientes con ESRD (>90%) llegan a esta situación como consecuencia de enfermedad renal crónica.

Fisiopatología de la CRD

(véase también cap. 259) La fisiopatología de la CRD implica mecanismos iniciadores específicos de la causa, así como una serie de mecanismos progresivos que son una consecuencia común del decremento de la masa renal, cualquiera que sea la etiología. Dicha reducción de la masa renal causa hipertrofia estructural y funcional de las nefronas supervivientes. Esta hipertrofia compensadora es mediada por moléculas vasoactivas, citocinas y factores de crecimiento, y se debe inicialmente a hiperfiltración adaptativa, a su vez mediada por aumento de la presión y el flujo capilares glomerulares. Con el tiempo, estas adaptaciones a corto plazo se revelan desfavorables, ya que predisponen a la esclerosis de la población residual de nefronas viables. El aumento de la actividad intrarrenal del eje renina-angiotensina parece contribuir tanto a la hiperfiltración adaptativa inicial como a las posteriores hipertrofia y esclerosis perjudiciales.

La definición de CRD requiere que el proceso fisiopatológico antes descrito dure más de tres meses. Una clasificación internacional reciente muy aceptada divide la CRD en varias etapas (cuadro 261-1) que se definen por estimación clínica de la filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR). Estas etapas ayudan a orientar los criterios clínicos diagnóstico y terapéutico. Primero, es de gran importancia identificar los factores que incrementan el riesgo de CRD, incluso en los individuos con una GFR normal. Estos factores consisten en antecedentes familiares de enfermedad renal hereditaria, hipertensión, diabetes, enfermedad autoinmunitaria, edad avanzada, crisis previa de

insuficiencia renal aguda y pruebas actuales de lesión renal con GFR normal o incluso incrementada. Tales manifestaciones de lesión renal en presencia de GFR normal o aumentada colocan a los pacientes en la etapa 1 de la CRD y consisten en proteinuria, sedimento urinario anormal o anomalías estructurales de las vías urinarias (p. ej., reflujo vesicoureteral) que se aprecian en los estudios de imágenes. Incluso en esta etapa, en que la GFR basal es normal, se encuentra a menudo una pérdida característica de la reserva renal. Esta etapa incipiente está bien comprobada de manera particular en la nefropatía diabética. Las etapas ulteriores de la patogénesis de la CRD se caracterizan por declinación progresiva de la GFR estimada; las etapas leve, moderada y grave corresponden a valores de GFR (ml/min por 1.73 m^2) de 60 a 89, 30 a 59 y 15 a 29, respectivamente. A una GFR <15 ml/min por 1.73 m^2, puede estar indicado el tratamiento de restitución renal si hay uremia. Para fines de clasificación de la CRD, las guías de referencia actuales recomiendan estimar la GFR mediante una de las dos ecuaciones que se ilustran en el cuadro 261-2 y que se basan en concentración medida de creatinina plasmática, edad, género y origen étnico. La declinación anual media normal de la GFR a partir de los 20 a 30 años de edad es de 1 ml/min por 1.73 m^2 de superficie corporal, y en los varones alcanza un valor medio de 70 a los 70 años. La GFR es ligeramente más baja en las mujeres que en los varones. Habrá ocurrido lesión crónica importante de las nefronas cuando la concentración plasmática de creatinina está apenas levemente aumentada.

Cuadro 261-1. Etapas de la enfermedad renal crónica (CRD)

Etapa	Descripción	GFR, ml/min por 1.73 m^2
1	En mayor riesgo	90 (con factores de riesgo de CRD)
2	Lesión renal con GFR normal o incrementada	90
3	Lesión renal con GFR ligeramente disminuida	60-89
4	GFR moderadamente disminuida	30-59
5	GFR gravemente disminuida	15-29
	Insuficiencia renal	<15 (o diálisis)

Nota: GFR, tasa de filtración glomerular.

Fuente: Adaptado de Levey, con autorización.

Cuadro 261-2. Ecuaciones recomendadas para estimar la GFR a partir de una concentración plasmática de creatinina (P_{Cr}) validada por el laboratorio

1. Ecuación del estudio Modification of Diet in Renal Disease[a]
GFR estimada (ml/min por 1.73 m^2) = 1.86 x $(P_{Cr})^{-1.154}$ x $(edad)^{-0.203}$
Multiplicar por 0.742 en el caso de las mujeres
Multiplicar por 1.21 en el caso de los afroestadounidenses
2. Ecuación de Cockcroft-Gault
Depuración estimada de creatinina (ml/min) =
$\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal (kg)}}{72 \times P_{Cr}\,(\text{mg/100 ml})}$
Multiplicar por 0.85 en el caso de las mujeres

[a] La ecuación se encuentra *disponible* en calculadoras de mano y en forma tabular.

Fuente: Con autorización de Levey.

La albuminuria sirve como instrumento adjunto de importancia clave para vigilar la lesión de la nefrona y la reacción al tratamiento en muchas formas de CRD. Las guías de referencia publicadas en la actualidad recomiendan el empleo de tiras reactivas sumergibles para medir específicamente la albuminuria o cuantificarla a través de la razón entre albúmina y creatinina en una muestra de la primera orina de la mañana. La persistencia de más de 17 mg de albúmina por gramo de creatinina en varones adultos y de más de 25 mg de albúmina por gramo de creatinina en mujeres adultas suele indicar lesión renal crónica, independientemente de la GFR, y se puede utilizar para vigilar la evolución natural del trastorno y su respuesta al tratamiento, en particular en la CRD que es consecuencia de diabetes, hipertensión o glomerulonefritis. → ***En el capítulo 40 se presentan consideraciones ulteriores sobre el criterio clínico global en caso de proteinuria.***

Durante las etapas uno y dos de la CRD, a menudo los pacientes se conservan libres de síntomas salvo los que podrían acompañar al proceso etiológico subyacente de la enfermedad renal. Conforme avanza la disminución de la GFR hacia las etapas tres y cuatro (GFR <60 ml/min por 1.73 m^2), las complicaciones clínicas de la CRD se vuelven más prominentes de manera progresiva. Resultan afectados virtualmente todos los aparatos y sistemas, pero las complicaciones más notorias son anemia y pérdida de energía, disminución del apetito y trastorno del estado nutricional, anormalidades del metabolismo del calcio y el fósforo acompañadas de enfermedad ósea metabólica, y anormalidades de la homeostasia de sodio, agua, potasio y acidobásica. Cuando la GFR disminuye a <15 ml/min por 1.73 m^2 de superficie corporal, los pacientes suelen experimentar un trastorno grave de sus actividades de la vida diaria, su sensación de bienestar, su estado nutricional y su equilibrio de agua y electrólitos, y el problema culmina en un estado francamente urémico en el que se vuelve imposible la supervivencia sin tratamiento de reemplazo (sustitutivo) renal.

Etiología y epidemiología

Se ha estimado que por lo menos 6% de la población adulta de Estados Unidos tiene lesión renal crónica con GFR >60 ml/min por 1.73 m^2 de superficie corporal (etapas uno y dos de la CRD), y por ello está en riesgo inminente de experimentar deterioro ulterior progresivo de esta función. Además, alrededor de 4.5% de los pobladores de ese país padecen CRD de etapas tres y cuatro. Las nefropatías diabética e hipertensiva son las causas subyacentes más importantes tanto de CRD como de ESRD. La hipertensión es una causa y una consecuencia particularmente frecuente de CRD en los ancianos, en quienes la isquemia renal crónica por enfermedad vascular renal puede ser un aspecto contribuyente adicional inadvertido al proceso fisiopatológico. Debe señalarse que la mortalidad cardiovascular impide que la mayoría de los pacientes con CRD lleguen a la etapa de ESRD. Incrementarán la cohorte de pacientes que llegarán a la ESRD: 1) la identificación de CRD como factor mayor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, 2) la esperanza de contar con intervenciones eficaces para disminuir la mortalidad cardiovascular prematura y 3) la longevidad global creciente.

Aunque las manifestaciones clínicas de la GFR declinante por sí mismas dominan la presentación clínica en todas las variantes de CRD, en muchos casos la etiología subyacente puede ser presuntiva de información clínica adicional asociada (cuadro 261-3).

Cuadro 261-3. Resumen de las presentaciones clínicas que pueden sugerir determinadas categorías mayores de causas de enfermedad renal crónica

Causa	Presentación clínica
Enfermedad renal diabética	Antecedentes de diabetes, proteinuria, retinopatía
Hipertensión	Presión arterial elevada, análisis general de orina normal, antecedentes familiares
Enfermedad glomerular no diabética	Presentaciones nefrítica o nefrótica (cap. 264)
Enfermedad renal quística	Síntomas de vías urinarias, sedimento urinario anormal, anormalidades de las imágenes radiológicas
Enfermedad tubulointersticial	Antecedentes de infecciones y reflujo de vías urinarias, medicaciones crónicas y exposición a fármacos, anormalidades en las imágenes de vías urinarias, síndromes tubulares (incluso defecto de la concentración de orina), análisis general de orina anormal

Fuente: Con autorización de Levey.

Consideraciones genéticas

Los trastornos con herencia monogénica bien definida suponen un minoría pequeña pero importante entre las causas de CRD. Entre ellos, el más frecuente en todo el mundo es la poliquistosis renal autosómica dominante (cap. 265). La nefritis hereditaria de Alport (cap. 264) es una causa menos común, tanto de hematuria benigna sin avance a CRD como de una lesión nefronal más grave con avance a insuficiencia renal terminal, y su patrón de herencia suele estar ligado al cromosoma X. Se

han identificado diversos loci genéticos que codifican componentes importantes de la barrera de filtración relacionada con el podocito glomerular, y se ha visto que las mutaciones en estos genes producen formas hereditarias de esclerosis glomerular segmentaria focal con síndrome nefrótico que no reacciona al tratamiento y avance a ESRD. Nefronoptisis, enfermedad quística de la médula renal y enfermedad de Fabry se encuentran entre otras causas raras de CRD progresiva con herencia monogénica con base en loci genéticos bien caracterizados. Por el contrario, las dos causas más frecuentes de CRD, a saber, la diabetes mellitus (tipos uno y dos) y la hipertensión esencial, presentan patrones complejos de herencia poligénica.

La notable variabilidad interindividual en la tasa de avance hasta ESRD tiene un componente hereditario de importancia, y se han identificado diversos loci genéticos que contribuyen a la progresión de la CRD. Se ha estudiado con más amplitud un polimorfismo de inserción y supresión (deleción) del gen de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE). La variante homocigota de supresión (D/D) está relacionada con la máxima expresión de actividad endógena de la ACE y un riesgo mayor de avance de la CRD. Esta observación ha originado el pronóstico de que el tratamiento inhibidor de la ACE podría tener su mayor eficacia en los pacientes que son homocigotos para el alelo "en riesgo". Se ha llegado a conclusiones semejantes con respecto a los genes que codifican otros componentes del eje renina-angiotensina. Estudios más recientes de la relación genética con el avance de la insuficiencia renal se han centrado en una región del cromosoma 10 humano, homólogo de un gen murino de susceptibilidad a la insuficiencia renal bien caracterizado (R*f*1).

Fisiopatología y bioquímica de la uremia

El término *hiperazoemia* alude a la retención de productos nitrogenados de desecho a medida que se desarrolla la insuficiencia renal. La *uremia* se refiere a las fases más avanzadas de la insuficiencia renal, cuando se hacen clínicamente manifiestas las complejas alteraciones de múltiples aparatos y sistemas.

Aunque no es la causa principal de la intoxicación urémica franca, la urea puede contribuir a algunas de las anormalidades clínicas, como anorexia, malestar general, vómitos y cefalea. Entre las categorías adicionales de productos de excreción nitrogenados se encuentran compuestos de guanido, uratos e hipuratos, productos terminales del metabolismo de ácidos nucleicos, poliaminas, mioinositol, fenoles, benzoatos e indoles, entre otros. Se retienen también en caso de CRD compuestos nitrogenados con masa molecular entre 500 y 12 000 Da (las llamadas moléculas intermedias), y se cree del mismo modo que contribuyen a la morbilidad y la mortalidad de los individuos urémicos. Sin embargo, la uremia implica más que la sola insuficiencia renal excretoria. Se encuentran también trastornadas numerosas funciones metabólicas y endocrinas desempeñadas normalmente por el riñón, que dan por resultado anemia, malnutrición, trastorno del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, utilización defectuosa de la energía y enfermedad ósea metabólica. Más aún, con la insuficiencia renal aumentan las concentraciones plasmáticas de muchas hormonas polipeptídicas, entre ellas hormona paratiroidea (PTH), insulina, glucagon,

luteotropina y prolactina, no sólo a causa del trastorno del catabolismo renal sino, también, por el aumento de la secreción endocrina, como consecuencia secundaria de la disfunción renal excretoria o sintética primaria. Por otra parte, está trastornada la producción renal de eritropoyetina (*erythropoietin*, EPO) y 1,25-colecalciferol. Por este motivo, la fisiopatología del síndrome urémico se puede dividir en dos grupos principales de anormalidades: 1) las consecuentes a la acumulación de productos del metabolismo de las proteínas, y 2) las debidas a la pérdida de otras funciones renales, como la homeostasia de líquidos y electrólitos y las anormalidades hormonales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio de la insuficiencia renal crónica y la uremia

La uremia ocasiona trastornos en la función de todos los sistemas orgánicos. La diálisis crónica (cap. 262) disminuye la incidencia y la gravedad de esas perturbaciones, de suerte que, donde se practica una medicina moderna, las manifestaciones floridas de la uremia han desaparecido en buena medida. Por desgracia, como se indica en el cuadro 261-4, incluso una diálisis óptima no es la panacea, porque algunos trastornos resultantes de la disfunción renal no responden por completo, mientras otros continúan avanzando.

Cuadro 261-4. Anomalías clínicas de la uremia[a]

Alteraciones de líquidos y electrólitos
Expansión y contracción de volumen (I)
Hipernatriemia e hiponatriemia (I)
Hiperpotasiemia e hipopotasiemia (I)
Acidosis metabólica (I)
Hiperfosfatiemia (I)
Hipocalcemia (I)
Alteraciones endocrinas y metabólicas
Hiperparatiroidismo secundario (I o P)
Osteomalacia adinámica (D)
Osteomalacia por déficit de vitamina D (I)
Intolerancia a los carbohidratos (I)
Hiperuricemia (I o P)
Hipertrigliceridemia (I o P)
Aumento de Lp(a) (P)
Disminución de lipoproteínas de alta densidad (P)
Desnutrición proteinocalórica (I o P)
Alteraciones del crecimiento y el desarrollo (P)
Esterilidad y disfunción sexual (P)
Amenorrea (P)
Hipotermia (I)

Depósito de β_2-microglobulina (P o D)
Amiloidosis asociada (P)
Alteraciones neuromusculares
Fatiga (I)[b]
Trastornos del sueño (P)
Cefalea (I o P)
Deterioro de los procesos mentales (I)[b]
Letargo (I)[b]
Asterixis (I)
Irritabilidad muscular (I)
Neuropatía periférica (I o P)
Síndrome de piernas inquietas (I o P)
Parálisis (I o P)
Mioclono (I)
Convulsiones (I o P)
Coma (I)
Calambres musculares (D)
Síndrome de desequilibrio por diálisis (D)
Miopatía (P o D)
Alteraciones cardiovasculares y pulmonares
Hipertensión arterial (I o P)
Insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar (I)
Pericarditis (I)
Miocardiopatía (I o P)
Pulmón urémico (I)
Ateroesclerosis acelerada (P o D)
Hipotensión y arritmias (D)
Calcificación vascular (P o D)
Alteraciones dermatológicas
Palidez (I)[b]
Hiperpigmentación (I, P o D)
Prurito (P)
Equimosis (I)

Escarcha urémica (I)
Alteraciones digestivas
Anorexia (I)
Náuseas y vómitos (I)
Hedor urémico (I)
Gastroenteritis (I)
Úlcera péptica (I o P)
Hemorragia digestiva (I, P o D)
Hepatitis (D)
Ascitis idiopática (D)
Peritonitis (D)
Alteraciones hematológicas e inmunitarias
Anemia (I)[b]
Linfocitopenia (P)
Diátesis hemorrágica (I o D)[b]
Aumento de la predisposición a las infecciones (I o P)
Esplenomegalia e hiperesplenismo (P)
Leucopenia (D)
Hipocomplementemia (D)

[a] Casi todas las anomalías contenidas en este cuadro se corrigen con el trasplante renal. La respuesta de estas anomalías a la diálisis peritoneal o la hemodiálisis es más variada. (I) denota una anomalía que por lo general mejora con un programa óptimo de diálisis y tratamiento relacionado. (P) denota una anomalía que tiende a persistir, incluso a empeorar, pese a un programa de tratamiento óptimo. (D) denota una anomalía que sólo se desarrolla después de iniciada la diálisis.

[b] Mejora con la diálisis y el tratamiento con eritropoyetina.

Nota: Lp(a), lipoproteína A.

Trastornos hídricos, electrolíticos y acidobásicos

Homeostasis de sodio y agua

(véanse también caps. 41, 42 y 259) En la mayoría de los pacientes con CRD estable, el contenido total de Na^+ y agua está discretamente elevado, aunque esto puede no ser obvio en clínica. El proceso subyacente puede trastornar por sí mismo el equilibrio glomerulotubular y favorecer la retención de Na^+ (p. ej., glomerulonefritis), o la ingestión excesiva de sodio puede propiciar un balance acumulado positivo de Na^+ y la consiguiente expansión del volumen del líquido extracelular (*extracellular fluid volume*, ECFV). Esta expansión del ECFV contribuye a la hipertensión, que a su vez acelera el avance de la lesión de las nefronas. Mientras el aporte de agua no supere la capacidad de depuración de agua libre, la expansión del ECFV será isotónica y el paciente conservará la natriemia normal. La hiponatriemia es una complicación poco frecuente en los pacientes predialíticos, y éstos sólo necesitan restricción del agua cuando se comprueba la presencia

de dicho trastorno. En pacientes con CRD, el aumento de peso que suele acompañar a la expansión de volumen puede ser compensado por una pérdida concomitante del peso corporal magro. En el paciente con CRD que aún no ha comenzado la diálisis pero con datos manifiestos de expansión del ECFV, los pilares básicos del tratamiento son la administración de diuréticos de asa y la restricción del aporte de sal. Debe señalarse que la resistencia a los diuréticos de asa en la insuficiencia renal a menudo obliga a emplear dosis mayores de las que suelen usarse cuando la GFR está preservada. La combinación de diuréticos de asa con metolazona, que inhibe el cotransporte de Na^+Cl^- en el túbulo contorneado distal, consigue en ocasiones vencer la resistencia a los diuréticos. Cuando la GFR desciende a <5 a 10 ml/min por cada 1.73 m^2, resultan ineficaces incluso combinaciones de diuréticos en dosis elevadas. En estas circunstancias la expansión del ECFV suele significar que está indicada la diálisis.

Los pacientes con CRD también presentan trastornos de los mecanismos renales de conservación de Na^+ y agua (cap. 259). Cuando existe una causa *extrarrenal* de pérdida de líquido (p. ej., vómitos, diarrea, sudor, fiebre), estos pacientes son propensos a la disminución de volumen. El decremento del ECFV puede poner en peligro la función renal residual, con los consiguientes signos y síntomas de uremia manifiesta. Debido al trastorno de los mecanismos renales de conservación de Na^+ y agua, los índices habituales de la hiperazoemia prerrenal (oliguria, osmolalidad elevada en orina, baja concentración urinaria de Na^+ y baja fracción de excreción de Na^+) no resultan útiles. La reposición prudente de volumen, por lo común con solución salina normal, restablece la normalidad del ECFV y suele restituir los niveles anteriores de función renal.

Homeostasis del potasio

(véase también cap. 41) En la CRD, el declive de la GFR no se acompaña por necesidad de un descenso concomitante y proporcional de la excreción de potasio. Además, la eliminación digestiva de éste está aumentada en los pacientes con CRD. Sin embargo, diversas situaciones clínicas pueden desencadenar hiperpotasiemia, como aumento del aporte dietético, catabolismo proteínico, hemólisis, hemorragia, transfusión de hematíes almacenados, acidosis metabólica y exposición a diversos medicamentos que inhiben la penetración de K^+ en las células o su secreción en la nefrona distal. A este respecto, las causas medicamentosas más comunes son betabloqueadores, inhibidores de la ACE y bloqueadores del receptor de angiotensina, diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno, espironolactona) y antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID). Además, algunas de las causas de CRD pueden estar relacionadas con un trastorno previo más grave de los mecanismos de secreción de potasio en la nefrona distal respecto al decremento de la GFR. Los más importantes son los trastornos asociados a hipoaldosteronismo hiporeninémico (p. ej., nefropatía diabética y determinadas formas de acidosis tubular renal distal; caps. 264 y 265).

La *hipopotasiemia* es rara en la CRD, y suele reflejar ingestión dietética notablemente reducida de K^+ acompañada de tratamiento excesivo con diuréticos o pérdidas gastrointestinales de este ion. Puede haber hipopotasiemia como consecuencia de pérdida primaria por el riñón asociada a otras alteraciones del transporte de solutos, como sucede en el síndrome de Fanconi, la acidosis tubular renal u otras formas de enfermedad tubulointersticial hereditaria o adquirida. Sin embargo, incluso en estas circunstancias, con el declive de la GFR la tendencia a la hipopotasiemia disminuye y puede sobrevenir hiperpotasiemia. Por ello se deben emplear con precaución los suplementos de K^+ y los diuréticos ahorradores de potasio cuando declina la GFR.

Acidosis metabólica

(véase también el cap. 42) La acidosis es una alteración frecuente en las etapas avanzadas de la CRD. Aunque en la mayoría de los pacientes con CRD la orina se acidifica normalmente, estos pacientes tienen menos capacidad de producir amoníaco. La hiperpotasiemia deprime todavía más la excreción urinaria de amonio. La combinación de hiperpotasiemia y acidosis metabólica hiperclorémica (que se conoce como acidosis tubular renal de tipo IV o hipoaldosteronismo hiporreninémico) es más característica de los pacientes con diabetes o de aquéllos con enfermedad tubulointersticial primaria. Con frecuencia, el tratamiento de la hiperpotasiemia mejora también la acidosis.

Con el avance de la insuficiencia renal, la excreción urinaria neta total al día suele limitarse a cifras de 30 a 40 mmol, y puede desarrollarse una brecha aniónica de aproximadamente 20 mmol/L con disminución recíproca en el plasma [HCO_3^-]. En la mayoría de los pacientes la acidosis metabólica es leve; es raro que el pH sea <7.35, y suele ser posible corregirlo mediante tratamiento con 20 a 30 mmol de $NaHCO_3$ o citrato de sodio todos los días. Sin embargo, la carga concomitante de Na^+ exige prestar atención cuidadosa a la volemia y a la necesidad potencial de emplear diuréticos. Además, el citrato incrementa la absorción de aluminio en el intestino grueso, por lo que deben evitarse los agentes que contienen citrato si se piensa administrar compuestos de aluminio. Pueden ocurrir diversas manifestaciones graves de desequilibrio acidobásico cuando el paciente recibe una carga endógena o exógena excesiva de ácido o pierde demasiadas bases (p. ej., en caso de diarrea).

Tratamiento

Pueden requerirse ajustes de la ingestión dietética y el empleo de diuréticos de asa, ocasionalmente en combinación con metazolona, para conservar el equilibrio electrolítico y, por este motivo, el del volumen del líquido extracelular. En contraste, la restricción de sal y la administración de diuréticos demasiado enérgicas pueden producir hipovolemia y precipitar una reducción ulterior de la GFR. Algunos individuos que sufren estados perdedores de sal necesitan recibir dietas con sodio en abundancia o complementos de éste. Está indicada la restricción de agua sólo si se ha demostrado tendencia del paciente a la hiponatriemia. La expansión del ECFV que no reacciona al tratamiento a pesar de las restricciones dietéticas y del empleo de diuréticos indica la necesidad de iniciar el tratamiento de restitución renal. La hiperpotasiemia suele reaccionar a la restricción dietética de potasio, a la evitación de fármacos que contienen o retienen potasio, y al empleo de diuréticos si se encuentran indicados también para corregir el equilibrio del sodio. Muchos preparados sustitutivos de la sal contienen potasio en vez de sodio, y es necesario advertir a los pacientes con CRD que deben evitar el sodio como parte de su orientación dietética. Las resinas fijadoras de potasio tomadas con catárticos pueden propiciar pérdidas gastrointestinales de éste y, por tal motivo, son de utilidad como medidas terapéuticas temporales o preventivas de la hiperpotasiemia en pacientes que experimentan CRD. Sin embargo, la necesidad de esta clase de tratamiento durante un período prolongado en ausencia de otras causas reversibles de hiperpotasiemia a su vez suele significar la necesidad de empezar con el tratamiento de restitución renal.

Enfermedad ósea y trastornos del metabolismo de calcio y fosfato

(fig. 261-1; caps. 331 y 332) Los trastornos principales de la afección ósea en caso de CRD pueden clasificarse en los relacionados con recambio óseo elevado y concentraciones excesivas de PTH (entre ellas osteítis fibrosa, que es la lesión clave del hiperparatiroidismo secundario) y los asociados a recambio óseo

de poca intensidad con concentraciones bajas o normales de PTH (osteomalacia y enfermedad ósea adinámica).

FIGURA 261-1.

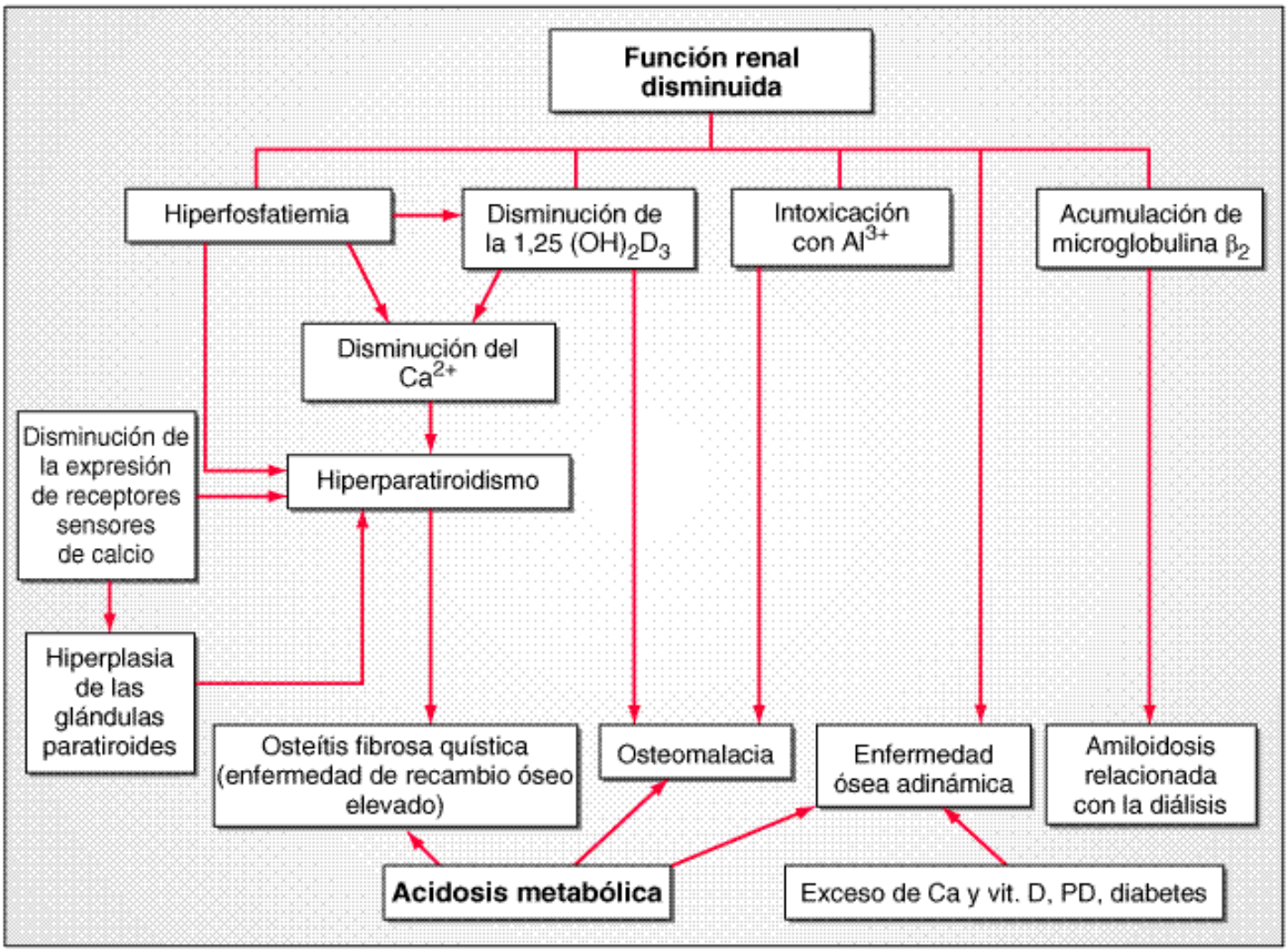


Diagrama del desarrollo de las alteraciones de hueso, fosfato y calcio en la enfermedad renal crónica (PD, diálisis peritoneal).

La fisiopatología de la enfermedad ósea causada por hiperparatiroidismo secundario se relaciona con metabolismo anormal de los minerales: 1) la GFR disminuida causa excreción de fosfato inorgánico (PO_4^{3-}) y, como consecuencia, retención de éste, 2) la retención de PO_4^{3-} tiene un efecto estimulante directo sobre la síntesis de PTH y la masa celular de las glándulas paratiroides, 3) el PO_4^{3-} retenido induce además la producción y secreción excesivas de PTH al reducir la concentración de Ca^{2+} y suprimir la producción de calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol) y 4) la menor producción de calcitriol en caso de CRD es resultado tanto de síntesis disminuida a causa del decremento de la masa renal como de hiperfosfatiemia. A su vez, las concentraciones bajas de calcitriol producen hiperparatiroidismo por mecanismos tanto directos como indirectos. Se sabe que el calcitriol tiene un efecto supresor directo sobre la transcripción de la PTH (es decir, un efecto genómico), y que por este motivo su concentración reducida en caso de CRD hace que se eleven las concentraciones de PTH. Además, las concentraciones reducidas de calcitriol trastornan la absorción de Ca^{2+} por el tubo digestivo, lo que tiene como consecuencia hipocalcemia que, a su vez, aumenta la producción y la secreción de PTH. Al actuar en conjunto, hiperfosfatiemia, hipocalcemia y

reducción de la síntesis de calcitriol promueven la producción de PTH y la proliferación de células paratiroideas, lo que tiene como consecuencia final hiperparatiroidismo secundario.

Además de la descarga excesiva de PTH por las células paratiroideas individuales, la masa de éstas aumenta de manera progresiva durante la CRD. La masa celular excesiva de la glándula paratiriodes puede adoptar uno de los siguientes patrones: 1) hiperplasia difusa (policlonal), 2) crecimiento nodular (monoclonal) con tejido hiperplásico difuso, o bien 3) hiperplasia monoclonal difusa ("adenoma" o hiperparatiroidismo autónomo terciario). Los pacientes con hiperplasia monoclonal ("autónoma") tienen especial tendencia al desarrollo de hipercalcemia después del trasplante renal exitoso, y a menudo necesitan someterse a paratiroidectomía. Las concentraciones elevadas de PTH estimulan los osteoblastos y dan por resultado recambio óseo elevado, que a su vez tiene como consecuencia *osteítis fibrosa quística.* Esta última se caracteriza por osteoide anormal entretejido de manera irregular, fibrosis y formación de quistes, lo que por su parte culmina en disminución del hueso cortical y la resistencia ósea y aumento del riesgo de fracturas.

La enfermedad con recambio óseo bajo se puede clasificar en dos categorías: osteomalacia y enfermedad ósea adinámica. Ambas lesiones se caracterizan por número reducido de osteoclastos y osteoblastos y disminución de la actividad de estos últimos. En caso de *osteomalacia* ocurre acumulación de matriz ósea no mineralizada, o aumento del volumen de osteoide, que puede deberse a deficiencia de vitamina D, depósito excesivo de aluminio o acidosis metabólica. En la actualidad se reconoce a la enfermedad ósea adinámica como un trastorno tan preponderante como la lesión ósea paratiroidea en pacientes con CRD y ESRD, y es particularmente común entre los pacientes diabéticos. La *enfermedad ósea adinámica* se caracteriza por decremento del volumen y de la mineralización del hueso, y puede ser en parte resultado de supresión excesiva de la producción de PTH a causa del tratamiento con calcitriol o, en la actualidad con menos frecuencia, de exposición a aluminio.

Independientemente de la causa de las anormalidades esqueléticas en caso de CRD, las consecuencias de la enfermedad ósea suelen consistir en dolor, aumento de la incidencia de fracturas e incapacidad grave. Las fracturas óseas trastornan los estados tanto de recambio elevado como de recambio bajo de hueso de la enfermedad, y ahora es claro que los pacientes con hueso adinámico pueden estar más predispuestos a las fracturas que los que experimentan osteítis fibrosa quística. Con este último trastorno, sin embargo, coexiste la miopatía proximal relacionada con la PTH, lo que origina marcha anormal y trastorno de la ambulación.

Otras complicaciones del metabolismo anormal del producto de calcio y fosfato

Además de las anormalidades del metabolismo óseo, el metabolismo anormal del producto de calcio y fosfato puede dar por resultado *calcifilaxis*, es decir, calcificación extraósea ("metastásica") de tejidos blandos y vasos sanguíneos. La tomografía computadorizada (CT) de haz de electrones de los pacientes que experimentan CRD ha revelado puntuaciones de calcificación coronaria muy elevadas, que probablemente representan un factor de primera importancia para la predisposición a enfermedad coronaria oclusiva en las poblaciones de casos de CRD y ESRD. Sigue sin dilucidarse la patogenia, pero hiperfosfatiemia, hipercalcemia, elevación del producto de calcio y fosfato y aumento de las concentraciones de PTH se consideran factores contribuyentes a este proceso. La calcifilaxis es una forma grave y generalizada de depósito del producto de calcio y fosfato en vasos y tejidos blandos acompañado de necrosis de éstos y de

la piel que puede culminar en pérdida de la extremidad afectada.

Tratamiento

Hiperparatiroidismo secundario y osteítis fibrosa se previenen y tratan de mejor manera reduciendo la concentración plasmática de PO_4^{3-} con dieta restringida en fosfato y agentes orales fijadores de éste. Con tal fin son útiles carbonato y acetato de calcio. El sevelamer, polímero no absorbible que no contiene calcio, se ha añadido recientemente al arsenal terapéutico para reducir la concentración de fosfato. Tiene sobre los otros agentes quelantes del fosfato a base de calcio las ventajas de que no predispone a los pacientes de enfermedad renal crónica a la hipercalcemia y de que atenúa el depósito de calcio en las arterias coronarias y la aorta.

Al parecer el calcitriol oral diario, o su administración intermitente oral o intravenosa, ejercen un efecto supresor directo sobre la secreción de PTH además de su efecto indirecto mediado por la concentración plasmática creciente de Ca^{2+}. Para el empleo de preparados de calcitriol y calcio en la población que se va a someter a diálisis deben tomarse en cuenta los efectos potenciales del aumento de las concentraciones de PO_4^{3-} y Ca^{2+} sobre la rapidez de avance de la CRD. La concentración plasmática recomendada de PO_4^{3-} es de casi 1.4 mmol/L (4.5 mg/100 ml), con una correspondiente de Ca^{2+} de aproximadamente 2.5 mmol/L (10 mg/100 ml), con la finalidad de intentar suprimir la hiperplasia paratiroidea y, de esta manera, evitar y corregir la osteítis fibrosa quística, la osteomalacia y la miopatía. Tiene importancia particular conservar el producto de calcio y fosfato dentro de los límites normales a fin de evitar las calcificaciones metastásicas. El reconocimiento de la función que tiene el receptor sensor extracelular de calcio ha llevado al desarrollo de agentes calcimiméticos que incrementan la sensibilidad a los efectos supresores del Ca^{2+} sobre la secreción de PTH. El agente calcimimético de primera generación sometido a prueba produjo una reducción dependiente de la dosis de las concentraciones de PTH y Ca^{2+} en plasma, y las formulaciones ulteriores con propiedades farmacocinéticas mejoradas parecen muy promisorias como agentes terapéuticos seguros y eficaces del hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, como la enfermedad ósea adinámica es a menudo una consecuencia del tratamiento excesivo de esta clase de hiperparatiroidismo, quizá no sea conveniente reducir las concentraciones de PTH a menos de 120 pg/ml en los pacientes con CRD.

Se ha reducido en grado notable la osteomalacia inducida por aluminio gracias al reconocimiento de este agente como el principal responsable. El tratamiento de dicho trastorno se basa en la interrupción total del consumo de aluminio en conjunto con la administración de un agente quelante como la deferoxamina.

El tratamiento de la acidosis metabólica debe tener como finalidad conservar una concentración plasmática casi normal de bicarbonato administrando acetato o carbonato de calcio, además de bicarbonato de sodio (limitado por las consideraciones de la sobrecarga de sodio) si se requiere. Debe evitarse la administración excesiva de agentes alcalinizantes a fin de minimizar el riesgo de precipitación urinaria de fosfato de calcio.

Anormalidades cardiovasculares

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con CRD en todas sus etapas. Las estimaciones del aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular atribuible a CRD varían entre 10 y 200 veces, dependiendo de etapa de la enfermedad, otros factores de riesgo y trastornos comórbidos. Entre 30 y 45% de los pacientes que llegan a la ESRD ya tenían complicaciones cardiovasculares avanzadas. Por este motivo, el tratamiento de los pacientes con CRD debe centrarse firmemente en la prevención de esas complicaciones así como en las medidas encaminadas a frenar el

avance y las complicaciones de la propia CRD.

Enfermedad cardiovascular isquémica

La CRD en todas sus etapas constituye un factor mayor de riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica, como los trastornos oclusivos coronario, vascular cerebral y vascular periférico. El aumento de la prevalencia de cardiopatía coronaria en caso de CRD se debe a factores de riesgo tanto tradicionales ("clásicos") como relacionados con esta enfermedad ("no tradicionales"). Entre los primeros se encuentran hipertensión (véase más adelante), hipervolemia, dislipidemia, hiperactividad simpática e hiperhomocistinemia. Entre los riesgos relacionados con la CRD están anemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo y un estado de "microinflamación" que puede encontrarse en todas las etapas de la CRD pero que sin duda es agravado por la diálisis. El estado inflamatorio desencadena un incremento de los reactivos de fase aguda, como interleucina 6 y proteína C reactiva, que contribuyen al proceso oclusivo coronario y son factores de predicción de enfermedad cardiovascular. Otras anormalidades añadidas aumentan la isquemia del miocardio. Entre ellas se cuentan reducción de la tolerancia miocárdica a la isquemia a causa de hipertrofia del ventrículo izquierdo (véase abajo) y enfermedad microvascular. También se reduce la reserva coronaria, que se define como incremento del flujo sanguíneo coronario en reacción a la mayor demanda. El óxido nítrico es un importante mediador de la dilatación vascular. Se halla reducida su disponibilidad en caso de CRD a causa de las concentraciones más elevadas de dimetil-l-arginina asimétrica, aun en las etapas incipientes de esta enfermedad, y también porque el óxido nítrico es desactivado por las especies de oxígeno reactivo. Por añadidura, la hipertrofia y la hiperplasia arteriolares coronarias limitan la capacidad de vasodilatación.

Insuficiencia cardíaca congestiva

(véase también cap. 216) La función cardíaca anormal secundaria a miocardiopatía isquémica, a hipertrofia ventricular izquierda o a ambas cosas, en conjunto con la retención de sal y agua en caso de uremia, suele culminar en insuficiencia cardíaca congestiva con edema pulmonar o sin éste. Puede ocurrir una forma peculiar de congestión y edema pulmonares incluso en ausencia de sobrecarga de volumen, y se acompaña de presiones intracardíacas y capilar pulmonar en cuña normales o ligeramente incrementadas. Esta entidad, caracterizada desde el punto de vista radiológico por congestión vascular periférica que origina una distribución en "alas de mariposa", se debe a incremento de la permeabilidad de las membranas capilares alveolares. Este edema pulmonar de "baja presión" suele reaccionar con prontitud a la diálisis enérgica, al igual que las anormalidades cardiovasculares que acompañan a la sobrecarga circulatoria.

Hipertensión e hipertrofia del ventrículo izquierdo

(véase también cap. 230) La hipertensión es la complicación más frecuente de la CRD y la ESRD. Puede desarrollarse con prontitud durante la evolución de la CRD, y se acompaña de resultados adversos, en particular pérdida más rápida de la función renal y desarrollo de enfermedad cardiovascular. Numerosos estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado una relación entre la magnitud de la presión arterial y la rapidez de avance de la enfermedad renal y no renal diabética (véase más adelante).

La administración de EPO (véase más adelante) puede elevar la presión arterial e incrementar la necesidad de fármacos antihipertensivos en quienes padecen CRD. Hipertrofia del ventrículo izquierdo y miocardiopatía dilatada están entre los factores de riesgo más ominosos de morbilidad y mortalidad cardiovasculares en pacientes con CRD y ESRD, y se considera que guardan relación primordialmente con hipertensión

prolongada y con sobrecarga de líquido en el espacio extracelular. Además, la anemia y la elaboración de una anastomosis arteriovenosa a fin de lograr acceso futuro o actual para la diálisis puede generar un estado de gasto cardíaco elevado e hipertensión pulmonar, que también incrementa la carga que recibe el ventrículo izquierdo. La *ausencia* de hipertensión puede significar que lo que hay es una enfermedad renal perdedora de sal (p. ej., enfermedad quística medular, enfermedad tubulointensticial crónica o necrosis papilar), tratamiento antihipertensivo activo, deficiencia de volumen por causas del tubo digestivo o tratamiento con diuréticos, o reducción del gasto cardíaco.

Como la sobrecarga de volumen es la causa principal de hipertensión en caso de uremia, suele ser posible restablecer el estado normotenso mediante un uso apropiado (no excesivo) de restricción de sal y fármacos natriuréticos o ultrafiltración cuando se está efectuando diálisis. De todas maneras, a causa de la hiperreninemia y otros trastornos de los vasoconstrictores y los vasodilatadores renales, algunos pacientes se conservan hipertensos a pesar de la restricción rigurosa de sal y agua y de la ultrafiltración. Rara vez estos pacientes desarrollan hipertensión acelerada o maligna. Por lo general la hipertensión de esta clase se corrige mediante tratamiento con labetalol por vía intravenosa o con agentes aprobados más recientemente como fenoldopam o urapidilo, en conjunto con control del volumen del líquido extracelular. Puede considerarse también la conveniencia de administrar enalaprilat u otros inhibidores de la ACE, pero en caso de enfermedad vascular renal bilateral entrañan el peligro de reducir de manera repentina la GFR.

Tratamiento

Tratamiento de la hipertensión

(véase también cap. 230) El tratamiento tiene dos finalidades generales: frenar el avance de la propia CRD y prevenir las complicaciones extrarrenales de la hipertensión, como enfermedades cardiovasculares y accidentes vasculares cerebrales. Debe controlarse la presión arterial en todos los pacientes que experimentan CRD hasta lograr por lo menos los valores establecidos en las guías de referencia del Sixth Joint National Commission on Hypertension Detection Education and Follow-up Program (130/80 a 85 mmHg). En pacientes con CRD que experimentan diabetes o proteinuria que pasa de 1 g en 24 h, la presión arterial debe reducirse en mayor grado aún hasta 125/75 mmHg. La piedra angular del tratamiento en estos casos es el control del volumen con restricción de sal y diuréticos. Cuando no es suficiente el control del volumen, la elección de un agente hipertensivo es semejante a la que se efectúa en la población general, considerando además el beneficio cardioprotector ofrecido por la inhibición de la ACE o el bloqueo del receptor de angiotensina. Los antihipertensivos pueden pertenecer a cualquiera de los grupos principales, prestando atención especial a la comorbilidad. Sin embargo, los vasodilatadores directos potentes, como hidralazina y minoxidilo, pueden perpetuar la tendencia a la hipertrofia cardíaca, a pesar de reducir la presión arterial. Por lo tanto, se debe reservar el empleo prolongado de esos medicamentos a los rarísimos pacientes en que persiste una hipertensión grave resistente, a pesar del decremento adecuado del volumen y de un buen cumplimiento terapéutico con todos los demás grupos de antihipertensivos.

Tratamiento de la enfermedad cardiovascular

Hipertensión, hiperhomocisteinemia y trastornos lipídicos favorecen la ateroesclerosis, pero son complicaciones potencialmente tratables de la CRD. El síndrome nefrótico actual o previo se asocia también a hiperlipidemia e hipercoagulabilidad, con aumento del riesgo de enfermedad vascular oclusiva. Como la diabetes mellitus y la hipertensión son las dos causas más frecuentes de CRD, no sorprende que la enfermedad cardiovascular sea la causa más frecuente de muerte en la insuficiencia renal terminal. Por lo

tanto, en este grupo de pacientes revisten especial importancia las modificaciones del modo de vida y medidas terapéuticas aceptadas para disminuir el riesgo cardíaco (cap. 225). La hiperhomocisteinemia suele responder al tratamiento vitamínico, que comprende suplementos de folato de 1 al 5 mg/día. La hiperlipidemia de los pacientes con CRD y ESRD debe tratarse de forma enérgica siguiendo las directrices del *National Cholesterol Education Program* (cap. 335). Si las medidas dietéticas son insuficientes, los medicamentos preferidos para disminuir los lípidos son gemfibrozilo e inhibidores de la reductasa de HMG-CoA. Sin embargo, estos dos tipos de fármacos no suelen administrarse en combinación, por el mayor riesgo de miositis y rabdomiólisis en pacientes con CRD e insuficiencia renal terminal.

Pericarditis

(véase también cap. 222) Dado que ahora el tratamiento sustitutivo renal se inicia antes, en la actualidad se observa más a menudo pericarditis en pacientes insuficientemente dializados que en sujetos con enfermedad renal crónica que todavía no han empezado a dializarse. El síntoma fundamental de la pericarditis urémica es un dolor pericárdico que se exacerba con la respiración profunda, acompañado de roce pericárdico. El dato de un roce pericárdico de varios componentes apoya con firmeza el diagnóstico. Las alteraciones electrocardiográficas clásicas comprenden acortamiento del intervalo PR y elevación difusa del segmento ST. La pericarditis puede ir acompañada de acumulación de derrame pericárdico, fácil de detectar en la ecocardiografía, y que a veces provoca taponamiento cardíaco. Es más frecuente que el derrame sea hemorrágico en la uremia que en la pericarditis vírica.

Tratamiento

La pericarditis urémica es una indicación absoluta para iniciar la diálisis o intensificarla en quienes ya la reciben. Por la propensión al derrame pericárdico hemorrágico, está indicada la diálisis sin heparina. Sólo se debe considerar la pericardiectomía si fracasan otras medidas más conservadoras. Las causas no urémicas de pericarditis y derrame pericárdico comprenden entre otras las pericarditis vírica, maligna y tuberculosa y la asociada a infarto de miocardio; también son más frecuentes en la insuficiencia renal terminal y deben tratarse conforme a las normas del proceso subyacente.

Anormalidades hematológicas

Anemia

Al iniciarse la etapa tres de la CRD se observa la aparición de una anemia normocítica normocrómica atribuible a esta enfermedad y que se ha vuelto casi universal al llegar la etapa cuatro. Si se deja sin tratamiento, la anemia de la CRD se acompaña de diversas anormalidades fisiológicas, entre ellas decremento de la descarga de oxígeno hacia los tejidos y de la utilización de éste en ellos, aumento del gasto cardíaco, aumento del tamaño del corazón, hipertrofia ventricular, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, disminución de la capacidad cognoscitiva y de la agudeza mental, alteraciones de los ciclos menstruales y trastorno de las defensas del hospedador contra las infecciones. Por añadidura, la anemia puede incidir en el retraso del crecimiento de los niños que experimentan enfermedad renal crónica. La causa primaria de la anemia en las personas que sufren esta enfermedad renal es la producción insuficiente de eritropoyetina por los riñones enfermos. Factores adicionales son deficiencias de hierro y folato, hiperparatiroidismo grave, inflamación aguda y crónica, intoxicación por aluminio, acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos y trastornos comórbidos relacionados, como hemoglobinopatías. Es necesario considerar estos factores contribuyentes potenciales y atacarlos, de manera particular en los

enfermos resistentes a la eritropoyetina.

Tratamiento

La anemia de la CRD se debe a diversos factores, entre ellos pérdida crónica de sangre, hemólisis, supresión de la médula ósea por factores urémicos retenidos y decremento de la producción renal de EPO. La disponibilidad de EPO humana recombinante, epoetina alfa, ha hecho posible uno de los progresos más significativos en el cuidado de los pacientes renales desde la aparición de la diálisis y el trasplante renal. Más recientemente se introdujo en el campo de la terapéutica de los pacientes que experimentan CRD una novedosa proteína estimulante de la eritropoyesis. Esta proteína, darbopoetina alfa, es un análogo hiperglucosilado de la EPO humana recombinante que posee mayor actividad biológica y vida media prolongada. Por este motivo, sus intervalos posológicos pueden extenderse sin que se afecte su eficacia para corregir la anemia renal en pacientes predialíticos y sometidos a diálisis. En el cuadro 261-5 se presentan guías de referencia para emplear tanto la epoetina como la darbopoetina alfa en el tratamiento de la anemia de la nefropatía crónica.

Cuadro 261-5. Guías terapéuticas de referencia para la corrección de la anemia de la enfermedad renal crónica

Eritropoyetina	
Dosis inicial:	50-150 U/kg/semana IV o SC (una, dos, o tres veces por semana)
Hemoglobina deseada (Hb):	11-12 g/100 ml
Tasa óptima de corrección[a]	Aumento de Hb por 1-2 g/100 ml hasta por cuatro semanas
Darbepoyetina alfa	
Dosis inicial:	0.45 μg/kg administrada como inyección única IV o SC cada semana
	0.75 μg/kg administrada como inyección única IV o SC cada dos semanas
Hb deseada:	≤12 g/100 ml
Tasa óptima de corrección	Aumento de Hb por 1-2 g/100 ml hasta por cuatro semanas
Hierro	
1. Vigilar las reservas de hierro mediante el porcentaje de saturación de transferrina (TSat) y la ferritina sérica.	
2. Si el paciente tiene deficiencia de hierro (TSat <20%; ferritina sérica <100 μg/L), administrarlo en dosis de 50 a 100 mg IV dos veces a la semana durante 5 semanas; si los índices de hierro persisten bajos, repetir el mismo tratamiento.	
3. Si los índices de hierro son normales pero la Hb sigue siendo insuficiente, administrar hierro IV como se mencionó arriba; vigilar Hb, TSat y ferritina.	
4. Interrumpir el tratamiento con hierro cuando la TSat sea >50%, la ferritina sea >800 ng/ml (>800 g/L) o ambas cosas.	

[a] Si la corrección de la anemia es inadecuada, considerar las causas de refractariedad según lo descrito en el texto. Los informes recientes de aplasia pura de eritrocitos pueden hacer que se prefiera la vía IV para administrar algunos preparados de EPO.

Es necesario evaluar la situación del hierro en el paciente con CRD, el cual debe tener reservas de hierro suficientes antes de iniciar el tratamiento con EPO. Los suplementos de hierro suelen ser esenciales para

asegurar una respuesta adecuada a la EPO en pacientes con CRD, porque las necesidades de hierro de la médula eritroide con frecuencia superan la cantidad de hierro disponible de forma inmediata para la eritropoyesis (que se mide en términos del porcentaje de saturación de la transferrina), así como las reservas de hierro (medidas por la ferritina sérica). En gran parte de los casos, es necesario el hierro por vía intravenosa para alcanzar o mantener las concentraciones adecuadas de éste. Sin embargo, el tratamiento excesivo con hierro se acompaña de algunas complicaciones, entre ellas hemosiderosis, ateroesclerosis acelerada, aumento de la predisposición a las infecciones y posiblemente aumento de la propensión a tumores malignos. Además del hierro, es preciso asegurar el suministro de otros cofactores importantes para la producción de hematíes, especialmente vitamina B_{12} y folato. La anemia resistente a las dosis recomendadas de EPO con disponibilidad suficiente de hierro y de vitaminas a menudo sugiere diálisis inadecuada; hiperparatiroidismo incontrolado; intoxicación por aluminio; hemorragia crónica o hemólisis; y hemoglobinopatía, malnutrición, infección crónica, mieloma múltiple u otro tumor maligno asociado. Las transfusiones de sangre pueden contribuir a la supresión de la eritropoyesis en la CRD; como aumentan el riesgo de hepatitis, hemosiderosis y sensibilización al trasplante, deben evitarse a menos que la anemia no responda a la EPO y el paciente esté sintomático.

Hemostasia anormal

Ésta es frecuente en caso de CRD y se acompaña de prolongación del tiempo de sangrado, decremento de la actividad del factor plaquetario III, agregación y adhesión plaquetarias anormales y trastorno del consumo de protrombina. Las manifestaciones clínicas abarcan aumento de la tendencia a la hemorragia y a la equimosis anormales, hemorragia por las heridas quirúrgicas y hemorragia espontánea hacia tubo digestivo, saco pericárdico o interior del cráneo (en forma de hematoma subdural o hemorragia intracerebral). A pesar de estas anormalidades de la hemostasis, los pacientes de CRD manifiestan mayor susceptibilidad a las complicaciones tromboembólicas, en particular si su enfermedad subyacente se caracterizó por presentación nefrótica.

Tratamiento

Los tiempos anormales de sangrado y la coagulopatía de los pacientes que se encuentran en insuficiencia renal se pueden invertir con desmopresina, crioprecipitados, estrógenos conjugados y transfusiones de sangre, así como EPO. Por otra parte, los pacientes con CRD se deben considerar en mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y han de recibir profilaxis anticoagulante apropiada cuando se requiera. Es necesario evitar en los pacientes de CRD ciertos anticoagulantes o ajustar su posología, como en el caso de la heparina de peso molecular bajo fraccionada.

Anormalidades neuromusculares

Son complicaciones frecuentes en caso de CRD las neuropatías centrales, periféricas y vegetativas, así como ciertas anormalidades de la composición y el funcionamiento musculares. Los metabolitos del nitrógeno retenidos, las moléculas de tamaño intermedio y la PTH contribuyen por su parte a la fisiopatología de las anormalidades neuromusculares. Las manifestaciones clínicas sutiles de la enfermedad neuromuscular urémica suelen ponerse de manifiesto al iniciarse la etapa tres de la CRD. Las primeras manifestaciones de complicaciones del sistema nervioso central consisten en trastornos leves de la memoria y la concentración y alteraciones del sueño. En etapas ulteriores sobrevienen signos de irritabilidad neuromuscular como hipo, calambres y fasciculaciones o espasmos musculares. Son frecuentes en caso de uremia terminal asterixis,

mioclonía y corea, que además pueden ocurrir acompañadas de convulsiones y coma.

La neuropatía periférica suele volverse clínicamente manifiesta cuando el paciente se ha encontrado en la etapa cuatro de la CRD durante más de seis meses, aunque se producen antes las pruebas electrofisiológicas e histológicas de la neuropatía periférica. Al principio están afectados los nervios sensitivos en mayor grado que los motores, lo están más las extremidades inferiores que las superiores, y sucede así en las porciones distales de las extremidades en comparación con las proximales. El "síndrome de piernas inquietas" se caracteriza por sensaciones mal definidas de malestar en las piernas y los pies que requieren movimientos frecuentes de estas partes del cuerpo. Si no se instituye diálisis con prontitud después de iniciarse las anormalidades de la sensibilidad, sobrevendrá afección motora con debilidad muscular y pérdida de los reflejos tendinosos profundos. Por lo anterior, las manifestaciones de neuropatía periférica son indicaciones firmes para instituir tratamiento de reemplazo renal. Algunas de las complicaciones del sistema nervioso central y neuromusculares de uremia avanzada se resuelven con la diálisis, aunque pueden persistir ciertas anormalidades electroencefalográficas inespecíficas. El trasplante con buenos resultados puede corregir la neuropatía periférica residual.

Anormalidades del tubo digestivo y nutricionales

El *hedor urémico*, que es un olor a orina del aliento, se debe al desdoblamiento de la urea en amoníaco en la saliva y se acompaña con frecuencia de sensación de un sabor metálico desagradable. En los pacientes urémicos se producen gastritis, enfermedad péptica y ulceraciones de las mucosas a cualquier nivel del tubo digestivo, que pueden producirles dolor abdominal, náuseas, vómitos y pérdida de sangre. Otras complicaciones del tubo digestivo en caso de CRD son aumento de la incidencia de diverticulosis, de manera particular en los pacientes que experimentan enfermedad renal poliquística, y aumento de la incidencia de pancreatitis. Además, los efectos de la uremia sobre el sistema nervioso central contribuyen a la producción de anorexia, hipo, náuseas y vómitos. La restricción de proteínas es de utilidad para disminuir las náuseas y los vómitos de la parte tardía de la insuficiencia renal. Sin embargo, no debe efectuarse en los pacientes que tienen signos de malnutrición de proteínas y energía, que es consecuencia de ingestión de éstas en cantidades deficientes, resistencia a las acciones anabólicas de la insulina y otras hormonas y de factores del crecimiento, utilización deficiente de las proteínas alimentarias, activación de citocinas proinflamatorias y acidosis metabólica. La valoración de la malnutrición de proteínas y energía debe iniciarse durante la etapa tres de la CRD (GFR <60 ml/min por 1.73 m^2). Diversos índices tienen utilidad en esta valoración y consisten en historia clínica, peso corporal libre de edema, medición del nitrógeno proteínico contenido en la orina y marcadores plasmáticos, de los cuales el de mayor utilidad es la albúmina. Más adelante se presentan guías de referencia sobre la ingestión de calorías y proteínas por los pacientes que experimentan nefropatía crónica.

Trastornos metabólicos y endocrinos

En páginas anteriores se expusieron los trastornos de la función paratiroidea.

El *metabolismo de la glucosa* está alterado en la CRD, y esto se pone de manifiesto por el descenso más lento de los valores de glucosa después de una sobrecarga de ésta. La glucemia en ayunas suele ser normal o ligeramente elevada, y la discreta intolerancia a la glucosa que se relaciona con la propia uremia no requiere, cuando existe, tratamiento específico. Como el riñón contribuye en grado importante a la eliminación de la insulina circulante, los valores plasmáticos de insulina están ligera o moderadamente

elevados en la mayoría de los pacientes urémicos, tanto en ayunas como después de comer. Sin embargo, la respuesta a la insulina y la utilización de glucosa están alteradas en la CRD. Muchos antidiabéticos orales requieren menos dosis en la insuficiencia renal, y algunos, como la metformina, están contraindicados cuando la GFR disminuye más de casi 25 a 50 por ciento.

En las mujeres, los *valores de estrógeno* están bajos, y la amenorrea y la incapacidad de que los embarazos alcancen el término son manifestaciones frecuentes de la uremia. Cuando la GFR ha disminuido aproximadamente 30%, el embarazo puede acelerar el avance de la CRD. En varones con CRD son frecuentes impotencia, oligoespermia y displasia de células germinales, así como disminución de los valores plasmáticos de testosterona. Al igual que el crecimiento, la maduración sexual suele estar afectada en los adolescentes con CRD, incluso en los tratados con diálisis crónica. Muchas de estas anomalías mejoran o se resuelven con el éxito del trasplante renal.

Anormalidades dermatológicas

La piel puede manifestar pruebas de anemia (palidez), hemostasia deficiente (equimosis y hematomas), depósitos de fosfato de calcio y de manera secundaria hiperparatiroidismo (prurito, excoriaciones) y depósito de metabolitos pigmentados o *urocromos* (de tonalidad amarillenta) e incluso de la propia urea (escarcha urémica). Aunque muchas de estas anormalidades cutáneas mejoran con la diálisis, a menudo el *prurito urémico* persiste. Las primeras líneas de la asistencia deben consistir en descartar trastornos cutáneos no relacionados y controlar la concentración de PO_4^{3-} a la vez que se evita la elevación del producto de calcio y fosfato. En ocasiones el prurito no reacciona a estas medidas ni a otros tratamientos generales y tópicos inespecíficos. Puede ocurrir necrosis cutánea como parte del síndrome de calcifilaxis, que incluye por su parte calcificaciones subcutáneas, vasculares, articulares y viscerales en pacientes que experimentan control deficiente del producto de calcio y fosfato.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evaluación y tratamiento de los pacientes con CRD

Acercamiento inicial

Antecedentes y exploración física

En la CRD es notable la ausencia de manifestaciones atribuibles directamente a los riñones en sí, lo cual a menudo sorprende a los pacientes y es causa de escepticismo y negación. Para determinar la causa de la CRD revisten especial importancia los antecedentes de hipertensión; diabetes; enfermedades infecciosas, inflamatorias o metabólicas generales; exposición a fármacos, drogas y toxinas; y los antecedentes familiares de enfermedad renal o urológica. Son particularmente importantes fármacos como analgésicos (cuyo empleo con frecuencia subestima o niega el paciente), NSAID, oro, penicilamina, antimicrobianos, litio e inhibidores de la ACE. Al evaluar el síndrome urémico, resultan de especial utilidad las preguntas sobre apetito, dieta, náuseas, vómitos, hipo, disnea, edema, variación de peso, calambres musculares, agudeza mental, así como las actividades cotidianas.

En la exploración física se debe atender de manera especial a presión arterial, oftalmoscopia, exploración del precordio, examen del abdomen en busca de soplos y masas renales palpables, edema en las extremidades y exploración neurológica (asterixis, debilidad muscular y neuropatía). Además, con las técnicas de exploración física adecuadas se deben evaluar el tamaño de la próstata en los varones y posibles masas en la pelvis en las mujeres.

Análisis de laboratorio

Éstos se deben centrar también en la búsqueda de indicios de una enfermedad subyacente y de su actividad. Por tanto, cuando lo justifican los antecedentes y la exploración física, se puede considerar la realización de pruebas inmunológicas de lupus eritematoso generalizado y vasculitis. En todos los pacientes de más de 40 años con CRD y anemia se debe realizar electroforesis de proteínas en suero y orina para descartar paraproteinemia. Otros medios de estudio disponibles para identificar la etapa y la cronicidad del padecimiento, incluso las complicaciones del síndrome urémico, son las mediciones seriadas de creatinina plasmática y de GFR, urea, electrólitos (entre ellos HCO_3^-, Ca^{2+} y PO_4^{3-}), y fosfatasa alcalina para valorar la enfermedad ósea metabólica al igual que la hemoglobina. El análisis de orina puede resultar útil para evaluar si existe actividad persistente del proceso inflamatorio o proteinúrico, y cuando esté indicado se debe complementar con la toma de una muestra de orina de 24 h para cuantificar la excreción de proteína. Esta última

es especialmente útil a fin de dirigir las estrategias de tratamiento orientadas a mitigar el avance de la CRD. La presencia de cilindros anchos en el examen del sedimento urinario es un dato inespecífico que se ve en todas las diversas causas y refleja la cicatrización tubulointersticial crónica y la atrofia tubular con aumento del diámetro de los túbulos, que habitualmente significa una etapa avanzada de la enfermedad renal crónica.

Pruebas de diagnóstico por imagen

De éstas, la más útil es la ecografía renal, que permite verificar la presencia de dos riñones simétricos, proporciona una estimación del tamaño renal y descarta la presencia de masas renales y de uropatía obstructiva. La demostración de riñones pequeños simétricos apoya el diagnóstico de CRD progresiva con un componente irreversible de cicatrización. Un tamaño renal normal sugiere la posibilidad de que se trate de un proceso agudo y no crónico. Sin embargo, enfermedad renal poliquística, amiloidosis, diabetes y enfermedad renal relacionada con el VIH (cap. 173) pueden dar por resultado CRD con tamaño renal normal. La comprobación de tamaño asimétrico de los riñones sugiere una anormalidad unilateral del desarrollo o enfermedad nefrovascular crónica. En el último caso deberá considerarse seriamente la necesidad de efectuar un estudio de imágenes vasculares como sonografía Doppler doble de las arterias renales, gammagrafía con radionúclidos o angiografía de resonancia magnética si es posible la revascularización. Puede ser también de utilidad la tomografía compu-tadorizada espiral sin contraste para valorar la producción renal de cálculos. En caso de antecedentes de enuresis o historia familiar de reflujo puede estar indicada la cistouretrografía de micción con el fin de descartar reflujo. Sin embargo, en gran parte de los casos, para cuando está establecida la CRD el reflujo ya se ha resuelto; incluso cuando existe, su reparación puede no estabilizar la función renal. En cualquier caso, siempre que sea posible se debe evitar la exposición a medios de contraste radiológicos por vía intravenosa, debido a su nefrotoxicidad.

Biopsia renal

Este procedimiento se debe reservar para pacientes con riñones de tamaño próximo al normal, en los que no se puede realizar un diagnóstico bien definido por procedimientos menos cruentos, y cuando la posibilidad de un proceso de base reversible sea razonable, de modo que al aclarar la etiología se pueda modificar el tratamiento. El grado de cicatrización tubulointersticial en la biopsia renal proporciona, en general, el correlato anatomopatológico más fiable para el pronóstico sobre el deterioro sostenido hacia la ESRD. Las contraindicaciones de la biopsia renal comprenden riñones pequeños, enfermedad renal poliquística, hipertensión incontrolada, infección de vías urinarias o perinéfrica, diátesis hemorrágica, dificultad respiratoria y obesidad mórbida. El método que se favorece en estos casos es la biopsia percutánea guiada por ultrasonido, pero cabe considerar también los métodos quirúrgicos, como la biopsia laparoscópica, en situaciones especiales como al decidir tomar una biopsia de un riñón solitario.

Establecimiento del diagnóstico y la etiología de la enfermedad

renal crónica

El aspecto inicial de mayor importancia cuando se efectúa la valoración del paciente que llega por primera vez a la asistencia médica con pruebas bioquímicas o clínicas de insuficiencia renal consiste en distinguir la CRD recién diagnosticada de la insuficiencia renal aguda. Puede ser de gran utilidad a este respecto disponer de los expedientes médicos previos del paciente, en los que se encuentran los resultados de las mediciones plasmáticas seriadas de urea, creatinina o ambas. Cuando no se cuenta con información de esta clase, pueden tener utilidad semejante los resultados de algunos estudios de laboratorio y de imágenes. Se inclinan firmemente a favor de un proceso prolongado compatible con CRD ciertos aspectos como sedimento urinario inactivo o que revela proteinuria y grandes cilindros; demostración de enfermedad ósea metabólica crónica con hiperfosfatemia, hipocalcemia, elevación de las concentraciones de PTH y enfermedad ósea radiológica; anemia normocítica y normocrómica; e identificación de tamaño reducido de ambos riñones (menos de 8.5 cm) en los estudios de imágenes. Sin embargo, estos datos no descartan la superposición de un factor exacerbante agudo y reversible que puede haber acelerado la declinación de la GFR (véase más adelante).

En las etapas incipientes de la CRD es a menudo posible establecer las causas. La integración de un conjunto específico de datos clínicos, de laboratorio y de imágenes basada en los criterios antes mencionados se inclina firmemente en favor de un posible proceso patológico subyacente particular. Por ejemplo, en un paciente con diabetes mellitus insulinodependiente del tipo 1 de 15 a 20 años de duración, retinopatía diabética y albuminuria dentro de límites nefróticos sin hematuria, es probable el diagnóstico de *nefropatía diabética.* El diagnóstico de *nefroesclerosis hipertensiva crónica* requiere antecedentes prolongados de hipertensión en ausencia de pruebas de otro proceso patológico renal, de aquí que éste sea un diagnóstico de exclusión. Por lo general la proteinuria es leve a moderada (<3 g/día), y el sedimento urinario es inactivo. Debe observarse que, en muchos casos de nefroesclerosis hipertensiva supuesta, la enfermedad nefrovascular puede ser la causa no sólo de la hipertensión sino también de lesión renal isquémica. A este respecto, la enfermedad nefrovascular isquémica bilateral es una causa de CRD que muy a menudo pasa inadvertida. Esto tiene importancia terapéutica desde dos puntos de vista: 1) la comprobación de enfermedad renal isquémica secundaria a enfermedad vascular oclusiva puede hacer que se proceda con toda oportunidad al tratamiento de revascularización en algunos subgrupos de pacientes, con estabilización y mejoría ocasionales de la función renal, y 2) la enfermedad nefrovascular isquémica es una contraindicación del tratamiento con inhibidores de la ACE en la mayor parte de los casos. La *nefropatía tubulointersticial crónica relacionada con analgésicos* es también una causa a menudo no diagnosticada de CRD. Los estudios de imágenes, entre ellos la tomografía computadorizada, suelen revelar aspectos patognomónicos como calcificación y necrosis papilares. En estas circunstancias, al cesar la exposición a los analgésicos puede estabilizarse de manera sorprendente la función renal.

En ausencia de una constelación clínica de datos que hagan pensar en una causa, la biopsia renal podría ser el único recurso para establecer el origen en caso de CRD incipiente. Sin embargo, en las

etapas avanzadas de esta enfermedad se vuelve menos posible identificar de manera definitiva la etiología subyacente y, además, desde el punto de vista terapéutico tiene menos importancia hacerlo.

Tratamiento

Los tratamientos específicos destinados a diversas causas de la CRD se cubren en los capítulos respectivos en que se describen estos estados patológicos. El momento óptimo para aplicar este tratamiento suele ser bastante antes de que haya ocurrido una disminución perceptible de la GFR basal y, por lo común, también bastante antes de que se haya establecido la CRD. Es beneficioso vigilar y registrar la rapidez de decremento de la GFR en todos los pacientes. Cualquier aceleración de este decremento debe desencadenar la búsqueda de procesos agudos superpuestos que puedan dar por resultado una merma aguda y reversible de la GFR en quienes sufren esta enfermedad. Entre estos trastornos se encuentran deficiencia superpuesta de volumen, hipertensión acelerada e incontrolada, infección de vías urinarias, uropatía obstructiva superpuesta (p. ej., litiasis urinaria, necrosis papilar), efecto nefrotóxico de fármacos (p. ej., NSAID) y agentes de radiocontraste, así como reactivación o intensificación del proceso etiológico subyacente.

DESACELERACIÓN DEL AVANCE DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Aunque existen grandes variaciones interindividuales en la tasa de declinación de la GFR en los individuos que sufren CRD, debe emprenderse una serie de intervenciones terapéuticas dirigidas a estabilizar la GFR o reducir su tasa anual de disminución.

Restricción de proteínas

(cuadro 261-6) Un objetivo principal de la restricción de proteínas en caso de CRD, además de aminorar las complicaciones de la uremia, consiste en reducir la rapidez de lesión de las nefronas. Este concepto se basa en pruebas clínicas y experimentales que demuestran el efecto de la hiperfiltración mediada por proteínas en la lesión progresiva de la nefrona. Se ha demostrado la eficacia de la restricción de proteínas para frenar el avance de la CRD en estudios clínicos controlados de pacientes con enfermedad renal tanto diabética como no diabética.

Cuadro 261-6. Guías terapéuticas de referencia para la restricción dietética de proteínas en caso de CRD

Etapa de la CRD	Proteínas, g/kg/día	Fósforo, g/kg/día
Etapas 1 y 2	No suele recomendarse restringir las proteínas	Sin restricción
Etapa 3	0.6 g/kg al día, incluso ≥0.35 g/kg al día de HBV	≤10
Etapas 4 y 5	0.6 g/kg al día, incluso ≥0.35 g/kg al día de HBV	≤10
	o bien	
	0.3 g/kg al día complementados con EAA o KA	≤9
GFR <60 ml/min por 1.73 m^2 (síndrome nefrótico)	0.8 g/kg al día (más 1 g de proteínas/g de proteinuria)	≤12
	o bien	
	0.3 g/kg al día complementados con EAA o KA (más 1 g de proteínas/g de proteinuria)	≤9

Nota: CRD, enfermedad renal crónica; GFR, tasa de filtración glomerular; HBV, proteínas de alto valor nutricional (*high biologic value protein*); EAA, complemento de aminoácidos esenciales (*essential amino acids*); KA, complemento de cetoanálogos (*ketoanalogues*).

La restricción de proteínas debe efectuarse en el contexto de un programa dietético global que optimice el estado nutricional y evite la malnutrición, en particular cuando se acerca el momento del inicio de la diálisis o del trasplante. Estudios metabólicos y nutricionales indican que las necesidades de proteínas de los pacientes con CRD son semejantes a las de los adultos normales, del orden de 0.6 g/kg al día. Sin embargo, en pacientes con CRD es muy necesario que las proteínas dietéticas tengan abundancia de aminoácidos esenciales, y que se combinen con una provisión global de energía suficiente para mitigar el estado catabólico. Se recomienda que el aporte de energía sea de unas 35 kcal/kg al día. Por fortuna, incluso los pacientes con CRD avanzada (GFR aproximadamente 10 a 15 ml/min por 1.73 m^2) son tan capaces de activar las mismas reacciones adaptativas a la restricción dietética de proteínas como los individuos normales, es decir, supresión posprandial de la degradación corporal total de proteínas y considerable inhibición de la oxidación de aminoácidos. Estas reacciones compensadoras a la restricción dietética de proteínas y los índices nutricionales son sostenidas durante el tratamiento a largo plazo.

Tratamiento de la hipertensión intraglomerular y la proteinuria

(véase también antes) Además de reducir el riesgo cardiovascular, el tratamiento antihipertensivo de los pacientes con CRD intenta retrasar el avance de la lesión de las nefronas aliviando la hipertensión y la hipertrofia intraglomerulares. La lesión renal progresiva en los pacientes con CRD parece estar muy relacionada con el aumento de la presión intraglomerular, la magnitud de la hipertrofia glomerular, o ambas. El control de la hipertensión es tan importante como la restricción de proteínas en la dieta para retrasar el avance de la CRD. Además, el objetivo del tratamiento farmacológico dependía mucho del grado de proteinuria. De hecho, la proteinuria se considera en la actualidad un factor de riesgo tanto de lesión progresiva de la nefrona como de enfermedad cardiovascular. La hipertensión arterial aumenta la proteinuria por la transmisión a los glomérulos de la presión generalizada elevada. Por el contrario, el efecto protector de los antihipertensivos se

hace evidente por el descenso de la proteinuria. Así, cuanto más eficaz sea un tratamiento para disminuir la proteinuria, tanto mayor será su efecto posterior en la protección contra el descenso de la GFR. Ésta es la base de la guía de referencia terapéutica que establece 125/75 mmHg como el valor de presión arterial deseado en los pacientes con CRD proteinúrica.

A causa de su efecto peculiar sobre la microcirculación glomerular (es decir, dilatación de la arteriola eferente), que se relaciona con inhibición del sistema de renina y angiotensina, está claramente establecida en estos momentos la eficacia antiproteinúrica de los inhibidores de la ACE y los bloqueadores del receptor de angiotensina. En diversos estudios multicéntricos se ha demostrado que estos fármacos son eficaces para reducir el avance de la insuficiencia renal en pacientes que experimentan tanto el tipo diabético como el no diabético de ésta. La propiedad de tales agentes de reducir el avance de la insuficiencia renal está firmemente relacionada con su efecto reductor de la proteinuria. En ausencia de reacción antiproteinúrica importante, se puede hacer una prueba de tratamiento combinado con un inhibidor de la ACE y un bloqueador del receptor de angiotensina. Las contraindicaciones de la administración de estas clases de agentes o sus efectos indeseables (p. ej., tos resistente al tratamiento, anafilaxis, hiperpotasiemia no controlada por la restricción dietética) pueden llevar a elegir un bloqueador de canales de calcio como agente terapéutico de segunda línea. Entre los bloqueadores de canales de calcio, diltiazem y verapamilo suelen tener acciones antiproteinúrica y protectora renal superiores. Los estudios clínicos con que se cuenta han indicado que, como grupo, los antagonistas del calcio no afectan de manera adversa la función renal en quienes experimentan insuficiencia renal no diabética, y además pueden tener mayor eficacia para prevenir o mejorar la lesión renal progresiva que algunas otras clases de fármacos antihipertensivos en pacientes de este grupo. Cabe concluir, por lo anterior, que ocurren al menos dos categorías de reacciones: una en que el avance está firmemente relacionado con hipertensión general e intraglomerular y con proteinuria (p. ej., nefropatía diabética, enfermedades glomerulares) y en la que es probable que los inhibidores de la ACE y los bloqueadores del receptor de angiotensina sean los fármacos preferidos, y la segunda en la cual la proteinuria es leve o incluso inexistente (p. ej., enfermedad renal poliquística del adulto), quizá con un efecto menos notable de la hipertensión intraglomerular, y que podría reaccionar igualmente bien a los bloqueadores de la entrada de calcio.

DESACELERACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

(véase también cap. 323) La nefropatía diabética es, en la actualidad, la causa principal de CRD que culmina en ESRD en muchas partes del mundo. Más aún, el pronóstico de los pacientes diabéticos bajo tratamiento crónico de restitución renal es muy adverso, a causa de su enfermedad cardiovascular acelerada. Por este motivo, es particularmente imperioso buscar estrategias que tengan como finalidad prevenir o frenar el avance de esta complicación de la diabetes mellitus.

Control de la glucosa

Aunque el control estricto de la glucemia reduce el riesgo de nefropatía en los pacientes con diabetes del tipo 1, ha sido prolongada la controversia acerca de si lo mismo es válido para los

individuos que experimentan diabetes del tipo 2. Los resultados de estudios prospectivos controlados recientes ofrecen pruebas incontrovertibles de que, en la diabetes del tipo 2, el riesgo de desarrollo y avance de albuminuria y CRD puede reducirse también en grado sustancial mediante un mejor control de la glucemia. El United Kingdom Prospective Diabetes Study demostró que la manera en la que se lograba el control de la glucemia, fuera con insulina o con hipoglucemiantes orales como sulfonilureas o metformina, tenía mucha menos importancia que los buenos resultados para lograr el control. Una concentración de hemoglobina A_{1C} menor de 7.2%, en comparación con otra mayor de 9%, se acompaña de un decremento aproximado de 50% en la ocurrencia de índices de nefropatía progresiva. Como resultado de estas observaciones, se ha recomendado el control de la glucosa hasta valores plasmáticos preprandiales que oscilen entre 90 y 130 mg/100 ml, y para glucosa promedio a la hora de dormir en 110 a 150 mg/100 ml, y una hemoglobina A_{1C} menor de 7%. Para reducir la GFR se requiere el ajuste de las dosis de muchos agentes antihiperglucémicos, y en particular la interrupción de la metformina cuando la creatinina plasmática pasa de 133 μmol/L (1.5 mg/100 ml).

Control de la presión arterial y la proteinuria

Se encuentran hipertensión o un perfil de presión arterial circadiano anormal en 80% de los pacientes con diabetes mellitus del tipo 2 en el momento del diagnóstico. Ambos trastornos se correlacionan con la presencia de albuminuria, y son factores de predicción poderosos de sucesos cardiovasculares y renales. El inicio de la microalbuminuria precede a la disminución de la GFR en los pacientes diabéticos y anuncia que ocurrirán complicaciones tanto renales como cardiovasculares. Por este motivo, es recomendable investigar la presencia de microalbuminuria en todos los pacientes diabéticos al menos una vez al año, y con más frecuencia para vigilar las intervenciones terapéuticas. El tratamiento antihipertensivo reduce la albuminuria y disminuye el riesgo de que ésta avance incluso en pacientes diabéticos normotensos. Se cuenta en la actualidad con pruebas irrefutables de que los inhibidores de la ACE y los bloqueadores del receptor de angiotensina poseen propiedades nefroprotectoras específicas en los pacientes con microalbuminuria o proteinuria franca. Sin duda en estos efectos saludables intervienen el descenso de la presión intraglomerular y la inhibición de las vías esclerosantes mediadas por el factor β transformador del crecimiento.

Tratamiento DE OTRAS COMPLICACIONES DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Sintomatología de uremia inminente

Al restringir la ingestión de proteínas puede lograrse el alivio temporal de los síntomas y signos de uremia inminente, como anorexia, náuseas, vómitos, asterixis, laxitud y otras manifestaciones del sistema nervioso central. Sin embargo, esta medida terapéutica debe acompañarse de vigilancia cuidadosa del estado nutricional, de modo que se evite la malnutrición de proteínas y energía, que cuando se demuestra es indicador indudable para iniciar el tratamiento de reemplazo o sustitución renal.

Ajuste de la dosis de fármacos

(véase también cap. 3) Aunque la dosis de choque de la mayor parte de los fármacos no se modifica en la CRD, es necesario ajustar las dosis de mantenimiento de numerosos medicamentos. En el caso de aquéllos en que más de 70% de la eliminación es extrarrenal (p.ej., hepática o intestinal), puede no ser necesario ajustar la dosis. Los fármacos que se deben evitar de forma absoluta son petidina, metformina y otros antidiabéticos orales con vía de eliminación renal. Los fármacos de uso frecuente que obligan a reducir la dosis o modificar el intervalo son alopurinol, muchos antibióticos, varios antihipertensivos y antiarrítmicos. El lector puede encontrar una lista exhaustiva y fidedigna del ajuste recomendado de dosis de gran parte de los fármacos de uso frecuente en el tratado *Drug Prescribing in Renal Failure* del American College of Physicians (véase http://www.acponline.org). Además de las necesidades de ajuste de la posología, muchos fármacos tienen propiedades nefrotóxicas como efectos colaterales prominentes, a los que son más susceptibles los pacientes con CRD. Son notables de manera particular a este respecto los NSAID, a causa de su disponibilidad y consumo generalizados. Estos fármacos agravan la tendencia a fenómenos como retención de sodio, hipertensión, hiperpotasiemia e hiponatriemia, y reducen en mayor grado aún la GFR en pacientes con CRD. En este sentido, no hay ventaja alguna de los inhibidores más selectivos de la ciclooxigenasa 2.

Preparación para el tratamiento de sustitución renal

(véanse también los caps. 262 y 263) A lo largo de los últimos 40 años el tratamiento sustitutivo renal con diálisis y trasplante ha prolongado la vida de cientos de miles de pacientes con ESRD. El tratamiento sustitutivo renal *no* se debe iniciar cuando el paciente está totalmente asintomático; sin embargo, la diálisis o el trasplante (o ambos) deben comenzar lo suficientemente pronto para evitar las complicaciones graves del estado urémico. Son indicaciones claras para empezar el tratamiento renal sustitutivo pericarditis, neuropatía progresiva atribuible a la uremia, encefalopatía, irritabilidad muscular, anorexia y náuseas que no mejoran con una restricción proteínica razonable, indicios de desnutrición calórico-energética y los trastornos hidroelectrolíticos resistentes a las medidas conservadoras. Entre estos últimos se cuenta la sobrecarga de volumen que no responde a diuréticos, la hiperpotasiemia rebelde a la restricción de potasio en la dieta y la acidosis metabólica progresiva que no se puede tratar con álcalis. Son indicios clínicos que indican el desarrollo inminente de complicaciones urémicas los antecedentes de hipo, prurito intratable, náuseas y vómitos matutinos, contracciones y calambres musculares, y la presencia de asterixis en la exploración física. Además, en el paciente con seguimiento y cumplimiento del tratamiento conservador dudoso, se debe considerar iniciar antes la terapia sustitutiva renal, so pena de que sobrevengan complicaciones urémicas o alteraciones electrolíticas que amenazan la vida.

Dado que existe variabilidad interindividual considerable en la gravedad de los síntomas urémicos y la función renal, no es aconsejable asignar cierta concentración "ordinaria" de nitrógeno de urea en sangre o creatinina sérica o un valor especificado de GFR a la necesidad de iniciar la diálisis. Sin embargo, en Estados Unidos la Health Care Financing Administration ha asignado ciertos valores de

creatinina sérica y depuración de ésta a fin de calificar para el reembolso de Medicare a los pacientes que se someten a diálisis. La creatinina sérica debe ser de 700 μmol/L o más (≥8.0 mg/100 ml), y la depuración de ésta debe ser menor de 10 ml/min. Estudios recientes con testigos no han podido demostrar una ventaja para la supervivencia del inicio temprano del tratamiento de sustitución renal antes que se presenten las indicaciones clínicas.

Educación y ajuste del paciente

La mejor forma de lograr la preparación social, psicológica y física para la transición al tratamiento sustitutivo renal y para la elección de la modalidad inicial óptima consiste en un enfoque gradual y la participación de un equipo interdisciplinario. A la vez que se ponen en práctica las medidas conservadoras en los pacientes con CRD, es importante prepararlos con un programa educativo intenso, explicando la probabilidad y el momento de inicio del tratamiento de sustitución renal y las diferentes modalidades existentes. Cuanto más informados estén los pacientes sobre la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante, tanto más fáciles y adecuadas serán las decisiones que tomarán después. Es fundamental explorar los recursos de apoyo de los servicios sociales. En los casos en que sea posible la diálisis domiciliaria o el trasplante, la educación temprana de los miembros de la familia para la selección y preparación como ayudantes de la diálisis domiciliaria o como donantes de un trasplante deberá realizarse mucho antes de que se instaure la insuficiencia renal sintomática.

La selección de los pacientes que se deben tratar con diferentes modalidades de diálisis o trasplante es objeto de cierto debate, con considerables variaciones en las distintas partes del mundo. En general, en Estados Unidos y en algunos otros países casi todos los pacientes que han alcanzado la ESRD son aceptados para la diálisis si ellos o sus familias desean prolongar la vida, independientemente de la edad.

Sólo el trasplante renal (cap. 263) ofrece la posibilidad de una rehabilitación casi completa. Esto se debe a que las técnicas de diálisis sólo reemplazan 10 a 15% de la función renal normal en lo que se refiere a la eliminación de solutos pequeños, y su eficiencia es todavía menor en el caso de los solutos grandes. En general, el trasplante renal sigue a un período previo de diálisis. Todos los pacientes en los que no se ha descartado por completo un componente reversible agudo de la insuficiencia renal deben ser mantenidos al inicio con diálisis, al menos durante un período, para lograr una posible recuperación de la función renal antes de considerar el trasplante. La recuperación de la función renal endógena en pacientes tratados con diálisis durante más de seis meses es un suceso raro. En los pacientes que se aproximan a la ESRD en quienes se ha excluido un componente reversible, y que tienen buena compatibilidad con un donante dispuesto, en ocasiones se considera el trasplante primario no precedido de diálisis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Aljama P et al: New insights in ESRD. Kidney Int (Suppl) No. 80, 2002

Brenner BM et al: For the RENAAL Study Investigators: Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 345:861, 2001 [PMID: 11565518]

Cozzolino M et al: Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. J Am Soc Nephrol 12:2511, 2001 [PMID: 11675430]

David JA et al: Coronary artery disease in uremia: Etiology, diagnosis, and therapy. Kidney Int 60:2059, 2001

Goodman WG: Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 59:1187, 2001 [PMID: 11231381]

Levey AS et al: National Kidney Foundation K/DOQI *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification.* Am J Kidney Dis 39(Suppl 1):S1, 2002

Lewis EJ et al: For the Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 345:851, 2001 [PMID: 11565517]

Lim VS et al: Protein metabolism in patients with chronic renal failure: Role of uremia and dialysis. Kidney Int 58:1, 2000 [PMID: 10886544]

Maxwell AP: Novel erythropoiesis-stimulating protein in the management of the anemia of chronic renal failure. Kidney Int 62:720, 2002 [PMID: 12110039]

Parving HH et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 345:870, 2001 [PMID: 11565519]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal: introducción

Con la disponibilidad generalizada de la diálisis se ha prolongado la vida de cientos de miles de pacientes con insuficiencia renal terminal (*end-stage renal disease*, ESRD). Sólo en Estados Unidos, existen en la actualidad unos 400 000 pacientes en ESRD. La incidencia global de ESRD es de 260 casos por millón de habitantes al año. La población de pacientes con ESRD aumenta ~6% cada año. La incidencia de ESRD es desproporcionadamente mayor en afroestadounidenses (843 por millón de habitantes por año) que en la raza blanca (189 por millón de habitantes y año). En Estados Unidos, la primera causa de ESRD es la diabetes mellitus, que supone más del 45% de los nuevos casos diagnosticados de ESRD. La segunda causa principal es la hipertensión, a la que se atribuye 28% de los casos de ESRD. Otras causas son glomerulonefritis, enfermedad renal poliquística y uropatía obstructiva. La mortalidad de los pacientes con ESRD es más baja en Europa y Japón pero muy elevada en el mundo en desarrollo por la disponibilidad limitada de la diálisis. En Estados Unidos, la mortalidad anual de los pacientes sometidos a diálisis se aproxima a 18%. Las defunciones se deben, principalmente, a enfermedades cardiovasculares e infecciones (alrededor de 50 y 15%, respectivamente).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Opciones terapéuticas para los pacientes en ESRD

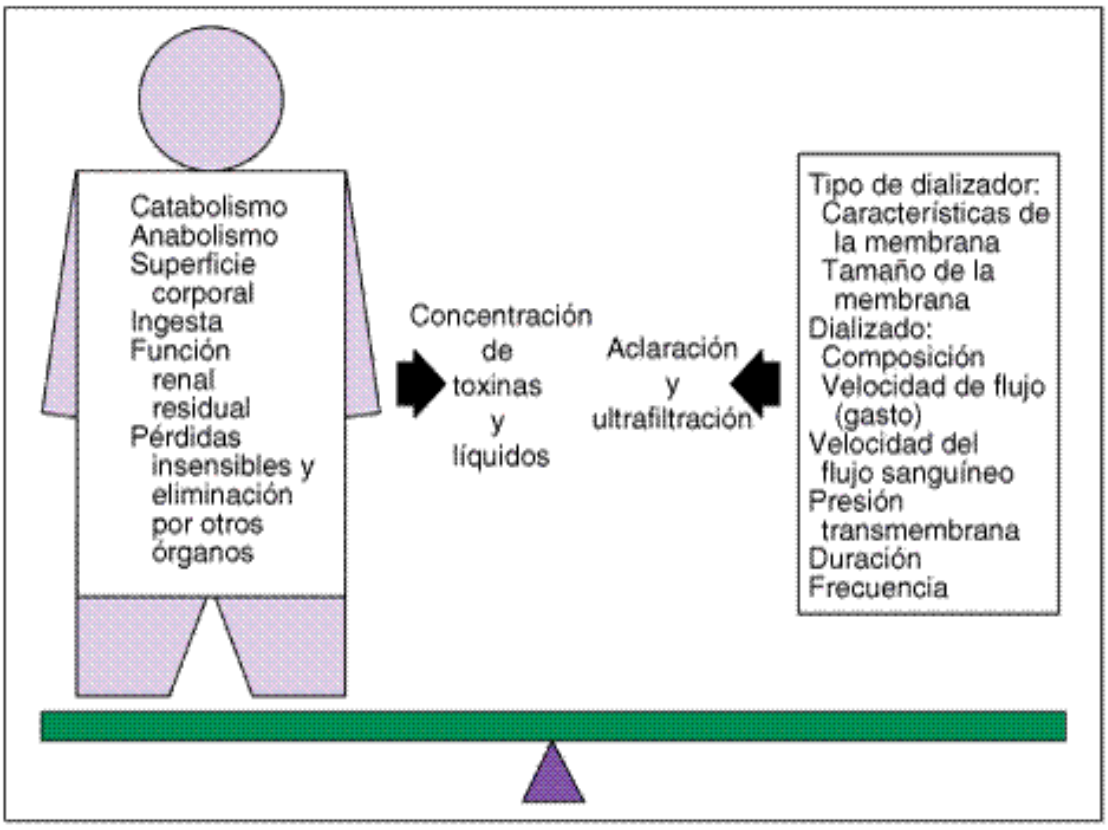
Los criterios comúnmente aceptados para iniciar la diálisis comprenden: presencia de síndrome urémico; hiperpotasiemia que no responde a medidas conservadoras; expansión de volumen extracelular; acidosis resistente al tratamiento médico; diátesis hemorrágica; y depuración de creatinina inferior a 10 ml/min por 1.73m^2. Es de suma importancia el envío oportuno a un nefrólogo a fin de que ofrezca planeación avanzada y creación de un acceso para la diálisis, educación sobre las opciones terapéuticas para la ESRD y asistencia enérgica de las complicaciones de la insuficiencia renal crónica, como acidosis, anemia e hiperparatiroidismo. Aparte de evaluar cuidadosamente a los pacientes por si hay comienzo de uremia (cap. 261), es importante el manejo regular de la funcion renal.

La función renal se puede evaluar midiendo la creatinina sérica y el nitrógeno ureico sanguíneo o la depuración de creatinina y de urea, o midiendo directamente la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) con un radioisótopo como el yotalamato. La depuración de creatinina suele sobrestimar la filtración glomerular, porque una fracción importante de la excreción de creatinina en la insuficiencia renal avanzada se produce como consecuencia de secreción tubular proximal. Por otra parte, la depuración de urea subestima invariablemente la GFR porque la urea se reabsorbe en la nefrona distal. Así, cuando no se dispone de una medición de la GFR por una prueba directa, se recomienda el promedio de la suma de la depuración de la creatinina o la urea, o una depuración de creatinina bloqueada con cimetidina (la cimetidina bloquea la secreción tubular proximal). De manera alternativa, la GFR puede estimarse mediante una ecuación predictora que permita establecer un valor calculado de ésta. Ejemplos de ecuaciones de esta clase son la ecuación de Cockcroft-Gault y la ecuación de "modificación de la dieta en caso de enfermedad renal" ("*Modification of Diet in Renal Disease*", MDRD).

Las opciones de tratamiento disponibles para el paciente con insuficiencia renal dependen de si ésta es aguda o crónica (fig. 262-1). En la primera, los tratamientos comprenden hemodiálisis, terapias sustitutivas renales continuas (cap. 260) y diálisis peritoneal. En la insuficiencia renal crónica las opciones son hemodiálisis (en un centro o domiciliaria); diálisis peritoneal, como diálisis peritoneal continua ambulatoria (*continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD) o diálisis peritoneal cíclica continua (*continuous cyclic peritoneal dialysis*, CCPD); o trasplante (cap. 263). Aunque existen variaciones geográficas, la hemodiálisis sigue siendo la modalidad terapéutica más común en la ESRD (>80% en Estados Unidos). En la elección entre hemodiálisis y diálisis peritoneal intervienen

diversos factores, como edad del paciente, presencia de comorbilidad, capacidad de realizar la técnica y las propias ideas del paciente respecto al tratamiento. Se tiende a preferir la diálisis peritoneal en los pacientes más jóvenes por su mayor destreza manual y agudeza visual, y porque éstos prefieren la independencia y flexibilidad de la diálisis peritoneal en el domicilio. Por el contrario, los pacientes más corpulentos (>80 kg), los que carecen de función renal residual y quienes padecen obesidad troncal con o sin cirugía abdominal previa son mejores candidatos para la hemodiálisis. Los pacientes corpulentos sin función renal residual son más adecuados para la hemodiálisis porque tienen un gran volumen de distribución de la urea y requieren cantidades significativamente mayores de diálisis peritoneal, lo que puede ser difícil de lograr por la escasa disposición de los enfermos a realizar más de cuatro intercambios al día. En algunos pacientes, la imposibilidad de lograr un acceso vascular aconseja sustituir la hemodiálisis por la diálisis peritoneal.

FIGURA 262-1.



Factores que influyen en el desarrollo del síndrome urémico y consideraciones sobre su tratamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

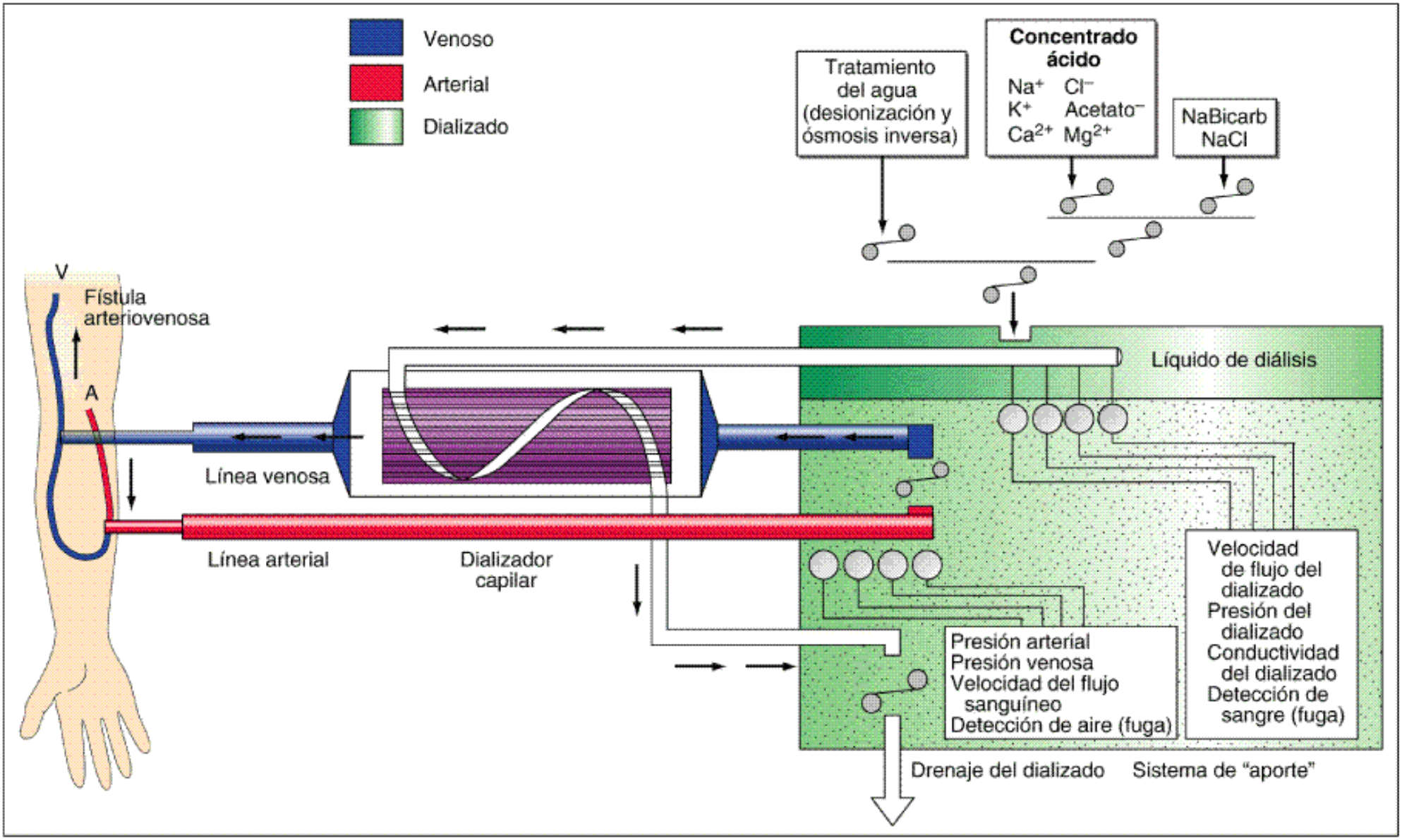
Hemodiálisis

La hemodiálisis se basa en los principios de la difusión de solutos a través de una membrana semipermeable. El movimiento de productos metabólicos de desecho ocurre a lo largo de un gradiente de concentración desde la circulación sanguínea hacia el líquido de diálisis. La velocidad de transporte por difusión aumenta en respuesta a diversos factores, como magnitud del gradiente de concentración, área de superficie de la membrana y coeficiente de transferencia de masa de la membrana. Este último depende de la porosidad y el espesor de la membrana, el tamaño de la molécula de soluto y las condiciones de flujo a ambos lados de la membrana. Conforme a las leyes de la difusión, cuanto mayor es la molécula, tanto menor es la velocidad de transferencia a través de la membrana. Una molécula pequeña como la urea (60 Da) experimenta depuración considerable, mientras que la eliminación de una molécula mayor, como la creatinina (113 Da), es mucho menos eficiente. Además de la depuración por difusión, el movimiento de materiales tóxicos (como la urea) de la circulación al líquido de diálisis puede ocurrir como consecuencia de la ultrafiltración. La depuración convectiva se produce por el arrastre por solventes, en el cual los solutos se desplazan junto con el agua a través de la membrana semipermeable de diálisis.

El dializador

En la diálisis existen tres componentes esenciales: el dializador, la composición y el flujo del dializado, y el sistema de flujo de sangre (fig. 262-2). El dializador consiste en un dispositivo de plástico con la facilidad de perfundir los compartimientos de sangre y de dializado con flujos muy elevados. El área superficial de las membranas de diálisis en los pacientes adultos suele ser del orden de 0.8 a 1.2 m^2.

FIGURA 262-2.



Esquema de la hemodiálisis.

En la actualidad existen dos configuraciones geométricas de los dializadores: capilar y en placas. El dializador capilar es el más empleado en Estados Unidos. Estos dializadores están compuestos de haces de tubos capilares a través de los cuales circula la sangre, mientras el líquido de diálisis circula por fuera de las fibras del haz. Por el contrario, los dializadores en placas, menos comunes, están compuestos de láminas de membrana en

una disposición en paralelo. Las ventajas de la configuración capilar son el menor volumen de cebado (60 a 90 ml frente a 100 a 120 ml con la lámina plana) y la mayor facilidad de reprocesamiento del filtro para su empleo en futuras diálisis.

Los avances recientes se han traducido en muchos tipos de material de membrana diferentes: celulosa, celulosa sustituida, celulosintéticos y sintéticos. A lo largo de los dos últimos decenios, se ha producido un cambio gradual de las membranas derivadas de celulosa a las sintéticas, pues estas últimas son más biocompatibles. La bioincompatibilidad puede definirse como la capacidad de la membrana de activar la cascada del complemento. Las membranas celulósicas son bioincompatibles por la presencia de grupos hidroxilo libres sobre la superficie de la membrana. Por el contrario, en las membranas de celulosa sustituida (p. ej., de acetato de celulosa) o las membranas celulosintéticas, los grupos hidroxilo están ligados químicamente a grupos acetato o grupos amino terciarios, con lo que la activación del complemento es limitada. Las membranas sintéticas, como las de polisulfona, polimetilmetacrilato y poliacrilonitrilo, son más biocompatibles por la ausencia de grupos hidroxilo. En la actualidad se emplean membranas de polisulfona en más de 60% de los tratamientos de diálisis en Estados Unidos.

En alrededor de 80% de los centros de diálisis de Estados Unidos se reprocesan y reutilizan los hemodializadores, en gran parte por el elevado coste de cada dializador. Existen también pruebas de que la re-utilización disminuye la activación del complemento, la incidencia de reacciones anafilactoides a la membrana (síndrome de primer uso) y, en algunos estudios, las tasas de mortalidad de los pacientes en diálisis. En la mayor parte de los centros sólo se reprocesa y reutiliza el dializador, mientras que en los países en vías de desarrollo también se reutilizan con frecuencia las líneas venosa y arterial. El procedimiento de reprocesamiento puede ser manual o automatizado. Consiste en enjuague secuencial de los compartimientos de sangre y del líquido de diálisis con agua, una etapa de limpieza química con ultrafiltración inversa desde el compartimiento del líquido de diálisis al de la sangre, la prueba de permeabilidad del dializador y, finalmente, su desinfección. Los agentes más empleados en el reprocesamiento son formaldehído, ácido peracético-peróxido de hidrógeno y glutaraldehído, de los cuales el más utilizado es el segundo.

Líquido de diálisis

En el cuadro 262-1 se presenta la composición del líquido de diálisis. El bicarbonato ha reemplazado al acetato como amortiguador preferido en Estados Unidos. Este cambio ha tenido como consecuencia un decremento de los episodios de hipotensión durante la diálisis. La concentración de potasio en el líquido de diálisis se puede

variar entre 0 y 4 mmol/L, dependiendo de la concentración plasmática de potasio antes de la diálisis. La concentración habitual de calcio en el líquido de diálisis es de 1.25 mmol/L (2.5 meq/L). La concentración habitual de sodio en el líquido de diálisis es de 140 mmol/L. Las concentraciones más bajas de sodio en el líquido de diálisis se acompañan de mayor frecuencia de hipotensión, calambres, náuseas, vómitos, fatiga y mareo. En los pacientes que experimentan a menudo hipotensión durante su sesión de diálisis, se emplea mucho en la actualidad el modelado de sodio para contrarrestar los gradientes osmolares relacionados con la urea. En esta técnica, se disminuye gradualmente la concentración de sodio en el líquido de diálisis desde el orden de 148-160 meq/L hasta valores isotónicos (140 meq/L) hacia el final de la sesión de diálisis. Para optimizar la concentración sanguínea de glucosa, se emplea una concentración de glucosa en el líquido de diálisis de 200 mg/100 ml (11 mmol/L). Como los pacientes están expuestos a unos 120 L de agua durante cada sesión de diálisis, el agua no tratada les podría exponer a diversos contaminantes ambientales. Por ello, en 98% de los centros de diálisis de Estados Unidos el agua empleada en la diálisis es sometida a filtración, descalcificación, desionización y, finalmente, ósmosis inversa. Durante este último proceso se fuerza el paso del agua a través de una membrana semipermeable para eliminar los contaminantes microbianos y más de 90% de los iones disueltos.

Cuadro 262-1. Composición del líquido de hemodiálisis comercial

Soluto	Líquido de diálisis con bicarbonato
Sodio (meq/L)	137-143
Potasio (meq/L)	0-4.0
Cloruro (meq/L)	100-111
Calcio (meq/L)	0-3.5
Magnesio (meq/L)	0.75-1.5
Acetato (meq/L)	2.0-4.5
Bicarbonato (meq/L)	30-35
Glucosa (mg/100 ml)	0-0.25

Sistema de flujo de sangre

Está compuesto del sistema del circuito de sangre en la máquina de diálisis y el acceso vascular. El riñón

artificial consiste en una bomba de sangre, el sistema de suministro de la solución de diálisis y diversos monitores de seguridad. La bomba de sangre, que emplea un mecanismo rotatorio, mueve la sangre desde el lugar de acceso, a través del dializador, y de nuevo al paciente. El flujo puede oscilar entre 250 y 500 ml/min. Es posible manipular la presión hidrostática negativa de lado del líquido de diálisis para lograr una eliminación deseable de líquido, la denominada *ultrafiltración*. Las membranas de diálisis tienen diferentes coeficientes de ultrafiltración (es decir, ml eliminados/min por mmHg), de modo que junto a los cambios hidrostáticos se puede modificar la eliminación de líquido. El sistema de suministro de la solución de diálisis diluye el líquido de diálisis concentrado con agua y controla temperatura, conductividad y flujo del líquido de diálisis. El líquido de diálisis se puede suministrar al dializador desde un tanque de almacenamiento o un sistema "en línea" que lo fabrica.

Acceso vascular

La fístula, injerto o catéter a través del cual se obtiene la sangre para la hemodiálisis se denomina a menudo *acceso vascular*. Una fístula nativa se crea mediante la anastomosis de una arteria con una vena (p. ej., la fístula de Cimino-Breschia, en la que se anastomosa la vena cefálica con la arteria radial), lo que produce la arterialización de la vena. Esto facilita su uso posterior para colocar las grandes agujas (habitualmente de 15 g [1.829 mm de diámetro externo]) con objeto de acceder a la circulación. Aunque las fístulas tienen una elevada tasa de permeabilidad (casi 60% están permeables a los tres años de su creación), sólo se crean fístulas en alrededor de 30% de los pacientes de Estados Unidos. En la mayoría de los pacientes dializados en dicho país el acceso vascular consiste en un injerto arteriovenoso que interpone una prótesis de un material como politetrafluoroetileno entre una arteria y una vena. Las razones de esta gran frecuencia del uso de injertos son la derivación tardía de los enfermos a los cirujanos vasculares (de modo que cuando se planifica la cirugía las venas del brazo del paciente ya se han obliterado a causa de las extracciones múltiples de sangre); la gran prevalencia de pacientes diabéticos con su microangiopatía asociada; y la mayor pericia quirúrgica necesaria para crear una fístula. Sin embargo, hacia los tres años la mayor parte de los injertos fallan a causa de trombosis o infección. Por fortuna, estos injertos pueden insertarse en una de diversas localizaciones: extremidad superior (entre arteria humeral y vena basílica), pared torácica (entre arteria y vena axilares) o extremidad inferior (entre arteria y vena femorales). La complicación más frecuente relacionada con el acceso vascular es la hiperplasia de la íntima, que provoca una estenosis a 2 o 3 cm en sentido proximal a la anastomosis venosa.

En Estados Unidos se emplea un catéter de doble luz cortado en aproximadamente 20% de los pacientes sometidos

a hemodiálisis crónica. Estos catéteres se emplean como alternativas de una fístula arteriovenosa nativa o un injerto en enfermos seleccionados en los que la diálisis se requiere con urgencia relativa, como quienes manifiestan recuperación tardía de la insuficiencia renal aguda, o en los casos en que por motivos anatómicos no es posible efectuar un procedimiento ulterior de acceso permanente (p. ej., fístula o injerto arteriovenoso). Aunque los catéteres de doble luz pueden permitir flujos de sangre comparables a un acceso arteriovenoso permanente, son propensos a la infección y a la oclusión trombótica. En pacientes con insuficiencia renal aguda se suelen emplear catéteres temporales de doble luz en la vena femoral o en la vena yugular interna o subclavia. Se prefiere la yugular a la subclavia porque, por razones poco claras, el catéter situado en la vena subclavia parece asociarse a una mayor frecuencia de estenosis venosa. Se puede emplear un acceso temporal durante dos o tres semanas. La vida del catéter está limitada por trombosis, bajo flujo de sangre e infecciones.

Objetivos de la diálisis

El procedimiento de hemodiálisis tiene por objeto eliminar solutos de bajo y alto peso moleculares. Consiste en bombear sangre heparinizada a través del dializador a un gasto de 300 a 500 ml/min, mientras que el líquido de diálisis fluye en dirección opuesta, *a contracorriente*, a 500 a 800 ml/min. La depuración de urea oscila entre 200 y 350 ml/min, mientras que la de microglobulina α_2 es más discreta, de 20 a 25 ml/min. La eficiencia de la diálisis está determinada por el flujo de sangre y de líquido de diálisis a través del dializador, así como por las características de este último (es decir, su eficacia para eliminar solutos). La *dosis* de diálisis, que se define como la magnitud de la depuración de urea en una única sesión de diálisis, depende además de talla del paciente, función renal residual, ingestión dietética de proteínas, grado de anabolismo o catabolismo y comorbilidad.

Desde los estudios paradigmáticos de Sargent y Gatch, que relacionaban la medición de la dosis de diálisis empleando la concentración de urea con el pronóstico de los pacientes, la dosis de diálisis *de aporte* (o *proporcionada*) se ha correlacionado con morbilidad y mortalidad. Esto ha llevado a desarrollar dos modelos importantes para evaluar si la dosis de diálisis es adecuada. Fundamentalmente, estas dos medidas muy difundidas de la idoneidad de la diálisis se calculan a partir del descenso de la concentración del nitrógeno ureico sanguíneo durante el tratamiento de diálisis, es decir, la razón de reducción de la urea (*urea reduction ratio*, URR) y el *KT/V*, un índice basado en la depuración de urea, *K*, y el tamaño de los depósitos de urea, representado por el volumen de distribución de la urea, *V. K*, que es la suma de la depuración realizada por el dializador más la depuración renal, se multiplica por el tiempo de diálisis, *T*. Cada vez se incrementa la

preferencia por KT/V como marcador de la idoneidad de la diálisis. En la actualidad se considera que un URR de 65% y un KT/V de 1.2 por sesión son la referencia mínima aceptable; niveles menores de diálisis se acompañan de mayores morbilidad y mortalidad. En el estudio HEMO se examinaron el efecto de la dosis dialítica y el nivel de flujo de la membrana dializadora sobre la mortalidad y la morbilidad, y se encontró que la dosis de diálisis más elevada (reserva KT/V de 1.71 ± 0.11) no confirió beneficio alguno sobre la dosis de diálisis estándar (reserva KT/V de 1.32 ± 0.09). Por este motivo, los resultados del estudio se inclinaron a favor del empleo sostenido de las Guías Prácticas de Referencia de Estados Unidos (US Practice Guidelines), que recomiendan un KT/V de por lo menos 1.2. Más aún, como no se demostraron en este estudio beneficios con un dializador de alto flujo, tampoco se encontraron datos a favor de dispositivos de esta clase.

En la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica son necesarias entre 9 y 12 h de diálisis cada semana, habitualmente repartidas en tres sesiones iguales. Empero es preciso individualizar la dosis de diálisis. En fechas recientes se despertó un gran interés por la posibilidad de que la diálisis muy frecuente se acompañara de mejores resultados en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica. En realidad, se ha sugerido que entre quienes experimentan insuficiencia renal aguda la diálisis diaria puede controlar mejor la uremia, reducir las crisis de hipertensión, resolver con más prontitud la agudeza de la insuficiencia y disminuir en grado importante la mortalidad. Por tanto, la medida de la idoneidad de la diálisis con el KT/V o la URR sólo sirve como una orientación; son factores importantes que se deben considerar en la prescripción de diálisis el tamaño del cuerpo, la función renal residual, la dieta, las complicaciones, el grado de anabolismo o catabolismo, y las grandes retenciones de líquido entre las sesiones.

Complicaciones durante la hemodiálisis

La hipotensión es la complicación aguda más común de la hemodiálisis, particularmente en los individuos diabéticos. Son muchos los factores que parecen incrementar el riesgo de hipotensión, entre ellos ultrafiltración excesiva con llenado vascular compensatorio insuficiente, trastorno de las reacciones vasoactivas o vegetativas, cambios osmolares, ingestión de alimentos, reserva cardíaca trastornada, disfunción diastólica, uso de antihipertensivos, anemia y vasodilatación por empleo de líquido de diálisis entibiado. A causa de los efectos vasodilatadores y cardiodepresores del acetato, el empleo de éste como amortiguador en el líquido de diálisis fue en cierto tiempo causa de hipotensión. Esta hipotensión relacionada con el procedimiento se ha vuelto menos frecuente desde que empezó a utilizarse líquido de diálisis con bicarbonato. El tratamiento de la hipotensión durante la diálisis consiste en interrumpir la ultrafiltración, administrar 100 a 250 ml de solución

salina isotónica o 10 ml de solución salina hipertónica saturada al 23% y administrar albúmina baja en sodio. A menudo se puede prevenir la hipotensión durante la diálisis mediante valoración cuidadosa del peso seco, con suspensión de las medicaciones usadas contra la hipertensión el día previo y el día ulterior al procedimiento dialítico, a la vez que se evitan los metales pesados durante éste. Otras maniobras adicionales consisten en modelado de la ultrafiltración, de modo que se ultrafiltre mucho más líquido al principio en vez de al final de la sesión de diálisis; ultrafiltración secuencial seguida por diálisis; administración de midodrina (agente presor adrenérgico α_1 selectivo); y enfriamiento del líquido de diálisis durante la ejecución de ésta.

Otra complicación frecuente de la diálisis son los calambres musculares en el transcurso de aquélla. Pero, desde la introducción de los controles volumétricos en las máquinas de diálisis y el modelado de sodio se ha reducido su incidencia. Continúa siendo un enigma la causa de los calambres asociados a la diálisis. Se ha dicho que su desencadenante pueden ser variaciones del riego muscular como consecuencia de una eliminación muy enérgica de volumen, en especial por debajo del peso seco calculado, así como el empleo de líquido de diálisis de bajo contenido en sodio. Entre las estrategias que se pueden utilizar para evitar los calambres se encuentran disminuir el balance negativo durante la diálisis, emplear líquido de diálisis con mayor concentración de sodio y administrar sulfato de quinina (260 mg 2 h antes de la sesión).

Las reacciones anafilactoides al dializador, sobre todo en su primera utilización, se han descrito más frecuentemente con las membranas de celulosa bioincompatibles. Dado que ha venido disminuyendo el uso de las membranas de Cuprophane, el síndrome de primer uso ahora es relativamente raro. Dicho síndrome consiste en una reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE debida a una reacción al óxido de etileno empleado para esterilizar los nuevos dializadores, o en un complejo sintomático de dolor torácico y de espalda inespecífico, al parecer como resultado de la activación del complemento y la liberación de citocinas.

La primera causa de muerte en los pacientes en insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis crónica es la enfermedad cardiovascular. La mortalidad por cardiopatía de los pacientes tratados con hemodiálisis es mayor que la de quienes reciben diálisis peritoneal o trasplante renal. No está clara la causa subyacente de la patología cardiovascular, pero puede estar relacionada con un tratamiento inadecuado de la hipertensión; la presencia de hiperlipidemia, homocisteinemia y anemia; la calcificación de las arterias coronarias en pacientes con un elevado producto calcio-fósforo; y quizá las alteraciones de la dinámica cardiovascular en el transcurso de las sesiones de diálisis. Están en marcha intensas investigaciones sobre los mecanismos y las posibles intervenciones que podrían reducir la mortalidad por causas cardiovasculares.

Tratamiento sustitutivo renal continuo

La frecuencia de uso del tratamiento sustitutivo renal continuo (*continuous renal replacement therapy*, CRRT) ha aumentado gradualmente para la insuficiencia renal aguda en las unidades de cuidados intensivos. Las ventajas del CRRT sobre la hemodiálisis intermitente son su mayor tolerancia hemodinámica; el hecho de que facilita la corrección gradual de las alteraciones bioquímicas; su gran eficacia en la eliminación de líquidos; y su fácil ejecución desde el punto de vista técnico. La eliminación de agentes tóxicos (empleando la urea como marcador) puede producirse por depuración convectiva sólo si la velocidad de ultrafiltración es elevada y por depuración difusiva si la ultrafiltración va acompañada de diálisis. Las técnicas de CRRT comprenden la hemodiafiltración arteriovenosa continua (*continuous arteriovenous hemodiafiltration*, CAVH) con o sin diálisis (CAVH/D), y la hemodiafiltración venovenosa continua (*continuous veno-venous hemidiafiltration*, CVVH) con o sin diálisis (CVVH/D).

La diferencia fundamental de las técnicas venovenosas respecto a las arteriales es que aquéllas no requieren un acceso arterial. Esto permite un acceso vascular menos peligroso y más fácil. Sin embargo, como no existe presión arterial sistémica para impulsar la hemofiltración, los tratamientos venovenosos requieren una bomba de sangre en el circuito extracorpóreo. Los tratamientos venovenosos como la CVVH proporcionan mucha flexibilidad, porque la velocidad de ultrafiltración y la velocidad de depuración se modifican variando el flujo sanguíneo en la bomba. Por el contrario, la eficiencia de las técnicas arteriovenosas como la CAVH es variable, porque en los pacientes inestables con insuficiencia renal aguda la presión arterial es a menudo baja. Además, el bajo flujo con la CAVH puede producir coagulación en el circuito extracorpóreo. La CAVH a menudo logra tasas de depuración tan escasas como 10 a 15 ml/min, mientras que la CVVH puede obtener depuraciones del orden de 30 a 40 ml/min. Por lo tanto, a la vista de las ventajas de la CVVH, muchos centros han sustituido por completo los tratamientos arteriovenosos por los venovenosos en la insuficiencia renal aguda en el contexto de los cuidados intensivos.

El acceso vascular se suele lograr en la CVVH mediante la introducción de un catéter de doble luz en la vena femoral. La bomba de sangre se suele ajustar para un flujo de 150 a 180 ml/min. En los sistemas automatizados (p. ej., en sistema de Cobe Prisma), el tratamiento se gobierna volumétricamente pesando de forma continua el efluente y las soluciones de reposición y empleando un servomecanismo para impulsar la bomba de líquido de reposición a un ritmo calculado para mantener el equilibrio entre entrada y pérdida de líquido o para mantener una velocidad predeterminada de pérdida de líquido. La anticoagulación del circuito extracorpóreo

se realiza mediante una infusión de heparina (200 a 1 600 U/h) en el lado de entrada en el sistema. De manera alternativa se puede emplear citrato como quelante del calcio en el circuito extracorpóreo para obtener anticoagulación regional en pacientes que no pueden recibir heparinización sistémica. La solución de reposición en los tratamientos continuos está diseñada específicamente para reponer calcio, magnesio y bicarbonato. En lugar de bicarbonato, el amortiguador de la solución de reposición es lactato o citrato. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia hepática se prefiere el líquido de reposición con bicarbonato, por la incapacidad del hígado de metabolizar el lactato o acetato a bicarbonato.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana
a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diálisis peritoneal

Ésta consiste en infundir de 1 a 3 L de una solución que contiene dextrosa en el interior de la cavidad peritoneal, y permitir que el líquido permanezca en ella durante 2 a 4 h. Como sucede en la hemodiálisis, los materiales tóxicos se eliminan a través de una depuración convectiva generada por ultrafiltración, y una depuración difusiva a favor de un gradiente de concentración. La eliminación de solutos y agua durante un intercambio de diálisis peritoneal depende del equilibrio entre el movimiento de soluto y agua al interior de la cavidad peritoneal y la absorción desde ella. La velocidad de difusión disminuye con el tiempo y termina cuando se alcanza el equilibrio entre el plasma y el líquido de diálisis. La absorción de solutos y agua de la cavidad peritoneal se produce a través de la membrana peritoneal a la circulación capilar peritoneal y por los linfáticos peritoneales a la circulación linfática. La velocidad de transporte varía según los pacientes y pueden modificarla la presencia de infección (peritonitis), fármacos como los betabloqueantes (bloqueadores beta) y los antagonistas del calcio, y factores físicos como postura y ejercicio.

Formas de diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal se puede realizar como diálisis peritoneal continua ambulatoria, diálisis peritoneal continua cíclica o diálisis peritoneal intermitente nocturna (*nocturnal intermittent peritoneal dialysis*, NIPD). En la CAPD se realiza una infusión manual de la solución de diálisis al interior de la cavidad peritoneal durante el día y se intercambia tres o cuatro veces al día. A menudo se hace una instilación en el momento de acostarse, que se deja en la cavidad peritoneal toda la noche. El drenaje del líquido de diálisis empleado (efluencia) se realiza de forma manual con ayuda de la gravedad para extraer el líquido del abdomen. En la CCPD los intercambios se realizan de forma automatizada, habitualmente por la noche; el paciente se conecta a la cicladora automática, que realiza cuatro o cinco ciclos de intercambio mientras aquél duerme. Las cicladoras de diálisis peritoneal introducen de manera automática el líquido de diálisis al interior de la cavidad peritoneal y lo extraen de ella. Por la mañana, el paciente se desconecta de la cicladora, dejando en el interior del peritoneo el último intercambio, y emprende sus actividades cotidianas. En la NIPD, el paciente recibe unas 10 h de ciclos cada noche, y se deja el abdomen seco durante el día.

Se dispone de diversos volúmenes de solución de diálisis peritoneal, de 0.5 a 3 L. La composición electrolítica se muestra en el cuadro 262-2. El lactato es el amortiguador preferido en las soluciones de diálisis peritoneal. En éstas el acetato parece acelerar la esclerosis del peritoneo, mientras que el

empleo de bicarbonato provoca precipitación de calcio y endulzamiento de la glucosa. Los aditivos más comunes de las soluciones de diálisis peritoneal son heparina y antibióticos durante los episodios de peritonitis aguda. También se puede añadir insulina en los pacientes con diabetes mellitus.

Cuadro 262-2. Composición del líquido de diálisis peritoneal

Soluto	Dializado con bicarbonato
Sodio (meq/L)	132
Potasio (meq/L)	0
Cloruro (meq/L)	96
Calcio (meq/L)	3.5
Magnesio (meq/L)	0.5
D,L-Lactato (meq/L)	40
Glucosa (g %)	
1.5	
2.5	
4.25	
pH	5.2

Acceso a la cavidad peritoneal

Éste se logra a través de un catéter peritoneal. Pueden ser catéteres *agudos*, que se emplean para realizar diálisis peritoneal continua aguda, en general en un contexto de urgencia, o catéteres *crónicos*, que poseen uno o dos manguitos de dacrón y que se tunelizan bajo la piel al interior de la cavidad peritoneal. Un catéter agudo consta de un tubo recto o ligeramente curvo con varios orificios en su extremo distal. Los catéteres se pueden introducir a la cabecera del enfermo realizando una pequeña incisión en la pared abdominal anterior; ello se facilita con la ayuda de una guía o fiador. Los catéteres agudos se anclan en el exterior con adhesivos o suturas y en general se reservan para su empleo temporal por el riesgo de infección, que aumenta al cabo de 72 h de uso. Por el contrario, los catéteres crónicos son flexibles y están compuestos de goma de silicona con numerosos orificios laterales en su extremo distal. Estos catéteres crónicos suelen tener dos manguitos de dacrón para favorecer la proliferación fibroblástica, la granulación y la invasión del manguito. La cicatriz que se forma alrededor de los manguitos ancla el catéter y lo sella, evitando la penetración de las bacterias desde la superficie cutánea a la cavidad peritoneal; también evita la salida de líquido de la cavidad peritoneal al exterior. Los manguitos quedan situados en el plano preperitoneal y aproximadamente a 2 cm de la superficie de la piel. El catéter más empleado en diálisis peritoneal continua ambulatoria es el de Tenckhoff, que contiene dos manguitos.

La prescripción inicial de CAPD consiste en infundir un volumen de 2 L de solución de diálisis peritoneal con concentración de dextrosa al 1.5% en la cavidad peritoneal durante 10 min,

permitiendo que permanezca en dicha cavidad durante 2.5 h. El efluente se drena durante 20 min antes del siguiente intercambio. Los intercambios diurnos se acompañan de uno nocturno de 2 L como prescripción habitual. Como las características de la membrana peritoneal varían según los individuos, se debe emplear la prueba del equilibrio peritoneal en los dos primeros meses del inicio de la técnica. Esta prueba mide la tasa de transferencia de solutos de la membrana peritoneal (habitualmente de urea y creatinina) con base en el cociente de su concentración en el líquido de diálisis y en el plasma en diferentes momentos durante la permanencia del líquido en el peritoneo. Además, permite clasificar a los pacientes en transportadores bajos, medio-bajos, medio-altos y altos. Alrededor de 10 a 17% de los pacientes son transportadores altos, 50% son transportadores medio-altos, 25 a 30% son transportadores medio-bajos, y 1 a 5% son bajos. Es importante la identificación precoz de los transportadores altos, porque estos pacientes no sólo muestran una excelente eliminación de solutos, sino que también absorben glucosa con rapidez; la máxima ultrafiltración se produce al principio del intercambio, seguida de una reabsorción de agua de nuevo a la circulación en su transcurso. Estos pacientes se benefician de la NIPD o de la CAPD sin intercambio nocturno.

Se desconoce la dosis de diálisis peritoneal necesaria para obtener una diálisis óptima medida por los resultados de los pacientes. Sin embargo, se ha llegado al consenso de que el KT/V debe ser >2 y la depuración de creatinina >65 L/semana por 1.73 m^2. El método más usado para calcular el KT/V y la depuración de creatinina semanales consiste en recoger el líquido de diálisis usado y la orina durante un período de 24 h. La prescripción de la diálisis peritoneal se puede ajustar para mejorar valores de depuración inferiores a los óptimos, bien aumentando el volumen de cada intercambio, bien aumentando su número, bien combinando técnicas de CAPD y CCPD. Para combinar estas técnicas, el paciente en CAPD se conecta a una cicladora por la noche y la máquina realiza de forma automática uno o dos intercambios, mientras que el paciente en CCPD efectúa un intercambio manual adicional durante el día.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Burkart JM et al: Peritoneal dialysis, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004

Diaz-Buxo JA: Early referral and selection of peritoneal dialysis as a treatment modality. Nephrol Dial Transplant 15:147, 2000 [PMID: 10648656]

Eknoyan G et al: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med 346:2010, 2002

Eknoyan G, Levin N: NKF-DOQ1 clinical practice guidelines: Update 2000. Am J Kidney Dis 37(Suppl 1):55, 2001

Forni LG, Hilton PJ: Current concepts: Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. N Engl J Med 336:1303, 1997 [PMID: 9113935]

Ifudu O: Care of patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 339:1054, 1998 [PMID: 9761808]

Meyer MM: Renal replacement therapies. Crit Care Clin 16:29, 2000 [PMID: 10650499]

Schiffl H et al: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med 346:305, 2002 [PMID: 11821506]

U.S. Renal Data System: USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2001

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

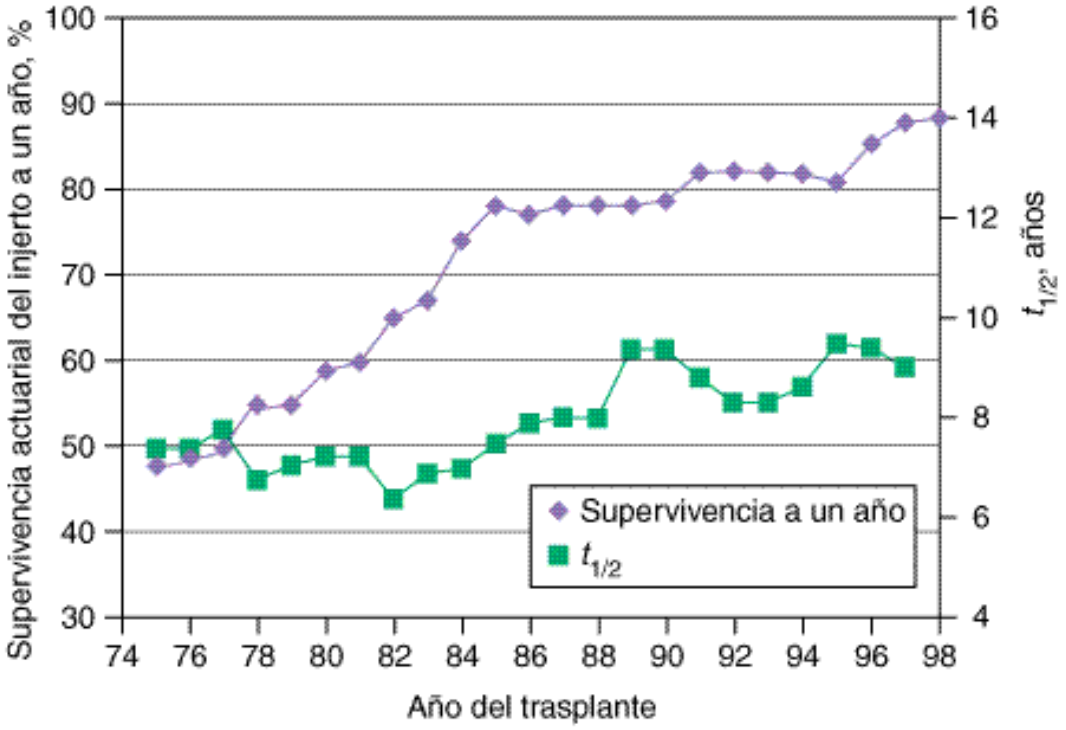
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trasplante en el tratamiento del insuficiencia renal: introducción

El trasplante de riñón humano suele ser el tratamiento más apropiado de la insuficiencia renal crónica avanzada. En todo el mundo se han hecho decenas de miles de estas operaciones. Cuando se utilizaban azatioprina y prednisona como inmunosupresores en el decenio de 1960, los resultados con donantes familiares sometidos a pruebas de compatibilidad adecuadas eran superiores a los obtenidos con órganos de donantes cadáveres, a saber, una tasa de supervivencia del injerto a un año de 75 a 90%, comparada con una de 50 a 60% en el caso de órganos procedentes de cadáveres. Durante los años de 1970 y 1980 se observó un aumento progresivo del número de trasplantes de cadáver que funcionaban al cabo de un año. Cuando se introdujo la ciclosporina, a comienzos del decenio de 1980, la supervivencia al cabo de un año en los injertos de un donante cadáver era del 70%; a mediados de los años de 1990, alcanzó el 82%, y el 88% hacia 1998 (fig. 263-1). Después del primer año, las curvas de supervivencia del injerto sufren una caída exponencial, y a partir de entonces se calcula su vida media ($t_{1/2}$) en años; ésta se ha incrementado dos años desde el decenio de 1980 (fig. 263-1).

FIGURA 263-1.



Se ilustra la supervivencia actuarial de los injertos a un año de cohortes de primeros trasplantes renales efectuados entre 1975 y 1998 (en color púrpura) en conjunto con la vida media ($t_{1/2}$) o la vida media después de un año de las mismas cohortes (verde). Estos datos de registro se obtuvieron del U.S. Renal Data System 2002 Annual Report. La curva superior representa la supervivencia real del injerto a un año, que se aproxima a 90% en 1998. Entre 1982 y 1985 se produjo un incremento impresionante de la supervivencia a un año, parcialmente atribuible a la introducción de la ciclosporina en el campo terapéutico. Desde 1985 se ha observado un incremento lento y sostenido de la supervivencia a un año. La curva inferior representa la supervivencia del injerto a largo plazo, expresada como la vida media ($t_{1/2}$), que ha sido relativamente estable durante el último decenio.

Las tasas de mortalidad después del trasplante son más elevadas durante el primer año, y están relacionadas con la edad: 2% para las edades de 18 a 34 años, 3% para las de 35 a 49, y 6.8% para las de 50 a 60 años o más. Estas tasas se comparan favorablemente con las de la población sometida a diálisis crónica, incluso después de ajustar el riesgo para edad, diabetes y situación cardiovascular. A veces, el rechazo agudo irreversible ocurre bastantes meses después de una buena función renal, sobre todo si el enfermo descuida la toma de los medicamentos inmunosupresores. Sin embargo, gran parte de los injertos sucumben, a una velocidad variable, a un proceso obliterativo vascular intersticial crónico, conocido como *rechazo crónico*, cuya patogenia no se conoce bien. En conjunto, el trasplante devuelve a la mayoría de los enfermos una mejor calidad y esperanza de vida, si se compara con la diálisis; de todas maneras, aún no se han publicado datos de estudios prospectivos de cohortes diseñados cuidadosamente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Selección del receptor

Son pocas las contraindicaciones absolutas para el trasplante renal. El procedimiento en sí mismo es relativamente no invasor, puesto que el órgano se coloca en la fosa inguinal sin ingresar en la cavidad peritoneal. Los receptores sin complicaciones perioperatorias suelen ser dados de alta del hospital en condiciones excelentes dentro de los cinco días que siguen al procedimiento quirúrgico.

Virtualmente todos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (*end-stage renal disease*, ESRD) que reciben un trasplante tienen mayor esperanza de vida que los sujetos de riesgo equivalente que se conservan bajo diálisis. Incluso en los diabéticos y los candidatos de edad avanzada, que experimentan mortalidad más elevada que otros pacientes de trasplante, la supervivencia mejora al recibirlo en comparación con los que permanecen bajo diálisis. Este beneficio global del trasplante como modalidad terapéutica plantea asuntos éticos de importancia a quienes establecen los criterios, puesto que el número de riñones de cadáver disponibles dista mucho de ser suficiente para satisfacer las necesidades actuales de los candidatos. Las listas de espera siguen creciendo, y en la actualidad el tiempo de espera promedio para recibir un riñón de cadáver pasa de cuatro años en la mayor parte de las localidades. El estándar actual de la asistencia consiste en que el candidato debe tener una esperanza de vida mayor de cinco años para ingresar en la lista de espera. Esto se debe a que los beneficios del trasplante de riñón en comparación con los de la diálisis se perciben solamente después de un período perioperatorio en que la mortalidad es más elevada en los pacientes de trasplante que en los de diálisis con un perfil de riesgo semejante.

Todos los candidatos se deben someter a una valoración concienzuda de su razón de riesgo y beneficio antes de ser aprobados para el trasplante. En particular, la valoración del candidato debe estar integrada de manera sistemática por un criterio diagnóstico agresivo que abarque arteriopatía coronaria corregible, presencia de infección latente o indolente (VIH, hepatitis B o C, tuberculosis) y neoplasias. En la mayor parte de los centros de trasplante se considera que el SIDA franco y la hepatitis activa son contraindicaciones absolutas para el trasplante, a causa del gran riesgo del paciente de sufrir infecciones por agentes oportunistas. En algunos centros se efectúan en la actualidad trasplantes a individuos con hepatitis e incluso con infección por el VIH bajo protocolos estrictos, a fin de identificar si la relación entre riesgo y beneficio se inclina a favor del trasplante en comparación con la diálisis.

Entre las escasas contraindicaciones absolutas del trasplante se encuentra la presencia de algún anticuerpo potencialmente dañino contra el riñón de donador en el momento en que se planea este procedimiento. Entre los anticuerpos dañinos que pueden producir pérdida muy temprana del riñón trasplantado están los naturales contra los antígenos del grupo sanguíneo ABO y los que están dirigidos contra los antígenos HLA de las clases I (A, B, C) o II (DR). Estos anticuerpos se excluyen de manera sistemática mediante investigación formal de los candidatos antes que reciban el trasplante, determinación de los tipos ABO y HLA tanto de donador como de receptor, y pruebas cruzadas del suero del candidato a receptor con el suero del donante.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Selección del donante

Las fuentes de donación pueden ser cadáveres o donantes voluntarios vivos. Estos últimos suelen ser miembros de la familia que tienen compatibilidad, cuando menos parcial, en los antígenos HLA. Los donantes voluntarios vivos deben tener una exploración física normal y el mismo grupo sanguíneo ABO, porque si se cruzan los grupos sanguíneos se perjudica la supervivencia del injerto. No obstante, es posible trasplantar un riñón de un donante tipo O a un receptor A, B o AB. Hay que hacer una arteriografía renal selectiva a los donantes para descartar la presencia de arterias renales múltiples o anormales, dado que la técnica quirúrgica es difícil y el tiempo de isquemia del riñón trasplantado es largo cuando hay anomalías. Los cirujanos de trasplante están empleando en la actualidad el método laparoscópico para aislar y extirpar el riñón del donador vivo. Esta operación tiene la ventaja de dejar cicatrices menos visibles y, como produce menos traumatismo tisular (hístico), de que los donantes laparoscópicos pasen mucho menos tiempo en el hospital, y sufran menos dolor y malestar que los sometidos a la nefrectomía tradicional. Los donantes de cadáver deben estar libres de neoplasias malignas, hepatitis y VIH, debido a la posible transmisión al receptor. El riesgo de fracaso del injerto aumenta cuando el donante es anciano o tiene insuficiencia renal, y cuando el riñón ha sufrido un período prolongado de isquemia y conservación.

En Estados Unidos se cuenta con un sistema nacional coordinado de normas, apoyo a la adjudicación y análisis de los resultados para el trasplante renal que se denomina Organ Procurement Transplant Network. En la actualidad, es posible extirpar los riñones de un cadáver y mantenerlos durante 48 h en perfusión pulsátil fría o simplemente irrigados y enfriados. Esto permite disponer del tiempo necesario para resolver problemas de tipificación, compatibilidad, transporte y selección.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16436766]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tipificación hística e inmunogenética clínica

Un criterio importante para la selección de donantes de aloinjertos renales es la realización de pruebas de compatibilidad de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad HLA (cap. 296). Cada especie de mamífero posee una única región cromosómica que codifica los antígenos de trasplante principales o mayores, y esta región del sexto cromosoma humano se denomina *HLA*. Los antígenos HLA se han definido clásicamente con técnicas serológicas, pero cada vez se utilizan más los métodos que definen las secuencias específicas de nucleótidos en el DNA genómico. Otros antígenos, denominados "menores", pueden no obstante desempeñar funciones cruciales, especialmente los grupos sanguíneos ABH (O) y antígenos endoteliales, que no son compartidos por los linfocitos. El sistema Rh no se expresa en el tejido trasplantado. Las pruebas para designar el HLA como la región genética que codifica los antígenos mayores de trasplante proceden de la cifra de éxito en trasplantes de riñón y de médula ósea a partir de donante vivo familiar, con un resultado superior en las parejas de hermanos con HLA idéntico. No obstante, 5% de los aloinjertos renales con HLA idéntico sufren rechazo, a menudo en las primeras semanas después del trasplante. Estos fracasos representan estados de sensibilización previa a los antígenos no-HLA. Los antígenos no-HLA son relativamente débiles cuando se produce el primer encuentro, y por tanto se pueden suprimir con el tratamiento inmunosupresor ordinario. Sin embargo, una vez que ha ocurrido la sensibilización, las respuestas secundarias son mucho más resistentes al tratamiento. Las incompatibilidades ABO resultan peligrosas debido a la presencia de anticuerpos naturales anti-A y anti-B en los receptores y a la expresión normal de las sustancias de los grupos sanguíneos A y B en el endotelio, lo que tiene como consecuencia la lesión vascular inmediata.

Donantes vivos

Cuando los donantes son parientes de primer grado del candidato, las tasas de supervivencia del injerto a un año son 5 a 7% superiores que las de los injertos de cadáver. Las tasas de supervivencia a cinco años siguen favoreciendo a los injertos de donante (donador) familiar con compatibilidad parcial (desigualdad HLA de 3/6) sobre los de cadáver elegidos al azar (cuadro 263-1). Además, los donantes vivos ofrecen la ventaja de la disponibilidad inmediata. En los casos de los donantes tanto vivos como cadáveres, los resultados a cinco años son adversos si hay desigualdad HLA completa (6/6) entre donador y receptor. Las listas de espera de riñones de cadáver han crecido con más rapidez que la reserva de órganos disponibles, al punto que la mayor parte de los nuevos pacientes con enfermedad renal de etapa terminal inscritos tienen que esperar

más de cuatro años. Como reacción a la disparidad creciente entre el abasto de riñones de cadáver y la demanda de estos órganos, se están aceptando de manera creciente donantes vivos no emparentados, por lo general cónyuges o amigos íntimos. La supervivencia de los aloinjertos renales de donantes vivos no emparentados es tan alta o más que la de injertos de cadáver de grupo HLA totalmente compatible, e igual a la de órganos donados de familiares vivos. Quizá lo anterior es consecuencia tanto del tiempo de isquemia breve como del cuidado extraordinario que se tiene para comprobar que el estado y la función renal del donador no emparentado sean óptimos antes de proceder con la donación del órgano (cuadro 263-1). En Estados Unidos y otros países es ilegal el comercio de órganos para trasplante.

Cuadro 263-1. Efecto de la desigualdad HLA-A, HLA-B y HLA-DR sobre la supervivencia del injerto renal[a]

Grado de desigualdad con el donador	Supervivencia a un año, %	Supervivencia a cinco años, %
Donador cadáver (todos)	89.2	61.3
Desigualdad HLA 0/6	91.3	68.2
Desigualdad HLA 3/6	90.1	60.8
Desigualdad HLA 6/6	85.2	55.3
Donador emparentado vivo (todos)	94.7	76.0
Desigualdad HLA 0/6	96.7	87.0
Desigualdad HLA 3/6	94.3	73.2
Desigualdad HLA 6/6	92.7	57.7
Donador no emparentado vivo	95.3	77.4

Nota: Los trasplantes de donador emparentado desiguales 0 son, virtulamente en todos los casos, de hermanos HLA idénticos, en tanto que los trasplantes desiguales 3/6 pueden ser desiguales en un haplotipo (antígenos 1-A, 1-B y 1-DR) de un progenitor, un hijo o un hermano; los riñones de donador emparentado vivo HLA desigual 6/6 proceden de hermanos o parientes que están fuera de la familia nuclear.

Se ha expresado preocupación respecto a la posible insuficiencia renal prematura de un donante voluntario de riñón después de varios años de aumento del flujo sanguíneo y de hiperfiltración de las nefronas del riñón residual. Existen unas cuantas descripciones de desarrollo de hipertensión, proteinuria e incluso lesiones de esclerosis segmentaria focal en donantes de los que se ha hecho un seguimiento a largo plazo. Sin embargo, es inusual observar problemas en donantes vigilados durante veinte o más años, quizá porque tener un solo riñón origina trastornos únicamente cuando se superpone otra enfermedad, como la hipertensión. Desde este punto de vista, conviene analizar el riesgo de que ocurra diabetes mellitus de tipo 1 en un posible familiar donante de un enfermo con insuficiencia renal diabética. En tales casos se deben medir los anticuerpos antiinsulina y antiislotes y realizar pruebas de sobrecarga de glucosa, para descartar un estado prediabético.

Compatibilidad HLA y donantes de cadáveres

Hasta finales de 1980 no se pudo dar una respuesta a la pregunta de si la compatibilidad de los antígenos HLA en parejas de receptor-donante no emparentados se aproximaría al índice inicialmente elevado de éxito y posteriormente lento de pérdida de injerto que se observa con las parejas de hermanos con HLA idéntico, puesto que sólo entonces se dispuso de una tipificación fiable de histocompatibilidad de clase II (DR) en muchos centros. Ahora que se conocen los datos acumulados en decenas de miles de trasplantes renales de cadáver en todo el mundo, se puede ver con claridad el efecto de la compatibilidad HLA, especialmente en las cifras de vida media ($t_{1/2}$) a largo plazo. En el cuadro 263-1 se muestra que la compatibilidad HLA posee un efecto beneficioso global en los trasplantes de cadáveres. Con los números crecientes de incompatibilidades entre los cadáveres donantes y los candidatos a receptores, la supervivencia a cinco años disminuye desde 68.2 hasta 55.3%. Las tasas de supervivencia a 10 años se proyectan para que varíen entre 65% (cero desigualdades) y 34% (seis desigualdades). Existen controversias en cuanto al valor de las reglas para compartir órganos de cadáver que se basan exclusivamente en los números de desigualdades HLA. Otorgar preferencia a los candidatos con cero incompatibilidades HLA (cuadro 263-1) es una prioridad máxima en Estados Unidos, sin embargo, proporciones cercanas a 20% de los riñones se trasplantan bajo este criterio. En el cuadro 263-1 se indica además la interacción entre la compatibilidad HLA y la isquemia del injerto con los resultados; es decir, los riñones de donantes no emparentados o cónyuges HLA incompatibles tienen más éxito que los de donador cadáver con incompatibilidad similar, lo que sugiere que es importante la lesión isquémica adicional producida durante el almacenamiento del órgano. De todas maneras, cuando un donador cadáver de esta clase es HLA compatible, se verán los beneficios de esta compatibilidad.

Presensibilización

Por lo general, las pruebas cruzadas positivas del suero de receptor con los linfocitos T del donante que representan anticuerpos anti-HLA de clase I permiten predecir un acontecimiento agudo de vasculitis que se conoce con el nombre de *rechazo hiperagudo.* Los pacientes con anticuerpos anti-HLA pueden ser sometidos a trasplante con seguridad si antes se realizan pruebas cruzadas cuidadosas de linfocitos del donante con suero del receptor. Los pacientes mantenidos con diálisis muestran a menudo fluctuaciones en los títulos de anticuerpos y patrones de especificidad. En el momento de asignar un riñón de cadáver, se hacen pruebas cruzadas por lo menos con un suero actual. También se tienen en cuenta las especificidades de anticuerpo previamente analizadas, y en consecuencia se realizan pruebas cruzadas adicionales. Las técnicas de las pruebas cruzadas no están normalizadas de forma universal; de todos modos, gran parte de los laboratorios aplican al menos dos de ellas. El objetivo mínimo para la prueba cruzada es evitar la reacción hiperaguda de rechazo mediada por los anticuerpos del receptor dirigidos contra los antígenos HLA de clase I del donante. Las pruebas más sensibles, como la citometría de flujo, ayudan a evitar el rechazo precoz y acelerado del injerto, que suele ser intratable, en los pacientes que reciben un segundo o tercer trasplante. Los linfocitos T del donante, que sólo expresan antígenos de clase I, se utilizan como

diana para la detección de anticuerpos dirigidos contra los antígenos de clase I (HLA-A y B). Los anticuerpos anticlase II (HLA-DR) preformados contra el donador entrañan también un riesgo más elevado de pérdida del órgano trasplantado, de manera particular en los receptores que han sufrido pérdida temprana de un riñón trasplantado previo. Se emplean en estos estudios linfocitos B que expresan antígenos de las clases tanto I como II. Se han descrito antígenos que no son HLA y que tienen expresión restringida al endotelio y, en ocasiones, a los monocitos, pero no está claramente establecida aún su importancia clínica. Una serie de antígenos de histocompatibilidad menores no desencadenan la producción de anticuerpos, y la sensibilidad a éstos es perceptible sólo mediante prueba con células citotóxicas, estudio demasiado engorroso para su empleo sistemático.

Transfusiones de sangre

La exposición a los antígenos HLA leucocíticos durante las transfusiones es una de las principales causas de la sensibilización que limita el acceso al trasplante e incrementa el riesgo de rechazo prematuro del injerto. Durante los años de 1970 las tentativas para evitar cualquier exposición sanguínea al enfermo dializado aumentaron paradójicamente el riesgo de rechazo del injerto. El "efecto beneficioso de la transfusión" jamás se logró explicar por completo y prácticamente desapareció en los años de 1980, al mejorar el tratamiento general de estos enfermos con el uso de ciclosporina y otras medidas más eficaces para combatir el rechazo. En la actualidad, la eritropoyetina ha reducido enormemente la necesidad de transfusión. No obstante, se ha descrito que los enfermos no transfundidos muestran una mayor actividad de rechazo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

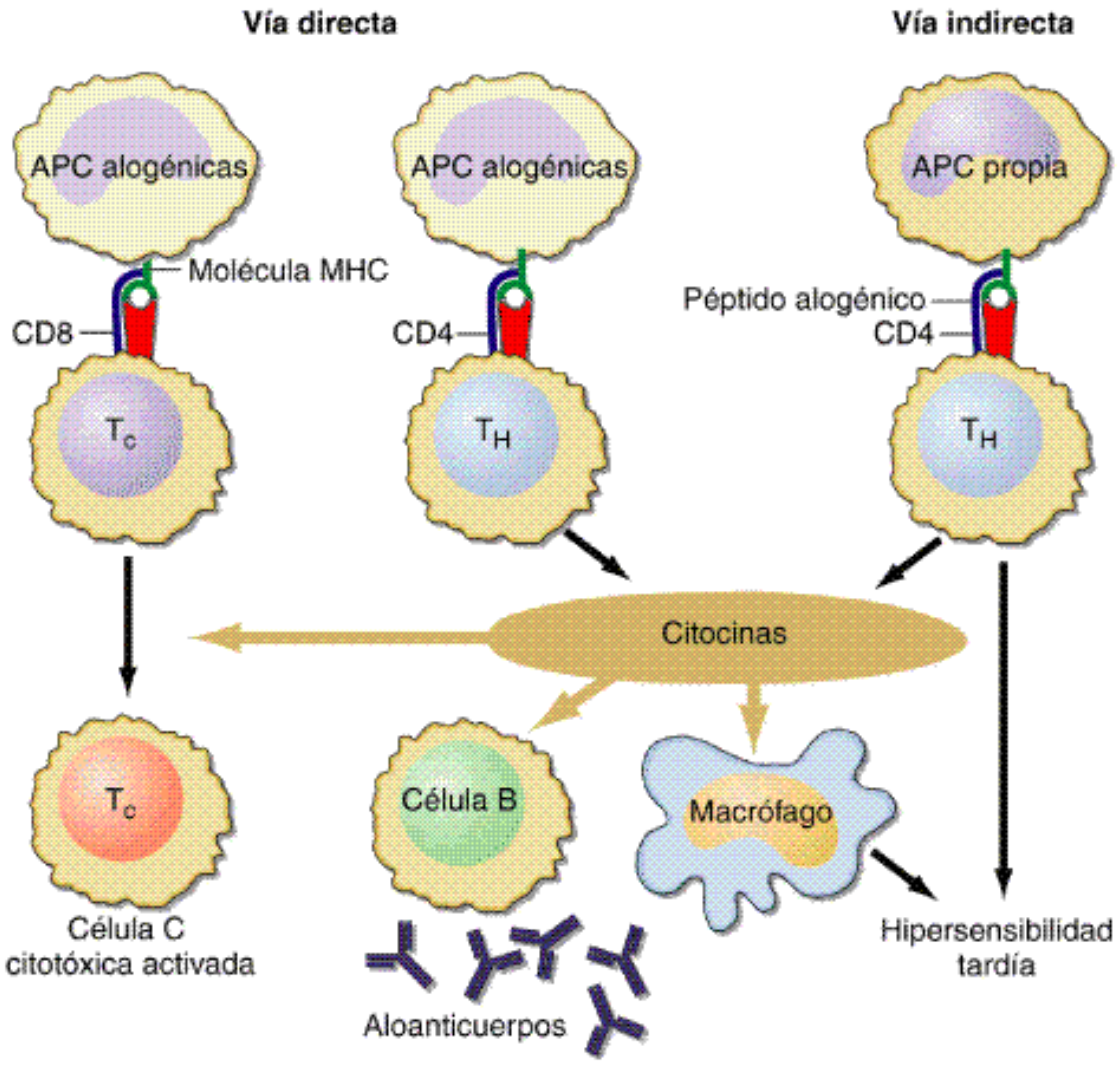
Inmunología del rechazo

En el rechazo de trasplante renal es posible que intervengan tanto mecanismos celulares como humorales. Los anticuerpos dirigidos contra los antígenos del grupo sanguíneo ABO y los antígenos HLA de las clases I y II pueden producir rechazo hiperagudo en plazo de minutos a horas después del injerto si se encuentran presentes en el receptor en el momento del trasplante. Estos anticuerpos se fijan al endotelio vascular, producen activación de la cascada del complemento y dirigen fenómenos como lesión endotelial, agregación plaquetaria, trombosis microvasculares y, en los casos más graves, necrosis isquémica del órgano. Los anticuerpos contra el grupo ABO se encuentran de manera natural en el ser humano. Los anticuerpos anti-HLA se producen como consecuencia de transfusiones sanguíneas previas, embarazos múltiples o rechazo de un trasplante HLA incompatible previo. Los que se fijan a las células en el interior del trasplante pueden iniciar también una forma de muerte celular dependiente de anticuerpo mediada por células del sujeto que recibió el trasplante las cuales poseen receptores para la porción Fc de la inmunoglobulina.

El rechazo celular es mediado por linfocitos que reaccionan a los antígenos HLA expresados en el interior del órgano trasplantado. El linfocito CD4+ reacciona a la incompatibilidad de la clase II (HLA-DR) proliferando y descargando citocinas proinflamatorias que aumentan a su vez la reacción proliferativa tanto de células CD4+ como de CD8+. Los precursores del linfocito citotóxico CD8+ reaccionan primordialmente a los antígenos de la clase I (HLA-A y HLA-B) y maduran hasta convertirse en células citotóxicas efectoras. Los efectores citotóxicos (linfocitos T citotóxicos, de matanza o "asesinos") producen lesión orgánica al establecer contacto directo con las células del donador y producirles lisis. La función natural de los antígenos HLA consiste en presentar fragmentos peptídicos procesados de antígeno a los linfocitos T; estos fragmentos se encuentran en un "surco" de la molécula de HLA distal en relación con la superficie celular. Las células T pueden ser estimuladas directamente por antígeno HLA no propio expresado sobre células parenquimatosas del donador y leucocitos residuales de éste que se encuentran en el intersticio renal. Además, las moléculas HLA del donador pueden ser procesadas por diversas células del donador o del receptor capaces de presentar antígenos, y presentar estas moléculas a las células T de la misma manera en que lo hacen con la mayor parte de los otros antígenos. El primer modo de estimulación se denomina en ocasiones *presentación directa*, y el segundo, *presentación indirecta* (fig. 263-2). Hay pruebas de que antígenos que no son HLA pueden participar también en las crisis de rechazo de trasplante renal. Quienes reciben un riñón de un hermano HLA idéntico pueden experimentar crisis

de rechazo y requerir inmunodepresión de sostén, en tanto que los trasplantes entre gemelos idénticos no la necesitan. Existen antígenos no HLA comprobados, como un sistema antigénico endotelial específico con polimorfismo limitado, y un antígeno tubular que puede originar reacciones de rechazo humorales o celulares, respectivamente.

FIGURA 263-2.



Vías de reconocimiento de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad. El rechazo del trasplante lo inician linfocitos T colaboradores (T_H) CD4 que poseen receptores de antígenos los cuales se unen a complejos específicos de péptidos y moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) situados sobre células presentadoras de antígeno (antigen-presenting cells, APC). En el trasplante, a diferencia de lo que ocurre en otras respuestas inmunitarias, dos conjuntos de clones de células T participan en el rechazo. En la vía directa, el MHC de clase II de las células presentadoras de antígeno es reconocido por las células T_H CD4 que se unen a la molécula MHC intacta, y las células alogénicas MHC de clase I son reconocidas por las células T CDS. Estas últimas por lo general proliferan y se convierten en células T citotóxicas (T_c). En la vía indirecta, las moléculas MHC incompatibles son procesadas a péptidos y presentadas por la célula presentadora de antígenos propia del receptor. La vía indirecta, no la directa, es el proceso fisiológico normal de reconocimiento de antígenos extraños por los linfocitos T. Una vez activas las células T_H, proliferan, y a través de la secreción de citocinas y por contacto directo, ejercen poderosos efectos de colaboración sobre los macrófagos, las células T_c y las células B. [Tomado de *Sayegh y Turka, Copyright 1998, Massachusetts Medical Society.* Reservados todos los

derechos.]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento inmunosupresor

En general, el tratamiento inmunosupresor actual suprime todas las respuestas inmunitarias, incluidas las dirigidas contra bacterias, hongos e incluso tumores malignos. En los años de 1950, cuando empezaron los trasplantes renales, se utilizaba la irradiación subletal de todo el organismo. En la actualidad, la inmunodepresión farmacológica es muy refinada, pero persiste el riesgo de promover infecciones y la aparición de tumores malignos. En general, todos los fármacos útiles en la clínica actúan más selectivamente contra las respuestas primarias que contra las respuestas de memoria inmunitaria. En los siguientes párrafos se mencionan los fármacos empleados para suprimir las respuestas inmunitarias, en tanto que aquéllos que están disponibles para uso clínico figuran en el cuadro 263-2.

Cuadro 263-2. Medicamentos inmunosupresores de mantenimiento

Fármaco	Farmacología	Mecanismos	Efectos secundarios
Glucocorticoides	Aumento de la biodisponibilidad con la hipoalbuminemia y la hepatopatía; generalmente se emplean prednisona/ prednisolona	Se une a receptores del citosol y proteínas de choque térmico Bloquean la transcripción de IL-1, 2, 3, 6, TNF-α e IFN-γ	Hipertensión, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, osteoporosis
Ciclosporina (CsA)	Polipéptido liposoluble, absorción variable, la microemulsión es más predecible	Complejo trimolecular con ciclofilina y calcineurina → bloqueo en la producción de citocinas (p. ej., IL-2); sin embargo, estimula la producción de TGF-β	Nefrotoxicidad, hipertensión, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, hirsutismo/ hiperplasia gingival
Tacrolimo (FK506)	Macrólido, buena absorción	Complejo trimolecular con FKBP-12 y calcineurina → bloqueo en la producción de citocinas (p. ej., IL-2); puede estimular la producción de TGF-β	Similar a la CsA, pero son raros el hirsutismo y la hiperplasia gingival, y la diabetes es más probable

Azatioprina	Análogo de mercaptopurina	Los metabolitos hepáticos inhiben la síntesis de purina	Supresión de la médula ósea (leucocitos > hematíes > plaquetas)
Mofetil de micofenolato (MMF)	Se metaboliza a ácido micofenólico	Inhibe la síntesis de purina a través de la vía de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina	Diarrea/calambres; la supresión del hígado y la médula ósea relacionada con la dosis es rara
Sirolimo	Macrólido, escasa biodisponibilidad por vía oral	Forma complejo con FKBP- 12 y después bloquea la cinasa p70 S6 en la vía del receptor de IL-2 para la proliferación	Hiperlipidemia, trombocitopenia

Nota: IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral; IFN, interferón; TGF, factor de crecimiento transformador; FKBP-12, proteína 12 fijadora de FK506.

Fármacos

La *azatioprina*, un análogo de la mercaptopurina, fue durante dos decenios la clave del tratamiento inmunosupresor en seres humanos. Este medicamento inhibe la síntesis de DNA, RNA o ambos. Como la división y proliferación celulares forman parte necesaria de la respuesta inmunitaria a la estimulación antigénica, la supresión que provoca este fármaco puede estar mediada por la inhibición de la mitosis de células linfoides inmunocompetentes, a través de la interferencia en la síntesis de DNA. También se podría lograr la inmunodepresión bloqueando la síntesis de RNA (posiblemente RNA mensajero) e inhibiendo el pro-cesamiento de los antígenos antes de la estimulación del linfocito. El tratamiento con azatioprina, en dosis de 1.5 a 2 mg/kg/día, suele añadirse a la ciclosporina para reducir la posología de esta última. Como la azatioprina se metaboliza rápidamente en el hígado, no es necesario reducir la dosis en concordancia con las variaciones de la función renal, ni siquiera en caso de que la insuficiencia renal cause retención de los metabolitos de la azatioprina. Debe reducirse la dosis por la leucopenia y ocasionalmente por la trombocitopenia. Cantidades excesivas de azatioprina también pueden ocasionar ictericia, anemia y alopecia. Si resulta indispensable administrar al mismo tiempo alopurinol, hay que reducir la dosis de azatioprina, dado que la inhibición de la oxidasa de xantina retrasa la degradación. Lo mejor es evitar esta combinación.

Actualmente se utiliza el *mofetil de micofenolato* en lugar de la azatioprina en muchos centros. Su mecanismo de acción es similar y posee cierta toxicidad digestiva, pero con supresión mínima de la médula ósea. Ofrece la ventaja de su mayor potencia en la prevención o corrección del rechazo. Los pacientes con hiperuricemia pueden recibir alopurinol sin necesidad de ajustar la dosis de micofenolato.

Los *glucocorticoides* son coadyuvantes útiles en el tratamiento inmunosupresor. De todos los fármacos empleados, la prednisona tiene los efectos más fáciles de valorar, y en dosis altas suele ser eficaz para corregir un rechazo. Por lo general se administran 200 a 300 mg de prednisona

inmediatamente antes o en el momento del trasplante, y la dosis se reduce en el plazo de una semana hasta 30 mg. Los efectos secundarios de los glucocorticoides, particularmente la alteración de la cicatrización y la susceptibilidad a las infecciones, obligan a reducir la dosis lo más rápidamente posible en el período posoperatorio inmediato. Por costumbre, la metilprednisolona (0.5 a 1 g por vía intravenosa) se administra inmediatamente después del diagnóstico de rechazo incipiente, y se continúa una vez al día durante tres días. Si el medicamento es eficaz, los resultados suelen manifestarse en un plazo de 96 h. Dichas dosis en "pulsos" no son eficaces en el proceso de rechazo crónico. La mayoría de los pacientes cuya función renal permanece estable seis meses o un año después no necesitan grandes dosis de prednisona; la dosis de mantenimiento habitual es de 10 a 15 mg al día. Muchos pacientes toleran un ciclo de esteroides en días alternos mejor que las dosis diarias sin que aumente el riesgo de rechazo.

Un efecto importante de los esteroides es el que ejercen en el sistema monocito-macrófago al impedir la liberación de IL-6 e IL-1. La linfopenia que ocurre con las dosis altas de glucocorticoides se debe al secuestro de los linfocitos recirculantes dentro del tejido linfoide.

La *ciclosporina* es un péptido fúngico con potente actividad inmunosupresora. Bloquea la transcripción del mRNA que codifica IL-2 y otras citocinas proinflamatorias, inhibiendo la proliferación de las células T. Aunque actúa sola, es más eficaz junto con glucocorticoides. Dado que la ciclosporina bloquea la producción de IL-2 por las células T, se espera que su combinación con esteroides produzca un doble bloqueo en la secuencia macrófago → IL-6/IL-1 → células T → IL-2. Los resultados clínicos en decenas de miles de trasplantes renales han sido impresionantes. De sus efectos tóxicos (nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hirsutismo, temblor, hiperplasia gingival, diabetes), sólo la nefrotoxicidad supone un grave problema de tratamiento y se aborda más adelante.

El *tacrolimo* (FK-506) es un macrólido fúngico que posee el mismo mecanismo de acción y un perfil de efectos secundarios similar al de la ciclosporina. No produce hirsutismo ni hiperplasia de las encías. Es más frecuente la inducción de diabetes mellitus de nueva aparición. El fármaco fue empleado inicialmente en el trasplante de hígado, y puede reemplazar a la ciclosporina, o se puede probar como tratamiento alternativo en pacientes cuyo rechazo no se controle adecuadamente con la ciclosporina.

El *sirolimo* (denominado antiguamente rapamicina) es otro macrólido fúngico con mecanismo de acción diferente; esto es, inhibe las vías del factor de crecimiento en las células T impidiendo la respuesta a la IL-2 y otras citocinas. Se puede emplear sirolimo en conjunto con ciclosporina o tacrolimo como régimen inmunosupresor alternativo. Su empleo exclusivamente con tacrolimo parece promisorio como régimen ahorrador de corticosteroides, de manera particular en pacientes que se beneficiarían con el trasplante de islotes pancreáticos, en quienes los esteroides tienen un efecto adverso sobre la supervivencia de los islotes.

Anticuerpos contra linfocitos

Cuando un suero de animales que se han hecho inmunes a los linfocitos del hospedador se inyecta en el receptor, se produce una notable supresión de la inmunidad celular contra el injerto. La acción sobre la inmunidad celular es mayor que sobre la humoral. Una fracción globulínica del suero, la globulina antilinfocito (*antilymphocyte globulin*, ALG) es la más empleada. Para la utilización en seres humanos se han inyectado linfocitos periféricos humanos, timocitos o linfocitos procedentes de bazos o de fístulas del conducto torácico en caballos, conejos o cabras para producir suero antilinfocito, a partir del cual se separa la fracción globulínica. Los anticuerpos monoclonales contra subpoblaciones definidas de linfocitos ofrecen una forma más precisa y normalizada de tratamiento. El OKT3 se dirige contra las moléculas CD3 que forman parte del complejo receptor de antígenos de las células T; por tanto, el carácter de CD3 se expresa en todas las células T maduras. Las moléculas CD4 o CD8 también forman parte del cúmulo de moléculas de la activación completa, y los anticuerpos monoclonales contra ellas ofrecen la posibilidad de seleccionar aún mejor las dianas de subgrupos de células T.

Otro intento de tratamiento más selectivo se dirige contra la cadena alfa de 55-kDa del receptor de IL-2, que sólo se expresa en las células T recién activadas. El problema con estos anticuerpos murinos es la posibilidad de desarrollar anticuerpos humanos antimurinos (*human antimouse antibodies*, HAMA), con lo que se limita el período de uso eficaz. Los anticuerpos monoclonales obtenidos por ingeniería genética pueden resolver este problema. Se han aprobado para aplicación clínica dos de estos anticuerpos contra el receptor de IL-2, en los que se ha elaborado una proteína quimérica entre el fragmento Fab murino y el fragmento Fc humano (basiliximab) o se ha "humanizado" mediante incorporación (empalme) de los sitios combinantes murinos en una molécula que es 90% IgG humana (daclizumab) para la profilaxis del rechazo agudo en el período inmediato después del trasplante. Son eficaces para disminuir la tasa de rechazo agudo y tienen pocos efectos adversos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

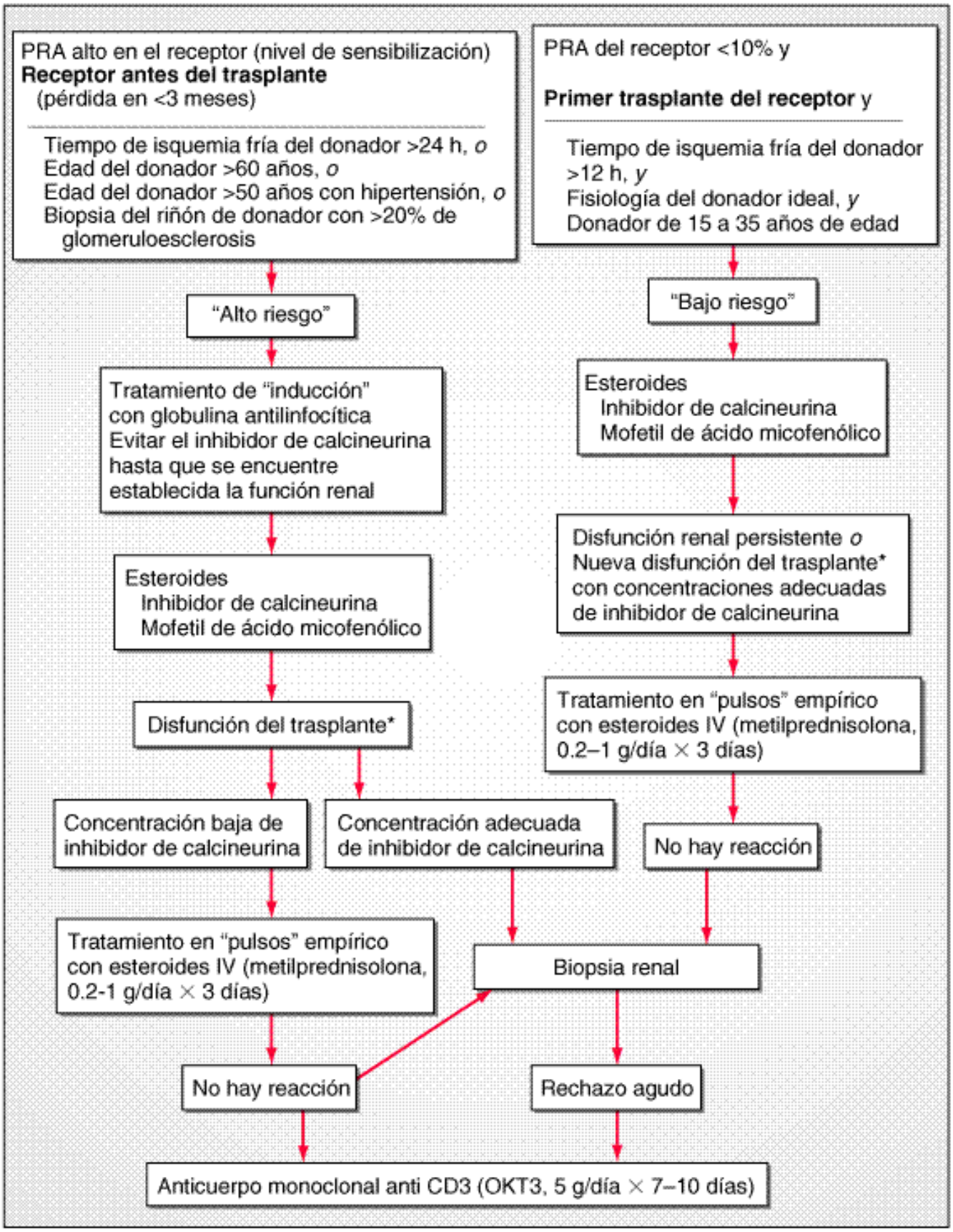
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evolución clínica y tratamiento del receptor

En las 48 h anteriores a la intervención quirúrgica se debe hacer una hemodiálisis adecuada y procurar que el valor sérico de potasio no se eleve mucho, para evitar las arritmias cardíacas intraoperatorias. Hay que vigilar con cuidado la diuresis que suele aparecer después de la operación; en algunos casos puede ser masiva, lo que refleja la incapacidad de los túbulos isquémicos de regular la excreción de sodio y de agua; puede haber pérdida masiva de potasio si la diuresis es excesiva. La mayoría de los pacientes con uremia crónica tienen algún exceso de líquido extracelular; en el período posoperatorio inmediato se aconseja mantener un volumen expandido de líquidos. Una necrosis tubular aguda (*acute tubular necrosis*, ATN) puede producir oliguria inmediata, o ésta aparece tras un corto lapso inicial de funcionamiento del injerto. Es más probable que la ATN ocurra cuando los donantes cadáveres permanecieron hipotensos, o si el intervalo entre el cese de flujo de sangre y la extirpación del órgano (tiempo de isquemia caliente) excedió de unos minutos. La recuperación suele producirse en el plazo de tres semanas, aunque se ha informado de períodos de hasta seis semanas. Es frecuente que se superponga un rechazo sobre la ATN, y el diagnóstico diferencial puede ser difícil sin una biopsia del injerto. El tratamiento con ciclosporina prolonga la ATN y algunos pacientes no orinan sino hasta que la dosis se reduce drásticamente. Muchos centros evitan empezar con la ciclosporina durante los primeros días, y utilizan ALG o un anticuerpo monoclonal junto con mofetil de micofenolato y prednisona hasta que se establece la función renal. En la figura 263-3 se ilustra un algoritmo seguido por muchos centros para el tratamiento temprano postrasplante de los receptores que se encuentran en riesgo elevado o bajo de disfunción renal precoz.

FIGURA 263-3.




PRA alto en el receptor (nivel de sensibilización)
Receptor antes del trasplante
(pérdida en <3 meses)
Tiempo de isquemia fría del donador >24 h, o
Edad del donador >60 años, o
Edad del donador >50 años con hipertensión, o
Biopsia del riñón de donador con >20% de glomeruloesclerosis
PRA del receptor <10% y
Primer trasplante del receptor y
Tiempo de isquemia fría del donador >12 h, y
Fisiología del donador ideal, y
Donador de 15 a 35 años de edad
"Alto riesgo"
"Bajo riesgo"
Tratamiento de "inducción" con globulina antilinfocítica
Evitar el inhibidor de calcineurina hasta que se encuentre establecida la función renal
Esteroides
Inhibidor de calcineurina
Mofetil de ácido micofenólico
Esteroides
Inhibidor de calcineurina
Mofetil de ácido micofenólico
Disfunción renal persistente o
Nueva disfunción del trasplante* con concentraciones adecuadas de inhibidor de calcineurina
Disfunción del trasplante*
Tratamiento en "pulsos" empírico con esteroides IV (metilprednisolona, 0.2–1 g/día × 3 días)
Concentración baja de inhibidor de calcineurina
Concentración adecuada de inhibidor de calcineurina
No hay reacción
Tratamiento en "pulsos" empírico con esteroides IV (metilprednisolona, 0.2-1 g/día × 3 días)
Biopsia renal
No hay reacción
Rechazo agudo
Anticuerpo monoclonal anti CD3 (OKT3, 5 g/día × 7–10 días)

Algoritmo típico de los cuidados tempranos del receptor después del trasplante renal. Si existen cualesquiera de los factores de "alto riesgo" del receptor o el donador, se necesitará tratamiento más agresivo. Los pacientes de bajo riesgo pueden tratarse con un régimen inmunosupresor ordinario. Los que se encuentran en mayor riesgo de experimentar rechazo o de sufrir disfunción isquémica o nefrotóxica tempranas del trasplante se inducen a menudo con una globulina antilinfocítica para ofrecer inmunodepresión temprana más potente o para evitar la nefrotoxicosis por calcineurina. *Cuando hay disfunción temprana del trasplante, deberán descartarse las causas prerrenales, obstructivas y vasculares mediante examen ultrasonográfico. En los recuadros de anticuerpo reactivo (*panel reactive antibody,* PRA) se cuantifica la cantidad de anticuerpo presente en un candidato contra una serie de células que representan la distribución de los antígenos en la reserva del donador.

El episodio del rechazo

El diagnóstico precoz del rechazo permite la instauración inmediata del tratamiento para preservar la función renal e impedir la lesión irreversible. La manifestación clínica de rechazo rara vez consiste en fiebre, hinchazón y dolor sobre el injerto; puede reducirse a un aumento de la creatinina sérica, con o sin disminución de la diuresis. Es preciso concentrarse en excluir otras causas de deterioro funcional.

La arteriografía y los renogramas con yodohipurato sódico radiactivo del riñón trasplantado ayudan a valorar los cambios de los vasos renales y del flujo sanguíneo renal, incluso en ausencia de flujo urinario. Rara vez se produce trombosis de la vena renal; puede ser reversible si obedece a factores de la técnica y se interviene con rapidez. La ecografía diagnóstica es la técnica preferida para descartar obstrucción urinaria o para confirmar la presencia de acumulaciones perirrenales de orina, sangre o linfa. Cuando la función renal ha sido satisfactoria inicialmente, el aumento de las concentraciones de creatinina en suero y el descenso de la depuración de creatinina son el indicador más sensible y fiable de posible rechazo y, a veces, constituyen el único signo.

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimo) pueden producir deterioro de la función renal de forma parecida al episodio de rechazo. De hecho, el proceso de rechazo tiende a ser más indolente con estos inhibidores, y tal vez la única forma de llegar a un diagnóstico sea por biopsia renal. Los inhibidores de la calcineurina tienen un efecto constrictor de la arteriola aferente en el riñón, y además pueden producir lesión vascular e intersticial permanente tras una dosis alta mantenida. Es probable que la adición de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) eleve la concentración de creatinina sérica. Aquéllos suelen ser innocuos una vez transcurridos los primeros meses, mientras que es mejor evitar los NSAID en todos los trasplantados renales. No hay lesiones universalmente aceptadas para el diagnóstico de toxicosis por inhibidores de la calcineurina, aunque algunos expertos han observado fibrosis intersticial, vacuolización tubular isométrica y engrosamiento de las paredes arteriolares. En principio, si la biopsia no revela actividad de rechazo celular moderada y activa, lo más probable es que la creatinina sérica responda a una reducción de la dosis. Las concentraciones del medicamento en sangre pueden ser útiles si son muy altas o muy bajas, pero no existe una correlación precisa con la función renal. Si en la biopsia hay actividad de rechazo, está indicado el

tratamiento adecuado. El primer episodio de rechazo suele tratarse con metilprednisolona por vía intravenosa, en dosis de 500 a 1 000 mg al día durante tres días. Si no se obtiene respuesta, debe iniciarse el tratamiento con anticuerpos, generalmente con OKT3.

El anticuerpo monoclonal OKT3 por vía intravenosa durante 10 a 14 días es eficaz en más de 90% de los primeros rechazos, aunque su eficacia disminuye si los pulsos de metilprednisolona fracasan o en casos de actividad de rechazo recurrente grave. Un problema importante del OKT3 son las reacciones generales graves que pueden aparecer en el primero o los dos primeros días del tratamiento. Escalofríos, fiebre, hipotensión y cefalea obedecen a los efectos directos del anticuerpo sobre las células T, sin duda por la capacidad de OKT3 de activarlas de manera inespecífica con liberación de citocinas, en particular el factor de necrosis tumoral alfa. Si se administra el anticuerpo a pacientes oligúricos sobrehidratados, se puede inducir un edema pulmonar. Estas reacciones no son características de otros anticuerpos monoclonales, como los dirigidos contra el receptor de IL-2. La actividad de rechazo recurrente o de rebote puede requerir tratamiento adicional. En tales circunstancias la metilprednisolona puede ser eficaz, aunque fracase al principio. Se puede dar un segundo ciclo de OKT3 a pesar de los HAMA generados en respuesta al primer ciclo, si los títulos son bajos y los anticuerpos humanos no van dirigidos contra la región de combinación (idiotipo) del OKT3.

Problemas del tratamiento

Las manifestaciones clínicas habituales de infección desaparecen con el tratamiento inmunosupresor en el período postrasplante. El principal efecto tóxico de la azatioprina es la supresión de la médula ósea, menos probable con el mofetil de micofenolato, mientras que la ciclosporina no tiene efectos medulares. Todos los fármacos predisponen a infecciones oportunistas poco frecuentes. En el cuadro 263-3 se encuentran los tiempos típicos postrasplante en que ocurren la mayor parte de las infecciones oportunistas. Los signos y síntomas de infección pueden estar enmascarados y distorsionados, y es frecuente la fiebre sin causa obvia. Sólo transcurridos días o semanas se descubre un origen vírico o fúngico. Las infecciones bacterianas tienen su máxima frecuencia durante el primer mes luego del trasplante. Nunca se insistirá lo suficiente en la importancia de los hemocultivos, dado que es frecuente la infección sistémica sin un foco obvio, aunque las infecciones de la herida con o sin fístulas urinarias son las más comunes. Las lesiones pulmonares de rápida aparición son particularmente ominosas, porque pueden causar la muerte en cinco días. Cuando se manifiestan, se deben suspender los fármacos inmunosupresores, excepto la dosis de mantenimiento de prednisona.

Cuadro 263-3. Infecciones oportunistas más frecuentes en el receptor de trasplante renal

Peritrasplante (<1 mes)
Infecciones de las heridas
Herpesvirus
Candidosis oral
Infección de vías urinarias
Tempranas (1-6 meses)
Pneumocystis carinii
Citomegalovirus
Legionella
Listeria
Hepatitis B
Hepatitis C
Tardías (> 6 meses)
Aspergillus
Nocardia
Virus BK (polioma)
Herpes zoster
Hepatitis B
Hepatitis C

Suelen estar indicadas técnicas diagnósticas invasoras, incluidas la biopsia pulmonar transbronquial y la abierta. Si se detecta *Pneumocystis carinii* (cap. 191), el tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoxazol. En las infecciones fúngicas sistémicas se ha empleado con éxito la anfotericina B. Contra *P. carinii*, es muy eficaz la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol diaria en dosis bajas o en días alternos. La afección de la bucofaringe por *Candida* (cap. 187) puede tratarse con nistatina local. Las micosis que invaden los tejidos requieren fármacos por vía general como el fluconazol. Pequeñas dosis (un total de 300 mg) de anfotericina aplicadas a lo largo de dos semanas pueden ser eficaces en las micosis resistentes al fluconazol. Los macrólidos, en especial ketoconazol y eritromicina, así como algunos antagonistas del calcio (diltiazem, verapamilo) compiten con los inhibidores de la calcineurina por el catabolismo de P450 y pueden provocar valores elevados de estos fármacos inmunosupresores. Los antiepilépticos, como fenitoína y carbamazepina, aumentarán el catabolismo y disminuirán las concentraciones. También se producen infecciones por *Aspergillus* (cap. 188), *Nocardia* (cap. 146) y citomegalovirus (CMV) (cap. 166).

La infección por CMV es frecuente y peligrosa en los receptores de trasplante. No suele ocurrir sino hasta el final del primer mes luego del trasplante. A veces la infección por CMV se asocia con episodios de rechazo, u ocasionalmente se confunde con ellos. Los pacientes que mayor riesgo

tienen de sufrir una enfermedad por CMV son aquéllos que carecen de anticuerpos antiCMV y que recibieron un injerto de un donante con tales anticuerpos (mortalidad de 15%). La administración intravenosa seriada de inmunoglobulina con títulos altos de antiCMV reduce el riesgo. La profilaxis con ganciclovir es una alternativa eficaz. El valganciclovir es una forma oral de coste justificado y biodisponible de ganciclovir que ha demostrado eficacia tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la infección por CMV. En un paciente febril se puede realizar un diagnóstico precoz detectando antígenos de CMV en la sangre. También es diagnóstica la elevación de los anticuerpos IgM contra CMV en la sangre. Los cultivos sanguíneos de CMV pueden ser menos sensibles. Es frecuente la invasión hística por CMV de tubo digestivo y pulmones. La retinopatía por CMV se produce en fases tardías de la infección no tratada. Siempre está indicado el tratamiento de la enfermedad activa por CMV con ganciclovir. En muchos enfermos inmunes al CMV se puede activar el virus después de una inmunodepresión masiva como sucede con OKT3. El tratamiento concomitante con ganciclovir durante la administración de OKT3 parece ser eficaz para la profilaxis de la activación del CMV. Las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son bien conocidas y consisten en hemorragias digestivas, alteración de la cicatrización, osteoporosis, diabetes mellitus, cataratas y pancreatitis hemorrágica. El tratamiento de la ictericia no filiada en los pacientes trasplantados debe consistir en interrumpir o reducir el tratamiento con inmunosupresores, si se sospecha hepatitis o toxicosis por medicamentos. Sorprende que la suspensión del tratamiento con azatioprina o inhibidores de la calcineurina en estas circunstancias a menudo no provoque el rechazo del trasplante, al menos durante varias semanas. El aciclovir resulta eficaz en el tratamiento de las infecciones por virus del herpes simple.

Lesiones crónicas del riñón trasplantado

Aunque la supervivencia del trasplante a un año es excelente, la mayor parte de los receptores experimentan después un decremento progresivo de la función renal. La disfunción crónica del trasplante renal puede deberse a enfermedad recurrente, hipertensión, nefrotoxicidad por ciclosporina o tacrolimo, rechazo inmunitario crónico, glomeruloesclerosis focal secundaria o una combinación de estos factores fisiopatológicos. A menudo se encuentran cambios vasculares crónicos con proliferación de la íntima e hipertrofia médica. Se cree que el control de la hipertensión general e intrarrenal con inhibidores de la ACE tiene una influencia beneficiosa sobre la rapidez de avance de la disfunción crónica del trasplante renal. La biopsia renal suele hacer posible distinguir entre rechazo celular subagudo y enfermedad recurrente o esclerosis focal secundaria.

Enfermedades malignas

La incidencia de tumores en pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor es de 5 a 6%, o aproximadamente 100 veces mayor que la observada en la población general del mismo grupo de edad. Las lesiones más comunes son cáncer de piel y de labios y carcinoma *in situ* del cuello uterino, así como linfomas, como los de tipo no hodgkiniano. Los riesgos están incrementados en proporción con la carga inmunosupresora total administrada y el tiempo transcurrido desde el trasplante. Es necesaria la vigilancia de los cánceres de piel y de cuello uterino.

Otras complicaciones

La *hipercalcemia* tras el trasplante puede indicar la incapacidad de las glándulas paratiroides hiperplásicas de retornar a su tamaño original. La necrosis aséptica de la cabeza del fémur se debe probablemente a hiperparatiroidismo preexistente y se agrava con los glucocorticoides. Con la mejora del control metabólico del calcio y del fósforo durante la diálisis crónica, la incidencia de complicaciones relacionadas con la paratiroides ha disminuido en grado considerable. El hiperparatiroidismo persistente puede exigir una paratiroidectomía subtotal.

La *hipertensión* puede ser causada por: 1) los riñones nativos, 2) la actividad de rechazo del trasplante, 3) la estenosis de la arteria renal, si se ha efectuado una anastomosis término-terminal con una rama de arteria ilíaca y 4) la toxicidad renal de los inhibidores de la calcineurina. Esta última puede mejorar con la reducción de la dosis. Aunque los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden ser útiles, es más frecuente el uso inicial de antagonistas del calcio. El objetivo debe ser aliviar la hipertensión en todos los pacientes hasta el intervalo de 120-130/70-80 mmHg.

Aunque la mayoría de los pacientes de trasplante presentan una producción robusta de eritropoyetina y normalización de la hemoglobina sin necesidad de administrar eritropoyetina exógena, se observa con frecuencia "*anemia*" durante el período subsecuente al trasplante. A menudo la anemia es atribuible a medicaciones inmunosupresoras de la médula ósea como azatioprina, mofetil de micofenolato o sirolimo. La hemorragia gastrointestinal es un efecto adverso frecuente de la administración de esteroides a dosis elevadas y por tiempo prolongado. Muchos de los pacientes que han recibido un trasplante manifiestan depuraciones de creatinina de 30 a 50 ml/min, y en ellos es posible considerar el mismo tratamiento de la anemia que en otros pacientes con insuficiencia renal crónica, incluso la administración de eritropoyetina complementaria.

La *hepatitis crónica*, particularmente cuando se debe al virus de la hepatitis B, puede ser una enfermedad progresiva letal en el plazo aproximado de un decenio. Los pacientes con persistencia de la positividad para el antígeno de superficie de hepatitis B (HbsAg) tienen más riesgo, según algunos estudios, pero la presencia de hepatitis C también es preocupante cuando uno se involucra en un ciclo de inmunodepresión deliberada en un receptor de trasplante.

Tanto los pacientes sometidos a diálisis crónica como los sometidos a trasplante renal tienen mayor incidencia de muerte por infarto de miocardio y por apoplejía que la población en su conjunto, y esto es particularmente cierto en los diabéticos. A ello contribuyen el empleo de glucocorticoides, la hipertensión y la hipertrigliceridemia. El aumento de las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y el descenso de las de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad pueden resultar excesivos tras un trasplante y requieren tratamiento, en particular si se administra sirolimo. La prevalencia de cardiopatía isquémica y de enfermedades vasculares periféricas es elevada en receptores de trasplantes renales. El porcentaje de muertes por estas causas se ha ido incrementando lentamente a medida que ha aumentado el número de diabéticos

trasplantados y la edad media de los receptores. Más de 50% de los casos de muerte de receptores de trasplantes renales es atribuible a enfermedad cardiovascular. Además de un control estricto de la presión arterial y de los lípidos séricos, una parte importante del control de estos enfermos reside en vigilar la indicación de intervenciones médicas o quirúrgicas adicionales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Chandraker A et al: Transplantation immunobiology, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed, B Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 2759–84

Limaye AP et al: Quantitation of BK virus load in serum for the diagnosis of BK virus–associated nephropathy in renal transplant recipients. J Infect Dis 183:1669, 2001 [PMID: 11343217]

MacDonald AS: A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. Transplantation 71:271, 2001 [PMID: 11213073]

Mahoney RJ et al: B-Cell crossmatching and kidney allograft outcome in 9031 United States transplant recipients. Hum Immunol 63:324, 2002 [PMID: 12039415]

Pescovitz MD, Govani M: Sirolimus and mycophenolate mofetil for calcineurin-free immunosuppression in renal transplant recipients. Am J Kidney Dis 38:S16, 2001

Sayegh MH, Turka LA: The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. N Engl J Med 338:1813, 1998 [PMID: 9632449]

Velidedeoglu E et al: Comparison of open, laparoscopic, and hand-assisted approaches to live-donor nephrectomy. Transplantation 74:169, 2002 [PMID: 12151727]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia: introducción

El glomérulo es una red capilar modificada que suministra un ultrafiltrado del plasma al espacio de Bowman, la zona más proximal del túbulo renal. Los dos riñones maduros contienen alrededor de 1.6 millones de glomérulos (intervalo: 0.5 a 2.4 millones) y producen, entre ambos, 120 a 180 L de ultrafiltrado todos los días. La filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) depende del flujo (gasto) sanguíneo glomerular, la presión de ultrafiltración y la superficie y composición de la barrera filtrante. Estos parámetros están íntimamente regulados a través de cambios en el tono de las arteriolas aferentes y eferentes (el flujo sanguíneo y la presión de ultrafiltración) y la contractilidad de las células mesangiales (superficie de filtración). Por su parte, el tono arteriolar y la contractilidad de las células del mesangio son controlados por factores neurohumorales, reflejos mientéricos locales y sustancias vasoactivas derivadas del endotelio, como el óxido nítrico, la prostaciclina y las endotelinas. En condiciones normales, el endotelio glomerular ejerce acciones antitrombóticas y antiadherentes para los leucocitos y plaquetas, impidiendo así una trombosis vascular inapropiada o inflamación durante la filtración. Por otro lado, no se filtran la mayor parte de las proteínas plasmáticas ni las células sanguíneas, debido a las características fisicoquímicas y a la carga electrostática de la barrera de filtración glomerular; ésta se compone de endotelio glomerular fenestrado, membrana basal y las prolongaciones y diafragmas en hendidura de las células epiteliales viscerales (podocitos). El epitelio parietal facilita la filtración glomerular al mantener la integridad del espacio de Bowman. Acorde con las funciones fisiológicas del glomérulo, expuestas antes, prácticamente todo daño glomerular altera la filtración glomerular o determina la presencia inapropiada de proteínas plasmáticas y células sanguíneas en la orina.

Correlaciones clinicopatológicas en la enfermedad glomerular

Los patrones morfológicos fundamentales de la enfermedad glomerular, así como sus características clínicas, se resumen en el cuadro 264-1. Son varios los mecanismos patógenos que pueden ocasionar estas alteraciones clinicopatológicas. Por ello, el diagnóstico inmediato, el tratamiento óptimo y un pronóstico exacto requieren los tres pasos siguientes: 1) reconocimiento del síndrome clínico, 2) definición del patrón morfológico del daño glomerular y 3) identificación de la enfermedad renal o general causante de la disfunción glomerular.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16847294]

Cuadro 264-1. Presentaciones clinicopatológicas principales de las glomerulopatías

Patrón estructural	Presentación clínica típica	Datos anatomopatológicos característicos	Causas más comunes
GN proliferativa difusa	Síndrome nefrítico agudo: insuficiencia renal en días o semanas, hipertensión, edema, oliguria, sedimento urinario activo, proteinuria subnefrótica	Aumento difuso de la celularidad en la mayoría de los ovillos glomerulares debido a infiltración por neutrófilos y monocitosis, así como proliferación de las células de endotelio y mesangio	GN por inmunocomplejos: idiopática, posinfecciosa, SLE, SBE, crioglobulinemia, HSP
			GN pauciinmunitaria y enfermedad anti-GBM (GN con semilunas frecuente: véase más adelante)
GN con semilunas	Glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN): insuficiencia renal subaguda en el curso de semanas o meses, sedimento urinario activo, grado variable de hipertensión, edema, oliguria y proteinuria	La mayor parte de los glomérulos contiene zonas de necrosis fibrinoide y semilunas en el espacio de Bowman, compuestas por células epiteliales parietales proliferativas, macrófagos infiltrados y fibrina	GN por inmunocomplejos (como antes)
			GN pauciinmunitaria: granulomatosis de Wegener, poliarteritis nudosa microscópica, GN con semilunas limitada al riñón
			Enfermedad anti-GBM (síndrome de Goodpasture, si se añade hemorragia pulmonar)
GN proliferativa local	Inflamación leve o moderada del glomérulo: sedimento urinario activo y disminución leve o moderada de la GFR	Áreas segmentarias de proliferación y necrosis en menos de la mitad de los glomérulos, a veces con semilunas	Formas precoces y más leves o fase de recuperación en gran parte de las enfermedades que producen GN proliferativa difusa y con semilunas
			Nefropatía por IgA o HSP
GN proliferativa mesangial	Inflamación crónica del glomérulo: proteinuria,	Proliferación de células mesangiales y matriz	Nefropatía por IgA o HSP

	hematuria, hipertensión, efecto variable sobre el filtrado glomerular		Formas precoces y más leves o fases de recuperación en gran parte de las enfermedades que producen GN proliferativa y difusa y con semilunas (véase anteriormente)
			Asociada a glomerulopatía de cambios mínimos y FSGS
GN membranoproliferativa	Combinación variable de rasgos nefríticos y nefróticos: disminución aguda o subaguda de la GFR, sedimento urinario activo, proteinuria a menudo en el intervalo nefrótico	Proliferación difusa de células mesangiales e infiltración de los glomérulos por macrófagos; aumento de la matriz mesangial y engrosamiento y repliegue de la membrana basal del glomérulo	GN por inmunocomplejos (como en la GN proliferativa difusa)
			Asociada a microangiopatías trombóticas (véase más adelante)
			Asociada a enfermedades por depósito (véase más adelante)
			Posrenal o postrasplante de médula
GN de cambios mínimos	Síndrome nefrótico: proteinuria >3 a 3.5 g/día, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipiduria, diátesis trombótica, disminución lenta de la GFR glomerular en 10 a 30%	Datos normales al microscopio óptico pero borramiento de los podocitos al microscopio electrónico (EM)	Idiopática
			Asociada a nefritis intersticial inducida por medicamentos, infección por VIH, heroína, enfermedad de Hodgkin y otros linfomas

Glomerulosclerosis focal y segmentaria	Síndrome nefrótico: proteinuria >3 a 3.5 g/día, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipiduria, diátesis trombótica, disminución lenta de la GFR en 10 a 30%	Colapso capilar segmentario de menos de la mitad de los glomérulos con atrapamiento de material hialino amorfo. La EM muestra borramiento de los podocitos	FSGS primaria: idiopática, VIH, heroína, enfermedades lisosómicas, Charcot-Marie-Tooth
			Respuesta secundaria al descenso en el número de nefronas de cualquier causa (daño por hiperfiltración)
Esclerosis nodular o global	Proteinuria e insuficiencia renal crónica	Esclerosis de la mayor parte de los glomérulos con fibrosis intersticial	Nefropatía diabética
			Posible secuela tardía de gran parte de las glomerulopatías enumeradas anteriormente
GN membranosa	Síndrome nefrótico: proteinuria >3 a 3.5 g/día, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipiduria, diátesis trombótica, disminución lenta de la GFR en 10 a 30%	Engrosamiento difuso de la membrana basal del glomérulo con proyecciones subepiteliales ("espigas") alrededor de los depósitos inmunitarios	Idiopática
			Infecciones (p. ej., hepatitis B y C, sífilis, esquistosomosis, paludismo, lepra)
			Medicamentos (p. ej., oro, penicilamina, captoprilo)
			Enfermedades autoinmunitarias (SLE, arteritis reumatoide)
			Paraneoplásica
Enfermedad por depósito	Combinación de rasgos nefríticos y nefróticos: insuficiencia renal en el curso de meses o años, proteinuria, hematuria e hipertensión	Expansión mesangial y engrosamiento de la pared capilar del glomérulo; proliferación celular variable y formación de semilunas	Amiloidosis
			Crioglobulinemia
			Enfermedad por depósito de cadenas ligeras
			GN fibrilar o inmunotactoide

Microangiopatía trombótica	Insuficiencia renal aguda o subaguda: grado variable de hipertensión, edema y proteinuria; el sedimento urinario contiene casi siempre hematíes, pero es menos activo que el de los enfermos con síndrome nefrítico o RPGN	Microtrombos en los capilares glomerulares ± daño endotelial	Idiopática
			Asociada a infecciones gastrointestinales o medicamentos como anovulatorios, mitomicina C o ciclosporina
			Otras enfermedades: SLE, esclerodermia, toxemia, hipertensión maligna
Anomalías no inmunitarias de la membrana basal	Hematuria asintomática e insuficiencia renal variable	Síndrome de Alport: hipercelularidad mesangial con esclerosis local y fibrosis intersticial; rotura de la GBM en la ME	Síndrome de Alport, enfermedad de membrana basal fina, síndrome de uñas y rótulas, déficit de aciltransferasa de lecitincolesterol

Nota: Difusa: que afecta ≥50% de los glomérulos; focal: que afecta <50% de los glomérulos; global: que afecta ≥50% del ovillo glomerular; segmentaria: que afecta <50% del ovillo glomerular; GN, glomerulonefritis; FSGS, glomerulosclerosis local y segmentaria; HSP, púrpura de Henoch-Schönlein; SLE, lupus eritematoso generalizado; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; SBE, endocarditis bacteriana subaguda; GBM, membrana basal del glomérulo; GFR, filtración glomerular.

Nomenclatura

Los términos *glomerulonefritis* y *glomerulopatía* se utilizan casi siempre de manera indistinta para describir la lesión glomerular, aunque algunos expertos reservan el primero para designar el daño que se acompaña de inflamación manifiesta con infiltración de leucocitos, depósito de anticuerpos o activación del complemento. Las enfermedades del glomérulo se clasifican como *primarias* cuando la anatomía patológica se limita al riñón y las demás alteraciones generales son consecuencia directa de la disfunción glomerular (p. ej., edema pulmonar, hipertensión, síndrome urémico). Salvo excepciones, el término primario es sinónimo de *idiopático.* Las enfermedades glomerulares se clasifican como *secundarias* cuando forman parte de un trastorno multigeneralizado. En general, el término *agudo* indica una lesión glomerular que sobreviene en el plazo de días o semanas; *subagudo* o *rápidamente progresivo*, en cuestión de semanas o meses; y *crónico*, a lo largo de muchos meses o años. Las lesiones se clasifican como *focales* o *difusas* si afectan a una minoría (<50%) o a la mayoría (≥50%) de los glomérulos, respectivamente. Se habla de lesiones *segmentarias* o *globales* según se afecte parte o casi la totalidad del ovillo glomerular, en ese orden. El término *proliferativo* se emplea para describir un aumento en el número de células proliferativas, que puede ser proliferación verdadera de células glomerulares residentes o

hipercelularidad glomerular causada por infiltración de leucocitos.

La proliferación de las células glomerulares residentes se clasifica como *intracapilar* o *endocapilar* si se trata de las células endoteliales o mesangiales y *extracapilar* si se refiere a las células del espacio de Bowman. La *semiluna* es un cúmulo de células, con esta forma característica, en el espacio de Bowman, que se compone casi siempre de células epiteliales parietales en proliferación y macrófagos infiltrados. La glomerulonefritis con semilunas se asocia a menudo a una insuficiencia renal que avanza rápidamente en semanas o meses, de aquí que el término clínico *glomerulonefritis rápidamente progresiva* (*rapidly progressive glomerulonephritis*, RPGN) y el vocablo anatomopatológico *glomerulonefritis con semilunas* se empleen con frecuencia de manera indistinta. La descripción *membranoso* se aplica a la glomerulonefritis en la que predomina la expansión de la membrana basal del glomérulo (*glomerular basement membrane*, GBM) por los depósitos inmunitarios. El término *esclerosis* significa aumento del material extracelular no fibrilar homogéneo con el mismo aspec-to ultraestructural y la misma composición química que la GBM y la matriz mesangial. Este proceso se diferencia de la *fibrosis*, que consiste en el depósito de colágeno de tipos I y III, y más a menudo obedece a la cicatrización de las semilunas o a una inflamación tubulointersticial.

Principales entidades clinicopatológicas

En ausencia de conocimientos amplios sobre la etiología de la enfermedad, en su mayor parte las glomerulopatías se siguen clasificando y designando según sus características morfológicas (cuadro 264-1). Las *glomerulopatías inflamatorias* principales son la *glomerulonefritis proliferativa focal* (denominada *proliferativa mesangial* si las células que proliferan son fundamentalmente células del mesangio), la *glomerulonefritis proliferativa difusa* y la *glomerulonefritis con semilunas*. Normalmente, estos procesos se manifiestan por un sedimento urinario "activo" de *tipo nefrítico* caracterizado por la presencia de hematíes, cilindros eritrocíticos, leucocitos y una proteinuria *subnefrótica* <3 g/24 h. La gravedad de la insuficiencia renal varía con el grado de inflamación glomerular.

Los patrones morfológicos más importantes que afectan la barrera de filtración glomerular para las proteínas, a saber la GBM y las células del epitelio visceral, son la *glomerulopatía membranosa*, la *enfermedad de cambios mínimos* (*minimal change disease*, MCD) y la *glomerulosclerosis focal y segmentaria* (*focal and segmental glomerulosclerosis*, FSGS). Estas entidades suelen manifestarse con proteinuria dentro del *intervalo nefrótico* ≥3 g/24 h y la presencia de relativamente pocos hematíes, leucocitos o cilindros celulares. Como la proteinuria es intensa, el síndrome nefrótico se acompaña de hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipiduria y un estado trombótico. La *glomerulonefritis membranoproliferativa*, como su nombre lo indica, es una lesión híbrida que muestra signos nefríticos y nefróticos combinados.

Las *enfermedades por depósito glomerular* son un grupo de trastornos en los que se deposita una cantidad considerable de paraproteína o material fibrilar fuera de los vasos sanguíneos. Estas

enfermedades también pueden desencadenar una respuesta nefrítica o nefrótica (o una mezcla de ambas) y, por eso, sus rasgos clínicos y morfológicos se superponen con los de otras entidades ya descritas.

Las *microangiopatías trombóticas* comprenden una familia de enfermedades en las que la presentación patológica está dominada por trastornos de la coagulación o lesión de células endoteliales que da por resultado formación de trombos dentro de la microvasculatura del riñón, los cuales con frecuencia originan insuficiencia renal. → ***Véase una descripción más a fondo de esta categoría de enfermedades glomerulares en el capítulo 267.***

Aspectos determinantes mayores de lesión glomerular

Los determinantes principales de la extensión y la gravedad de la enfermedad glomerular, y en consecuencia de la presentación clínica, incluyen: 1) naturaleza de la lesión primaria y sistemas mediadores secundarios que pone en funcionamiento, 2) sitio de lesión dentro del glomérulo y 3) rapidez de inicio, extensión e intensidad de la enfermedad.

Agresión primaria

Los glomérulos son vulnerables a una serie de agresiones inflamatorias, metabólicas, hemodinámicas, tóxicas e infecciosas (cuadro 264-2). Una gran parte de las enfermedades del glomérulo humano se inician por ataque inmunitario, diabetes mellitus o hipertensión. Las diferentes agresiones pueden inducir presentaciones clinicopatológicas similares, lo que indica una enorme superposición entre las respuestas moleculares y celulares últimas. Por ejemplo, el depósito de inmunocomplejos desencadenado por la faringitis estreptocócica y la lesión glomerular independiente de anticuerpo en la poliarteritis microscópica pueden generar, cada trastorno por sí mismo, glomerulonefritis proliferativa. De manera semejante, las enfermedades metabólicas (p. ej., diabetes mellitus) y por depósito (p. ej., amiloide) pueden inducir ambas glomerulosclerosis con síndrome nefrótico.

Cuadro 264-2. Mecanismos principales de daño glomerular

Mecanismo de daño	Agresión / defecto renal	Enfermedad glomerular
Inmunitario[a]	Inmunoglobulina[b]	Glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos
	Daño mediado por células[b]	Glomerulonefritis pauciinmunitaria
	Citocinas (u otro factor soluble)	Glomerulonefritis primaria focal y segmentaria
	Activación persistente del complemento	Glomerulonefritis membranoproliferativa (tipo II)
Metabólico[a]	Hiperglucemia[b]	Nefropatía diabética

	Enfermedad de Fabry y sialidosis	Glomerulosclerosis focal y segmentaria
Hemodinámico[a]	Hipertensión generalizada[b]	Nefroesclerosis hipertensiva
	Hipertensión intraglomerular[b]	Glomerulosclerosis secundaria focal y segmentaria
Tóxico	Verotoxina derivada de *E. coli*	Microangiopatía trombótica
	Medicamentos (p. ej., NSAID)	Enfermedad de cambios mínimos
	Drogas (heroína)	Glomerulosclerosis focal y segmentaria
Depósito	Fibrillas de amiloide	Nefropatía por amiloide
Infeccioso	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	Nefropatía por VIH
	Endocarditis bacteriana subaguda	Glomerulonefritis por inmunocomplejos
Hereditario	Defecto en el gen de la cadena □5 del colágeno de tipo IV	Síndrome de Alport
	Membrana basal anormalmente fina	Enfermedad de membrana basal fina

[a] Categorías más comunes.

[b] Agresiones más frecuentes dentro de estas categorías.

Nota: NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

Sitio de la lesión

Las consecuencias de la lesión en sitios diferentes dentro del glomérulo pueden predecirse a partir de las funciones de las células dentro de su ambiente local. En el estado de salud, el endotelio renal es antiadherente para los leucocitos a la vez que antitrombótico, y conserva el diámetro de la luz mediante la descarga de óxido nítrico y prostaciclina. Las secuelas principales de la lesión en el endotelio y el aspecto subendotelial de la membrana basal glomerular (GBM) son: 1) reclutamiento de leucocitos que culmina en glomerulonefritis inflamatoria, y 2) trastorno de la hemostasia, que tiene como consecuencia microangiopatía trombótica. Es frecuente que domine uno de estos fenotipos; sin embargo, pueden ocurrir lesiones híbridas (p. ej., en la nefritis lúpica; véase más adelante). La vasoconstricción intrarrenal y la contracción de las células mesangiales pueden complicar cada fenotipo y, por este motivo, contribuir a la insuficiencia renal. La lesión localizada en la zona mesangial se manifiesta de manera característica como anormalidades asintomáticas del sedimento urinario e insuficiencia renal leve. La proteinuria domina la presentación clínica de la lesión de la zona subepitelial de la GBM y las células epiteliales viscerales. Como sucede en la lesión mesangial, a menudo la GFR está sólo levemente afectada en estos casos a menos que haya lesión tubulointersticial concomitante. La manifestación patológica clásica de la lesión de la célula epitelial parietal es la formación de semilunas, que suelen presentarse con insuficiencia renal aguda o subaguda. Las semilunas pueden constituir la presentación morfológica dominante de la

enfermedad glomerular o complicar lesiones proliferativas o membranosas.

Rapidez de inicio, intensidad y magnitud de la lesión

Para ilustrar la importancia de rapidez de inicio, magnitud e intensidad de la lesión glomerular, es muy ilustrativo comparar dos formas de glomerulonefritis por complejos inmunitarios, por ejemplo, la glomerulonefritis posinfecciosa aguda y la nefropatía por IgA. La glomerulonefritis posestreptocócica se caracteriza por depósito rápido de inmunocomplejos por toda la pared capilar glomerular, lo que a menudo provoca glomerulonefritis proliferativa difusa aguda con los signos clásicos de inflamación aguda (es decir, activación del complemento, reclutamiento de leucocitos, descarga de enzimas lisosómicas, generación de radicales libres y perturbación del tono y la permeabilidad vasculares) con insuficiencia renal aguda resultante. En contraste, la nefropatía por IgA se caracteriza por formación lenta pero sostenida de inmunocomplejos que contienen IgA, los cuales se confinan principalmente al mesangio; activación menos impresionante del complemento y otros sistemas mediadores; y estabilidad de la GFR o insuficiencia renal progresiva durante decenios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos mayores de la lesión glomerular

Los defectos hereditarios constituyen una minoría de los casos de enfermedad glomerular. La mayor parte de las enfermedades glomerulares adquiridas se desencadenan como lesiones mediadas por inmunidad, estrés metabólico o estrés mecánico.

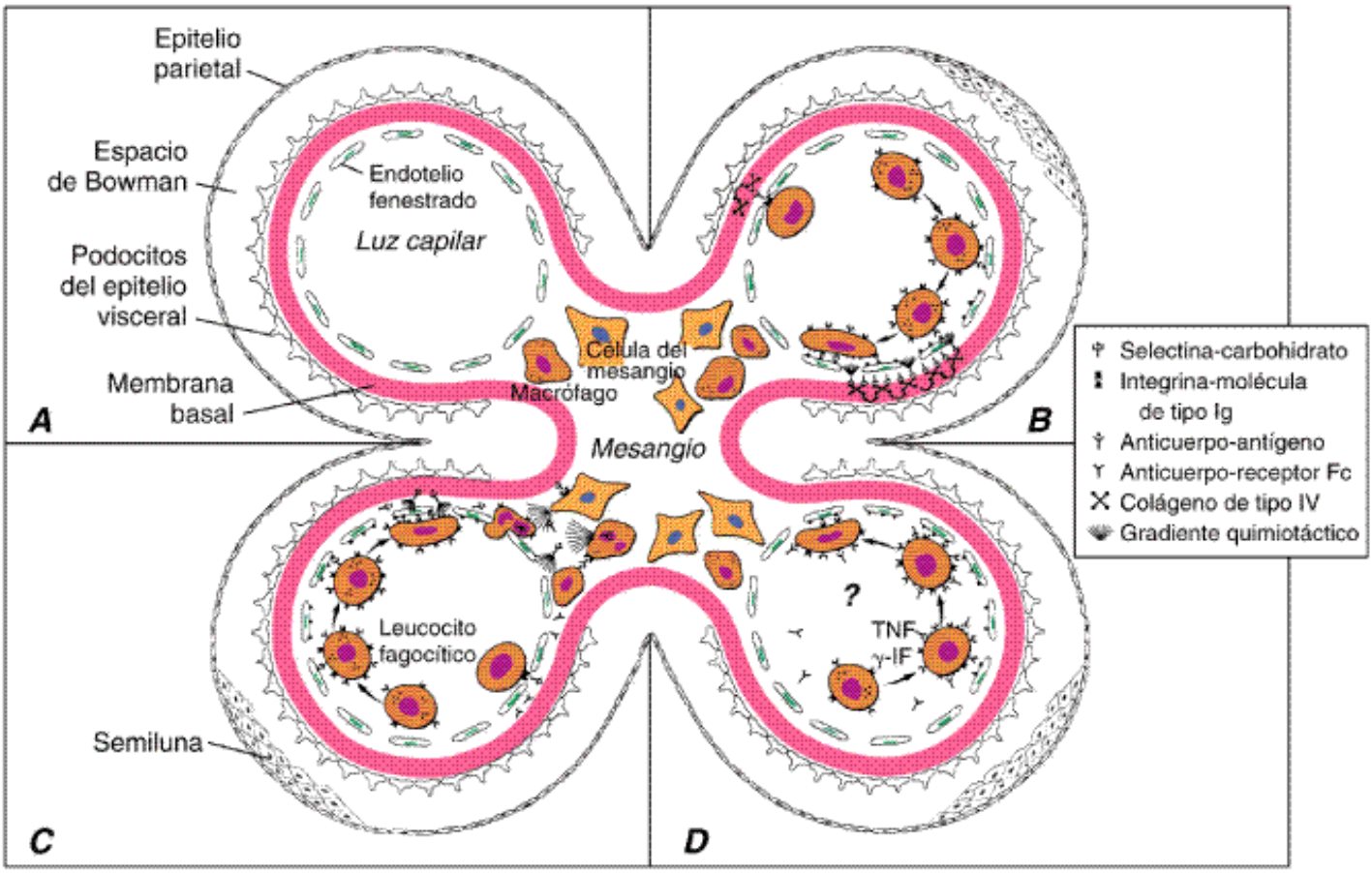
Enfermedades glomerulares hereditarias

El *síndrome de Alport* (nefritis hereditaria; véase después en este capítulo y cap. 342), la enfermedad glomerular hereditaria prototípica, suele transmitirse como rasgo dominante ligado al cromosoma X, aunque se han informado también formas autosómicas dominante y recesiva. Los pacientes afectados por la forma clásica ligada al sexo tienen una mutación en el gen COL4A5, que codifica la cadena α5 de la colágena del tipo IV y se localiza en el cromosoma X. Como resultado, la GBM es irregular con distribución longitudinal, separaciones o engrosamientos, y los pacientes desarrollan hematuria, glomerulosclerosis progresiva e insuficiencia renal. Otras enfermedades glomerulares hereditarias son *enfermedad de membrana basal delgada* (véase después en este capítulo), *síndrome de uñas y rótulas* (osteocondrodisplasia), *lipodistrofia parcial* y *deficiencia familiar de aciltransferasa de lecitincolesterol.* Se hablará de estos trastornos más adelante en este capítulo.

Lesión glomerular inmunitaria

La glomerulonefritis de causa inmunitaria representa una parte importante de las enfermedades renales adquiridas (fig. 264-1). La mayoría de los casos se asocian a depósito de anticuerpos, casi siempre autoanticuerpos, dentro del ovillo glomerular, lo que indica falta de regulación de la inmunidad humoral. Los mecanismos de la inmunidad celular también favorecen la patogenia de la glomerulonefritis mediada por anticuerpos, ya que regulan la síntesis de anticuerpos y la citotoxicidad celular dependiente de éstos (véase más adelante en este capítulo). Además, la inmunidad celular posiblemente desempeña una función primordial en la fisiopatología de la glomerulonefritis "pauciinmunitaria", que destaca por la gran inflamación del glomérulo en ausencia de depósito de inmunoglobulinas.

FIGURA 264-1.



Principales mecanismos de la lesión mediada por anticuerpos en la glomerulonefritis. *A.* Glomérulo normal. Componentes esenciales de asa capilar del glomérulo "sano". *B.* Glomerulonefritis mediada por anticuerpos antimembrana basal del glomérulo. Depósito lineal de IgG contra el antígeno de Goodpasture. Este último autoantígeno es un elemento normal del dominio no colágeno de la cadena α3 del colágeno de tipo IV, cuya estructura "en alambrada" es esencial para mantener la estructura y la función normales de la membrana basal del glomérulo. *C.* Glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos. Inmunocomplejos dispersos en la pared capilar del glomérulo, como sucede, por ejemplo, en la nefritis lúpica o en la glomerulonefritis posinfecciosa. En los mecanismos *B y C,* la quimiotaxis leucocítica es desencadenada por elementos del complemento, quimiocinas y otros mediadores de la inflamación. La adherencia de las células endoteliales a los leucocitos depende de cuatro clases principales de moléculas de adherencia: selectinas y sus distintos ligandos portadores de carbohidratos, integrinas leucocíticas así como moléculas de tipo inmunoglobulínico, como la molécula 1 de adherencia intercelular. Los leucocitos también se adhieren mediante la unión de sus receptores Fe a los dominios Fe de la inmunoglobulina. *D.* Glomerulonefritis asociada a los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA). Se ha propuesto que, en enfermedades como la granulomatosis de Wegener, los ANCA inducen la lesión del glomérulo al interactuar con los componentes granulados de los neutrófilos que han migrado a la superficie celular tras la estimulación de los neutrófilos por acción de las citocinas, como sucede durante una enfermedad vírica previa. La capacidad de reacción in vitro de los ANCA con los componentes granulados de los neutrófilos desencadena la activación de los neutrófilos y la lesión de las células endoteliales. No obstante, aún no se ha establecido definitivamente el mecanismo de la lesión glomerular in vivo, por lo cual se observa un signo de interrogación en el gráfico. Las semilunas se forman por la proliferación de células epiteliales de la pared y por la migración de complejos monocito-macrófago al glomérulo a partir de la luz del capilar glomerular y del espacio tubulointersticial. Conforme se expanden, las semilunas comprimen el ovillo capilar del glomérulo y constituyen una fuente rica en mediadores que amplían aún más la respuesta inflamatoria. TNF, factor de necrosis tumoral; γ-IF, interferón gamma.

Lesión mediada por anticuerpo humoral

En su mayor parte, las glomerulonefritis del ser humano mediadas por anticuerpos se inician por reactividad de anticuerpos circulantes con antígenos glomerulares. Los mecanismos principales de depósito de anticuerpos dentro del glomérulo son: 1) reactividad de los autoanticuerpos circulantes con autoantígenos intrínsecos que son componentes del parénquima glomerular normal, como sucede en la enfermedad contra la GBM (síndrome

de Goodpasture), 2) formación *in situ* de complejos inmunitarios dentro de los glomérulos por medio de interacción de los anticuerpos circulantes con antígenos extrínsecos que han quedado atrapados, o "sembrados", en el interior del glomérulo (como ocurre en la glomerulonefritis posinfecciosa) y 3) atrapamiento intraglomerular de complejos inmunitarios que se han formado en la circulación general, como sucede en la glomerulonefritis relacionada con crioglobulinemia. Los autoanticuerpos circulantes contra antígenos citoplásmicos de los neutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) y contra antígenos endoteliales (*antiendothelial cell antibodies*, AECA) pueden representar mecanismos adicionales de lesión glomerular mediada por anticuerpo en pacientes que carecen de inmunocomplejos discernibles en el parénquima glomerular.

Generación de anticuerpos nefritógenos

La exposición del hospedador a un antígeno extraño (p. ej., una infección previa) se ha implicado como desencadenante para la generación de autoanticuerpos nefritógenos en diversas formas de glomerulonefritis. Los antígenos extraños pueden inducir la síntesis de autoanticuerpos por diversos mecanismos. En primer lugar, un antígeno extraño cuya estructura remede la del glomérulo del hospedador puede estimular la producción de autoanticuerpos que reaccionen de forma cruzada con el antígeno glomerular intrínseco (*mimetismo molecular*). En segundo lugar, el antígeno extraño puede provocar una expresión aberrante de las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad en las células glomerulares que presentan los autoantígenos anteriormente "invisibles" a los linfocitos T, iniciando así la respuesta autoinmunitaria. En tercer lugar, el antígeno extraño puede favorecer la activación policlonal de los linfocitos B, algunos de los cuales generan anticuerpos nefritógenos. Otra posibilidad es que la tolerancia inmunitaria se derrumbe por otros mecanismos (p. ej., programados por vía genética).

En general, las células B autorreactivas son suprimidas en el timo durante el desarrollo (*deleción clonal*) o se vuelven anérgicas en los tejidos linfáticos periféricos (*anergia clonal*). Existen mecanismos similares que propician la tolerancia y provocan anergia o suprimen las células T colaboradoras autorreactivas que regulan la producción de inmunoglobulinas por las células B autorreactivas. El trastorno de cualquiera de estos mecanismos de tolerancia induce la producción de inmunoglobulinas en algunas glomerulonefritis autoinmunitarias. De hecho, se ha demostrado una deleción clonal defectuosa de los linfocitos T autorreactivos en la nefritis lúpica experimental debida a una síntesis deficitaria de Fas, un receptor de la superficie celular que controla la deleción de células T a través de la *apoptosis* (muerte celular programada) dentro del timo.

Depósito de anticuerpos nefritógenos dentro del glomérulo

(fig. 264-1) El sitio de depósito de anticuerpos dentro del glomérulo es un factor determinante de importancia crítica de la presentación clinicopatológica y depende de avidez, afinidad y cantidad del anticuerpo, tamaño, carga y sitio del antígeno, tamaño de los complejos inmunitarios, eficiencia de los mecanismos de depuración de los complejos inmunitarios y factores hemodinámicos locales. Los antígenos relativamente aniónicos son repelidos por la GBM, que tiene carga negativa, y tienden a quedar atrapados en el espacio subendotelial y el mesangio. En cambio, los antígenos relativamente catiónicos tienden a penetrar en la GBM y se depositan en su interior o en el espacio subepitelial.

El depósito agudo de anticuerpos en el espacio celular subendotelial (p. ej., glomerulonefritis posestreptocócica) o el mesangio (p. ej., púrpura de Henoch-Schönlein) desencadena de manera característica una reacción de tipo nefrítico caracterizada por reclutamiento rápido de leucocitos y plaquetas, probablemente porque los mediadores inflamatorios generados en estos sitios están colocados de manera estratégica para activar células endoteliales y hematógenas. Los productos derivados de los leucocitos, como especies reactivas de oxígeno, enzimas y citocinas lisosómicas, componentes del complemento y otros componentes tóxicos generados en el ambiente

inflamatorio local son lesivos tanto para la pared vascular glomerular como para la barrera de filtración, y atraen oleadas subsecuentes de leucocitos desde la circulación. El depósito de anticuerpos en el espacio celular subepitelial (p. ej., nefropatía membranosa) induce de manera característica una reacción de tipo nefrótico caracterizada por proteinuria sin infiltrado intenso de células inflamatorias, probablemente porque los inmunocomplejos se encuentran protegidos contra las células inflamatorias circulantes por la GBM, y porque el flujo rápido de líquido desde la sangre hacia el espacio de Bowman hace mínima la difusión retrógrada de mediadores inflamatorios hacia el endotelio y la luz vascular. En esta situación, los componentes del complemento, como el complejo de ataque a la membrana (C5b-9), parecen ser los efectores principales de la lesión glomerular.

Lesión glomerular independiente de anticuerpos celulares

Aunque la lesión mediada por células está hasta ahora menos bien definida que la lesión glomerular mediada por anticuerpos, se ha implicado también a las células T como mediadoras independientes de la lesión glomerular y como moduladoras de la producción de anticuerpos nefritógenos. Esos linfocitos pueden tener importancia particular como iniciadores de la lesión en la glomerulonefritis pauciinmunitaria. Las células T entran en interacción, por medio de su complejo receptor de la superficie celular/CD3, con antígenos presentados en el surco de la molécula MHC de las células glomerulares endoteliales, mesangiales y epiteliales residentes, proceso que es facilitado por la adherencia entre una y otra células y por moléculas coestimuladoras. Citocinas y otros mediadores descargados por los linfocitos T activados son estímulos poderosos para el reclutamiento ulterior de leucocitos, la citotoxicidad y la fibrogénesis. Los linfocitos T CD4 son reclutadores importantes de macrófagos y desencadenan la expansión clonal de células B autorreactivas; promueven también la lesión de las células glomerulares por linfocitos T CD8 citotóxicos y linfocitos citolíticos naturales y por citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Se han implicado también factores solubles derivados de las células T en la patogénesis de la proteinuria en caso de enfermedad de cambios mínimos (MCD) y de glomerulosclerosis segmentaria focal (FSGS). Aún es necesario establecer la identidad y la caracterización molecular de estos factores circulantes no inmunoglobulínicos de la permeabilidad.

Aunque los sucesos iniciadores de las formas pauciinmunitarias de la inmunidad glomerular independientes de anticuerpo no quedan muy claros en comparación con las lesiones dependientes de anticuerpo, parece haber superposición notable entre los sistemas mediadores corriente abajo que perturban la morfología y la función glomerulares. Ya se han definido las funciones patógenas clave en la enfermedad glomerular pauciinmunitaria de muchos de los sistemas mediadores descritos con anterioridad, entre ellos componentes tóxicos derivados de los leucocitos como especies reactivas de oxígeno, proteasas, citocinas, quimiocinas y otros mediadores de la inflamación derivados de células renales reclutadas y residentes.

Proliferación celular y acumulación de la matriz extracelular

Un rasgo característico de las glomerulopatías proliferativas de tipo nefrítico es el aumento del número de células glomerulares. Al principio, esta hipercelularidad obedece sobre todo a la infiltración por leucocitos del ovillo glomerular. Después, las células glomerulares residentes proliferan en respuesta a factores de crecimiento [p. ej., factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF), factor de crecimiento plaquetario (*platelet-derived growth factor*, PDGF)] liberados al medio inflamatorio local. Las células que proliferan casi siempre son mesangiales en la glomerulonefritis mesangioproliferativa, y endoteliales y mesangiales en la glomerulonefritis proliferativa difusa. Casi siempre, las células del epitelio visceral están ya muy diferenciadas y no proliferan con rapidez, ni siquiera después de sufrir daño.

Así como la glomerulonefritis aguda mediada por anticuerpos induce normalmente una glomerulonefritis

proliferativa difusa aguda y una insuficiencia renal aguda en el plazo de días o semanas (síndrome nefrítico), el daño inmunitario subagudo suele favorecer la formación de semilunas glomerulares, y la insuficiencia renal se instaura en un plazo de semanas o meses (la denominada *glomerulonefritis rápidamente progresiva*). Como se expuso anteriormente, las semilunas son proliferaciones extracapilares de las células en el espacio de Bowman, que se componen de monocitos infiltrados, células epiteliales parietales en proliferación y fibrina.

El depósito sostenido de inmunocomplejos en pequeña cuantía a lo largo de meses o años determina un incremento notable de la membrana basal o de la matriz mesangial. La acumulación leve o moderada de matriz suele manifestarse como proteinuria debido a la alteración de la barrera de filtración glomerular; sin embargo, en las formas más graves, la acumulación de la matriz determina glomerulosclerosis e insuficiencia renal crónica.

Factores determinantes de resolución, reparación y cicatrización

La inflamación del glomérulo puede remitir con la recuperación completa de la función renal o con un grado variable de cicatrización e insuficiencia renal crónica. La glomerulonefritis posestreptocócica aguda, por ejemplo, suele remitir de manera espontánea y completa en los niños, mientras que los adultos suelen quedar con una insuficiencia renal residual. El proceso de resolución exige el cese de la producción de nuevos anticuerpos y de la formación de inmunocomplejos, la eliminación de los inmunocomplejos depositados y circulantes, la inhibición del proceso de atracción de nuevas células inflamatorias, la disipación de los gradientes de los mediadores inflamatorios, el restablecimiento de la capacidad normal de adherencia y permeabilidad del endotelio, la normalización del tono vascular, y la eliminación de las células inflamatorias infiltradas, así como de las células glomerulares residentes proliferadas. Entre las posibles señales que favorecen la resolución en la inflamación glomerular que se resuelve de manera espontánea se encuentran eicosanoides derivados de la lipooxigenasa, lipoxinas y citocinas como IL-4, IL-10 e IL-13.

Por desgracia, la fase de resolución de gran parte de las glomerulopatías inflamatorias del adulto acaba con una cicatrización del glomérulo. Así ocurre, sobre todo, en la glomerulopatía con semilunas, que culmina en una insuficiencia renal terminal que precisa diálisis o trasplante. El factor del crecimiento transformador (TGF) beta, una citocina, estimula la producción de matriz extracelular en la mayoría de las células glomerulares, inhibe la síntesis de proteasas hísticas que normalmente descomponen las proteínas de la matriz, y constituye un poderoso estímulo para la formación de cicatrices inmediatamente después del daño glomerular.

Lesión glomerular no inmunitaria

Aunque muchas enfermedades glomerulares son impulsadas por sucesos inmunitarios, diversas tensiones metabólicas, hemodinámicas y tóxicas no inmunitarias pueden inducir trastornos glomerulares, ya sea de manera aislada o en combinación con otros procesos inmunitarios.

Lesión metabólica

La glomerulopatía complica diversas enfermedades hereditarias y adquiridas del metabolismo de carbohidratos y lípidos. La hiperglucemia es un suceso central en el proceso lesionante. Aún se están dilucidando los mecanismos por medio de los cuales la hiperglucemia perturba a la función renal en caso de diabetes, e incluyen: 1) interacciones de los productos terminales de la glucosilación avanzada (*advanced glycosylation end-products*, AGE) con las células renales, 2) efectos directos de la glucosa elevada sobre las células renales mediados por generación de especies reactivas de oxígeno, acumulación celular de sorbitol, activación de la cinasa de proteína C y cinasas de proteína activadas por mitógenos y 3) hipertensión glomerular desencadenada por la glucosa elevada. Algunas consecuencias funcionales importantes de estos sucesos desencadenados por la glucosa elevada son hipertrofia de las células mesangiales, aumento de la producción de matriz de estas células,

disminución del catabolismo de la matriz celular y glomeruloesclerosis.

Varios defectos enzimáticos lisosómicos hereditarios inducen glomeruloesclerosis segmentaria, tal vez porque permiten la *acumulación de metabolitos tóxicos en las nefronas.* La *enfermedad de Fabry* (deficiencia de galactosidasa alfa) y la *sialidosis* (deficiencia de hidrolasa del ácido *N*-acetilneuramínico) son las causas principales a este respecto.

Daño glomerular de causa hemodinámica

El aumento de la presión dentro del glomérulo supone una causa importante de daño glomerular en el ser humano y puede obedecer a la hipertensión arterial o a cambios locales de la hemodinámica glomerular que causan hipertensión glomerular.

Hipertensión arterial

(véase también cap. 230) El riñón dispone de mecanismos muy complejos para autorregular el flujo sanguíneo y la presión dentro del glomérulo, pero un incremento marcado o sostenido de la presión arterial puede vencer estos mecanismos compensadores y alterar la morfología y la función glomerulares. En su forma más extrema, es decir en la hipertensión maligna, la agresión hemodinámica determina necrosis fibrinoide masiva de las arteriolas aferentes y los glomérulos, microangiopatía trombótica, insuficiencia renal aguda y un sedimento urinario nefrítico. Normalmente, la hipertensión arterial crónica produce vasoconstricción y esclerosis arteriolares que, a su vez, ocasionan atrofia y esclerosis secundarias de los glomérulos y de la zona tubulointersticial. Al parecer, algunas señales moleculares acoplan el aumento de la presión intravascular a la proliferación de la capa muscular e íntima y a la esclerosis final de la pared vascular. Entre éstas se encuentran factores de crecimiento como angiotensina II, EGF, PDGF y CTGF; citocinas como TGF-β; y activación de los canales iónicos activados por estiramiento, así como genes de respuesta precoz.

Hipertensión glomerular

Como se describe más adelante, la hipertensión glomerular es también un factor clave en la patogénesis de la glomerulosclerosis progresiva y la insuficiencia renal. La hipertensión glomerular es una reacción adaptativa al incremento de la carga de trabajo en las nefronas funcionantes que quedan después de la pérdida de otras nefronas por cualquier causa, incluso la insuficiencia crónica del aloinjerto. Aunque apropiada a corto plazo, la hipertensión glomerular sostenida es un estímulo para la producción incrementada de matriz mesangial y la glomerulosclerosis. Parece tener gran importancia el que la hipertensión glomerular preceda al desarrollo de la hipertensión general en muchas formas de enfermedad glomerular, en las que es un factor independiente de riesgo de lesión glomerular.

Mecanismos diversos de lesión glomerular no inmunitaria

Además de los mecanismos inmunitarios, metabólicos y mecánicos mayores de la lesión glomerular descrita con anterioridad, pueden precipitar glomerulopatía diversos agentes infecciosos y tóxicos; entre los segundos se encuentran toxinas tanto exógenas (p. ej., fármacos) como endógenas (p. ej., depósito de fibrillas).

Vías finales comunes de la lesión en la enfermedad glomerular

Son dos los aspectos patológicos que predominan en la mayor parte de los casos de enfermedad glomerular progresiva crónica, la glomerulosclerosis segmentaria focal y la fibrosis tubulointersticial. Al aclarar los sucesos moleculares que contribuyen a esta vía final común de lesión, debe ser posible diseñar nuevos tratamientos renoprotectores. De hecho, el reconocimiento de la hipertensión glomerular como un estímulo de primera importancia para la glomerulosclerosis focal secundaria ha hecho que se recurra al empleo de inhibidores de la

enzima convertidora de angiotensina (ACE) y a bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB) como agentes protectores específicos en el ejercicio clínico.

Glomerulosclerosis segmentaria focal secundaria

La pérdida de nefronas por cualquier causa va seguida por vasodilatación compensadora de las arteriolares aferentes, aumento de la presión glomerular (*hipertensión glomerular*) y aumento de la filtración (*hiperfiltración glomerular*) en los glomérulos funcionantes que quedan. Esta reacción adaptativa es apropiada a corto plazo y conserva la GFR. Con el paso de los años, sin embargo, la hipertensión y la hiperfiltración glomerulares sostenidas inducen glomerulosclerosis focal y secundaria y, finalmente, esclerosis global, que se manifiesta desde el punto de vista clínico como proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal progresiva. Se ha implicado a la hipertensión glomerular, de manera específica, como estímulo de primera importancia para la glomerulosclerosis en esta situación clínica. El aumento del flujo sanguíneo glomerular y de la presión de ultrafiltración son datos tempranos en las nefronas restantes en la mayor parte de los modelos experimentales en los que se ha perdido la función de más de 50% de la masa de nefronas a causa de supresión quirúrgica, lesión inmunitaria o tóxica u otros mecanismos.

Se cree que la hipertensión glomerular sostenida estimula la acumulación de matriz extracelular al perturbar la función de las células epiteliales y mesangiales viscerales, ya sea de manera directa o al incrementar el flujo de macromoléculas circulantes a través la pared capilar glomerular. Como en la mayor parte de las formas de glomerulosclerosis, el TGF-β podría ser un regulador importante de la acumulación de matriz en las nefronas restantes. Otros moduladores potenciales de este proceso son angiotensina II, PDGF, CTGF y endotelinas. Las maniobras que reducen la presión intraglomerular, como la dieta baja en proteínas y el tratamiento con inhibidores de la ACE o ARB, aminoran el desarrollo de glomerulosclerosis e insuficiencia renal. Hipertrofia glomerular, microtrombos intracapilares, macrófagos reclutados e hiperlipidemia son otros estímulos potenciales para la producción de glomerulosclerosis. De hecho, la hipertensión y la hipertrofia capilares glomerulares parecen ser factores de riesgo independientes que podrían actuar de manera sinérgica para producir insuficiencia renal progresiva. Es intrigante que la angiotensina II puede desencadenar la producción de TGF-β, y que la participación de los receptores de angiotensina II pueda desencadenar la activación de vías de señalización del receptor del factor del crecimiento (lo que se ha llamado *transactivación del receptor*) en las nefronas restantes, lo que sugiere que los inhibidores de la ACE y los ARB pueden ser renoprotectores por sus efectos complementarios sobre la hemodinámica y la producción de matriz glomerulares.

Inflamación tubulointersticial y fibrosis corriente abajo desde la lesión glomerular

La glomerulonefritis moderada a grave suele acompañarse de un grado variable de inflamación y retracción cicatrizal tubulointersticial además de la lesión glomerular. De hecho, la gravedad de la lesión tubulointersticial suele correlacionarse estrechamente con el trastorno de la función renal a largo plazo. No está clara la patogénesis de la inflamación tubulointersticial en estos casos. Algunos mecanismos potenciales son: 1) afección primaria tanto de los glomérulos como del tubulointersticio en enfermedad autoinmunitaria, 2) inducción de inflamación tubulointersticial por mediadores generados por los glomérulos enfermos que, una vez producidos, se difunden hacia el intersticio tubular por la sangre, el líquido tubular o el espacio intersticial, 3) lesión de las células tubulares epiteliales por exceso de proteínas filtradas (hipótesis de la "sobrecarga de proteínas") y 4) isquemia hacia regiones del tubulointersticio corriente abajo hasta zonas de inflamación glomerular intensa o glomerulosclerosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome nefrítico agudo y glomerulonefritis rápidamente progresiva

Manifestaciones clínicas y correlaciones clinicopatológicas

El *síndrome nefrítico agudo* es la correlación clínica de la inflamación glomerular aguda que, en su forma más grave, se caracteriza por el inicio brusco (en días o semanas) de insuficiencia renal aguda y oliguria (400 ml de orina al día). El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular (GFR) disminuyen como consecuencia de la obstrucción de la luz capilar del glomérulo por las células inflamatorias infiltradas y la proliferación de las células glomerulares nativas. El flujo sanguíneo renal y la GFR se ven aún más reducidos por la vasoconstricción intrarrenal y la contracción de las células del mesangio debidas al desequilibrio local entre las sustancias vasoconstrictoras (p.ej. leucotrienos, factor activador plaquetario, tromboxanos, endotelinas) y las vasodilatadoras (p. ej., óxido nítrico, prostaciclinas) del interior de la microcirculación renal. Ocurren expansión del volumen extracelular, edema e hipertensión a causa de las alteraciones de la GFR y la mayor reabsorción de sal y agua en los túbulos. El análisis de orina refleja el daño en la pared de los capilares glomerulares y habitualmente muestra cilindros eritrocíticos, hematíes con alteraciones morfológicas, leucocitos y una proteinuria subnefrótica <3.0 g en 24 h ("sedimento urinario nefrítico"). La *hematuria* suele ser macroscópica.

La correlación anatomopatológica clásica del síndrome nefrítico es la *glomerulonefritis proliferativa*. La proliferación de las células glomerulares se debe, en principio, a la infiltración del ovillo glomerular por neutrófilos y monocitos y, posteriormente, a la proliferación de las células endoteliales y mesangiales nativas del glomérulo (proliferación endocapilar). El síndrome nefrótico se asocia, en su variante más grave, a una inflamación aguda de gran parte de los glomérulos, es decir, a una *glomerulonefritis proliferativa difusa aguda*. Si la intensidad es menor y están afectados menos de la mitad de los glomérulos, se produce una *glomerulonefritis proliferativa focal*. En las formas más leves del daño nefrítico, la proliferación celular queda confinada al mesangio, es decir, tiene lugar una *glomerulonefritis mesangioproliferativa*.

La *RPGN* es el correlato clínico de la inflamación glomerular *subaguda*. Estos enfermos experimentan insuficiencia renal en el curso de semanas o meses, junto con sedimento urinario nefrítico, proteinuria subnefrótica y oliguria, hipervolemia, edema e hipertensión en grado variable. La correlación anatomopatológica clásica de la RPGN es la formación de semilunas en la mayoría de los glomérulos (*glomerulonefritis con semilunas*). En la práctica, el término clínico *glomerulonefritis rápidamente progresiva* y el anatomopatológico *glomerulonefritis con semilunas* suelen utilizarse de manera indistinta. Además de la glomerulonefritis clásica con semilunas, en la cual las semilunas dominan la anatomopatología glomerular, éstas pueden también asociarse a la glomerulonefritis proliferativa o incluso constituir una complicación de la glomerulopatía membranosa u otras formas menos agresivas de inflamación glomerular.

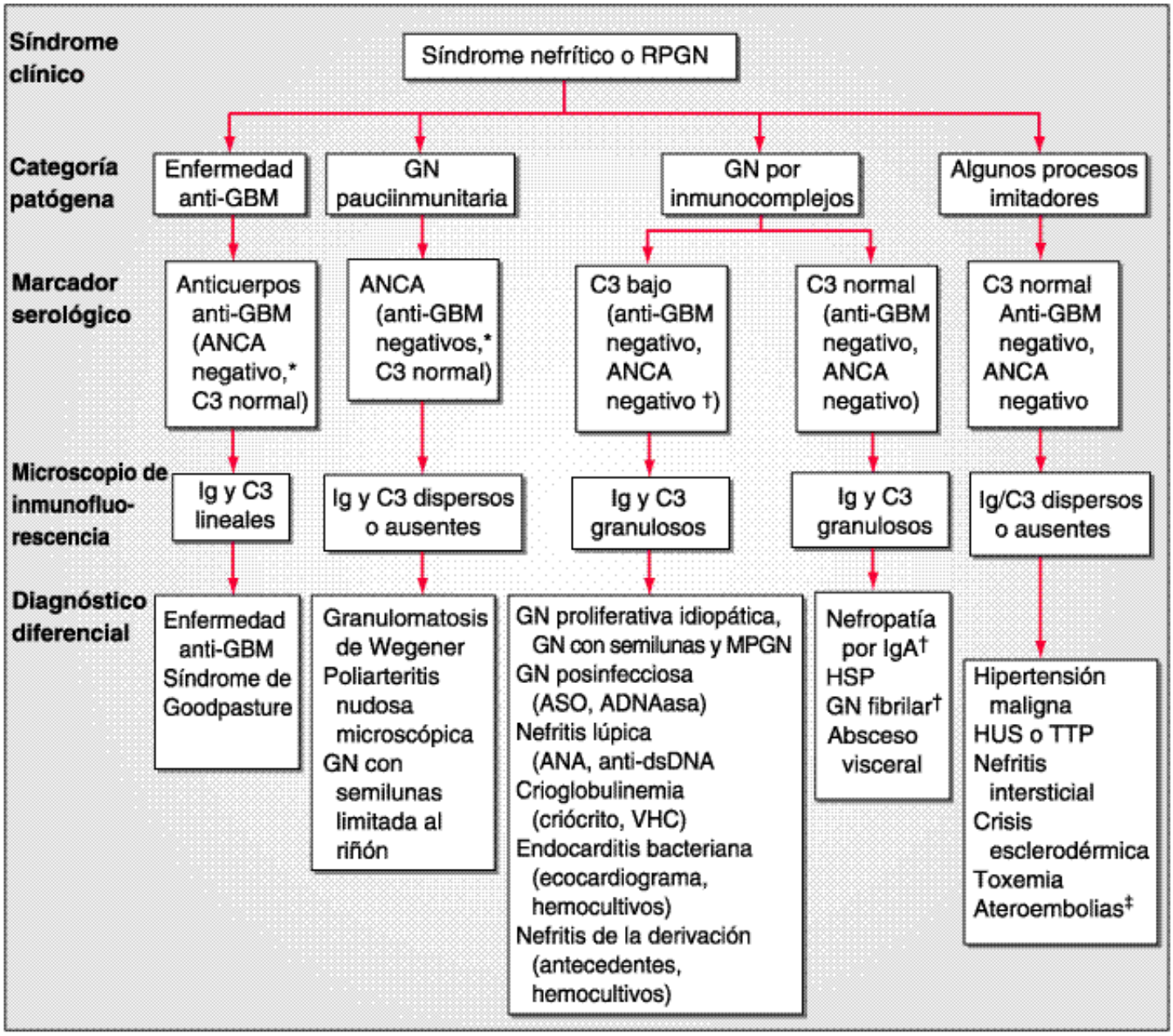
El síndrome nefrítico agudo y la RPGN forman parte de una gama de presentaciones de las glomerulonefritis proliferativas de causa inmunitaria. En los estudios de modelos experimentales se apunta la posibilidad de que el síndrome nefrótico y la glomerulonefritis proliferativa difusa representen una respuesta inmunitaria aguda a

una sobrecarga brusca y masiva de antígenos, mientras que la RPGN y la glomerulonefritis con semilunas suponen una respuesta inmunitaria de carácter más subagudo a una carga antigénica menor en personas previamente sensibilizadas. En el otro extremo del espectro, el daño inmunitario crónico de bajo grado se asocia a insuficiencia renal lentamente progresiva o hematuria asintomática junto con glomerulonefritis proliferativa focal o mesangioproliferativa. Estas formas más leves de glomerulonefritis de causa inmunitaria se exponen más adelante en este capítulo.

Etiología y diagnóstico diferencial

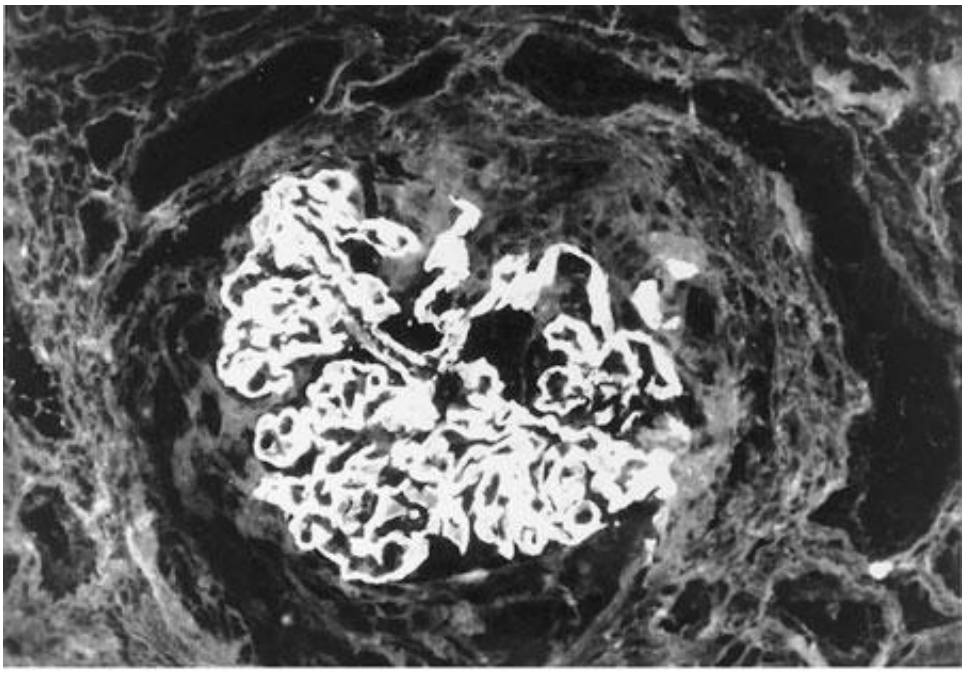
El síndrome nefrítico agudo y la RPGN pueden deberse a glomerulopatía *primaria* limitada al riñón o *secundaria* a procesos generales. La figura 264-2 destaca los rasgos histopatológicos y serológicos que ayudan a separar las causas principales del síndrome nefrítico y la RPGN. Como norma, el diagnóstico rápido y el tratamiento inmediato resultan determinantes para evitar una insuficiencia renal irreversible. La biopsia renal sigue siendo el método de elección para establecer el diagnóstico. La *microscopia de inmunofluorescencia* resulta muy útil para identificar tres grandes patrones de depósito de las inmunoglobulinas, que definen tres grandes categorías diagnósticas: 1) depósitos *granulosos* diseminados de inmunoglobulina, que son un aspecto de primera importancia de la *glomerulonefritis por inmunocomplejos*; 2) depósito *lineal* más discreto de inmunoglobulina a lo largo de la GBM, que es un aspecto característico de la *enfermedad anti-GBM*, y 3) escasez o ausencia de inmunoglobulina, la llamada *glomerulonefritis pauciinmunitaria* (figs. 264-1 y 264-3). La mayoría de los enfermos (≥70%) con síndrome nefrítico agudo florido presentan glomerulonefritis por inmunocomplejos. La glomerulonefritis pauciinmunitaria es más rara en estos casos (<30%) y la enfermedad anti-GBM lo es todavía más (<1%). Entre los enfermos con RPGN, la glomerulonefritis por inmunocomplejos y la glomerulonefritis pauciinmunitaria tienen prevalencia similar (casi 45% cada una), mientras que la enfermedad anti-GBM representa tan sólo una pequeña proporción de los casos (<10%).

FIGURA 264-2.

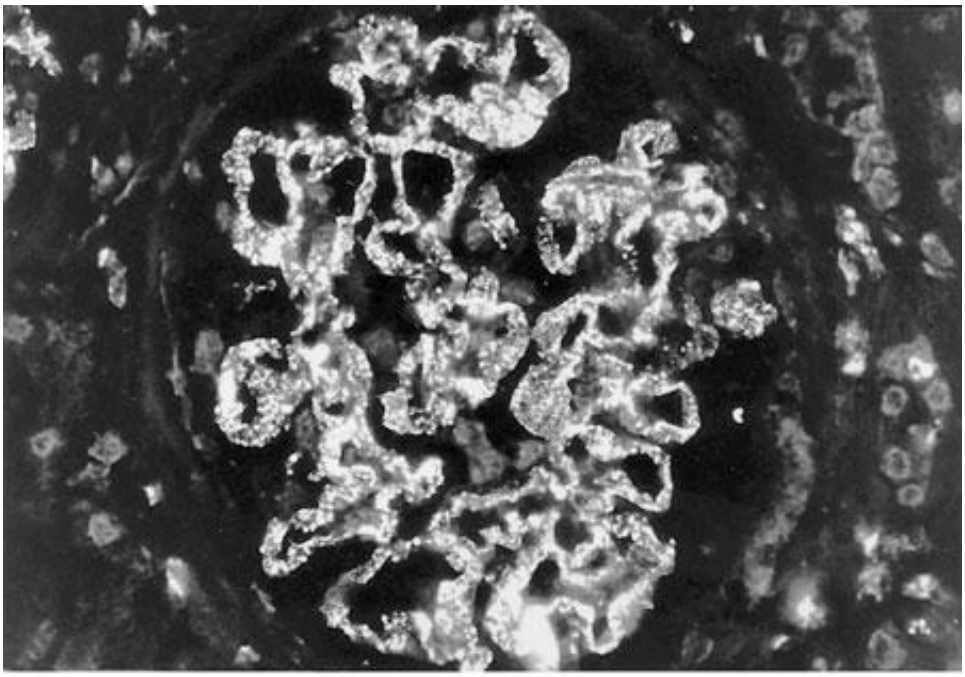


Diagnóstico diferencial del síndrome nefrítico y de la glomerulonefritis rápidamente progresiva. Abreviaturas: GN, glomerulonefritis; RPGN, glomerulonefritis rápidamente progresiva; MPGN, glomerulonefritis membranoproliferativa; GBM, membrana basal del glomérulo; ANCA, anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos; Ig, inmunoglobulinas; C3, tercer componente del complemento; ASO, título de anticuerpos contra estreptolisina O; ADNAsa, título de anticuerpos contra desoxirribonucleasa; ANA, anticuerpos antinucleares; anti-dsDNA, anticuerpos contra DNA bicatenario; VHC, virus de la hepatitis C; HSP, púrpura de Henoch-Schönlein; HUS, síndrome hemolítico-urémico; TTP, púrpura trombótica trombocitopénica. *Alrededor de 20% de los pacientes con enfermedad anti-GBM tiene ANCA, lo que seguramente indica un pronóstico más favorable. El síndrome nefrítico y la RPGN constituyen presentaciones poco habituales de la nefropatía por IgA y de la GN fibrilar. ‡ La enfermedad renal ateroembólica puede causar hipocomplementemia transitoria.

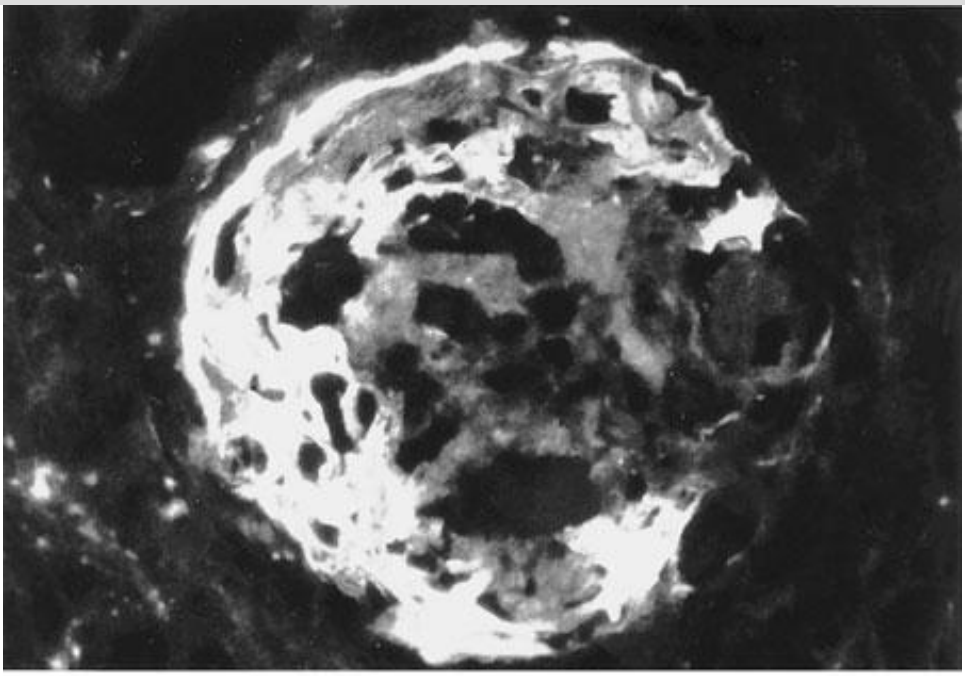
FIGURA 264-3.



A



B



C

Observaciones típicas al microscopio de inmunofluorescencia en muestras de biopsia renal de pacientes con enfermedad por anticuerpos contra la membrana basal del glomérulo, glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos y glomerulonefritis pauciinmunitaria. Las muestras superior y central se tiñeron con inmunoglobulinas y presentan el patrón lineal "acordonado" clásico de la enfermedad anti-GBM (*A*) y el patrón granuloso de la glomerulonefritis por inmunocomplejos (*B*). La inmunoglobulina se encuentra dispersa o ausente en los enfermos con glomerulonefritis pauciinmunitaria (no se muestra en la figura); sin embargo, se detecta fibrina abundante en las semilunas (*C*). (Micrografías cortesía del *Dr. Helmut Rennke.*)

Tres *marcadores serológicos* a menudo predicen lo que se descubrirá en la microscopia de inmunofluorescencia del síndrome nefrítico y la RPGN, y a veces evitan la biopsia renal en los casos típicos. Éstos son el valor sérico de C3 y los títulos de los anticuerpos anti-GBM y anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA). Como se expuso en secciones previas, el riñón es objeto de ataque inmunitario en la glomerulonefritis por inmunocomplejos; gran parte de los casos se inicia por la formación *in situ* de inmunocomplejos o, más raramente, por el atrapamiento glomerular de inmunocomplejos circulantes. Estos pacientes experimentan de manera característica hipocomplementemia (C3 bajo en 90%) y serología anti-GBM y ANCA negativa, con la excepción de primera importancia de la nefropatía por IgA en la púrpura de Henoch-Schönlein, en la cual las concentraciones de complemento son típicamente normales. El glomérulo es la diana directa del ataque inmunitario en la enfermedad anti-GBM, y la inflamación glomerular se inicia por la acción de un anticuerpo dirigido contra un autoantígeno de 28 kDa situado en la cadena a3 de la colágena de tipo IV. Entre 90 y 95% de los pacientes con enfermedad anti-GBM tienen autoanticuerpos anti-GBM circulantes detectables por inmunoanálisis; sus concentraciones séricas de complemento son típicamente normales, y no suelen encontrarse ANCA en ellos. Aún está definiéndose la patogénesis de la glomerulonefritis pauciinmunitaria; sin embargo, la mayoría de los pacientes poseen ANCA circulantes. Las concentraciones séricas de complemento son normales de manera característica, y los títulos de anticuerpo anti-GBM suelen ser negativos en la enfermedad renal relacionada con ANCA. No debe olvidarse, sin embargo, que puede haber cierta sobreposición serológica, caso en el que hasta 20% de los pacientes con glomerulonefritis por inmunocomplejos o anticuerpos anti-GBM tienen también por lo menos concentraciones bajas circulantes de ANCA.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana
a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome nefrítico y glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN) por inmunocomplejos

El síndrome nefrítico inducido por glomerulonefritis a causa de inmunocomplejos puede: 1) ser idiopático, 2) representar una reacción a un estímulo antigénico conocido (p. ej., glomerulonefritis desencadenada por endocarditis bacteriana o infección estreptocócica, o infección por virus de las hepatitis B o C en caso de glomerulonefritis crioglobulinémica), o bien 3) formar parte de un trastorno multigeneralizado por complejos inmunitarios (p. ej., nefritis lúpica, púrpura de Henoch-Schönlein; cuadro 264-1 y figs. 264-1, 264-2, y 264-3).

Glomerulonefritis relacionada con infección, incluida la asociada a infección estreptocócica y endocarditis infecciosa

Diversas infecciones pueden precipitar glomerulonefritis por complejos inmunitarios. La lesión clinicopatológica más frecuente en estos casos es la glomerulonefritis proliferativa difusa aguda que se manifiesta como síndrome nefrítico agudo; sin embargo, dependiendo de la rapidez de inicio y el sitio y la magnitud de la formación de inmunocomplejos, la formación de complejos inmunitarios relacionada con infección puede desencadenar glomerulopatía mesangioproliferativa, proliferativa focal, membranoproliferativa o membranosa.

La *glomerulonefritis posestreptocócica* es la *glomerulonefritis* prototípica, y una causa principal de síndrome nefrítico agudo. La mayoría de los casos son esporádicos, pero la enfermedad puede presentarse en forma epidémica. En promedio, la glomerulonefritis se desarrolla a los 10 días de una faringitis o a las dos semanas de una infección cutánea (impétigo) por una cepa nefritógena del estreptococo β-hemolítico del grupo A. Las cepas nefríticas conocidas son los tipos M 1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57 y 60. La inmunidad contra estas cepas es específica de tipo y duradera; por eso, las infecciones y las nefritis repetidas son infrecuentes. La glomerulonefritis posestreptocócica epidémica afecta casi siempre a niños de dos a seis años que padecen faringitis en los meses de invierno. Parece que la frecuencia de esta entidad está disminuyendo, sin duda por el uso extendido e inmediato de los antibióticos. La glomerulonefritis posestreptocócica que se asocia a una infección cutánea suele ocurrir en circunstancias de higiene personal deficiente o sobreinfección estreptocócica de otra lesión de la piel.

La presentación clínica clásica de la glomerulonefritis posestreptocócica es el síndrome nefrítico florido con insuficiencia renal aguda oligúrica; sin embargo, la mayoría de los enfermos tienen un

proceso más leve. De hecho, el número de casos subclínicos excede en cuatro a 10 veces el de los casos clínicos durante las epidemias. Los pacientes con lesión manifiesta padecen macrohematuria (orina roja o "humeante"), cefalea y síntomas generales como anorexia, náuseas, vómitos y malestar general. La tumefacción de la cápsula renal puede provocar dolor en la fosa renal o en la espalda. En la exploración física se aprecian hipervolemia, edema e hipertensión. El sedimento urinario es nefrítico, con hematíes dismórficos, cilindros eritrocíticos, leucocitos, algunos cilindros leucocíticos y proteinuria subnefrótica. Menos de 5% de los enfermos padecen proteinuria de carácter nefrótico. Esta última sólo se manifiesta cuando desaparece la nefritis aguda y se restablecen el flujo sanguíneo renal y la GFR. La fiebre reumática asociada es muy rara.

La creatinina sérica suele estar ligeramente elevada en el momento inicial. Los valores séricos de C3 y CH_{50} disminuyen en las primeras dos semanas en aproximadamente 90% de los casos. Las cifras de C4 son casi siempre normales, lo que indica activación de la vía alternativa del complemento. El complemento suele normalizarse en seis a ocho semanas. La disminución persistente del complemento pasado este período sugiere otra causa, como la presencia de un factor nefrítico C3 (véase "Glomerulonefritis membranoproliferativa", después en este capítulo). La mayoría de los enfermos (>75%) presentan hipergammaglobulinemia transitoria y crioglobulinemia mixta. El antecedente de infección estreptocócica puede ser evidente o haber desaparecido de manera espontánea o tras la antibioticoterapia. La mayoría de los enfermos (>90%) tienen anticuerpos circulantes dirigidos contra las exoenzimas estreptocócicas, como antiestreptolisina O (ASO), anticuerpos antidesoxirribonucleasa B (anti-DNAsa B), antiestreptocinasa (ASKasa), antidinucleotidasa de nicotina y adenina (anti-NADasa) y antihialuronidasa (AHasa).

La glomerulonefritis posestreptocócica aguda suele diagnosticarse con base en el cuadro clínico y la serología, sin necesidad de biopsia renal, sobre todo en niños con los antecedentes típicos. La lesión característica que se observa al microscopio óptico es una glomerulonefritis proliferativa difusa. Las semilunas son infrecuentes y la afección extraglomerular suele ser leve. Al microscopio de inmunofluorescencia se observan depósitos granulosos difusos de IgG y C3 que dan el aspecto de "cielo estrellado" (figs. 264-1 y 264-3). La lesión característica en la microscopia electrónica es la presencia de grandes depósitos inmunitarios electrodensos en las zonas subendotelial, subepitelial y mesangial.

Además de la glomerulonefritis posestreptocócica, el síndrome nefrítico y la RPGN pueden complicar la glomerulonefritis por inmunocomplejos secundaria a otras infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias. La glomerulonefritis proliferativa difusa por inmunocomplejos representa una complicación sobradamente conocida de la *endocarditis bacteriana subaguda* y aguda y suele acompañarse de hipocomplementemia. La lesión glomerular habitualmente desaparece cuando se erradica la infección cardíaca.

Tratamiento

El tratamiento de la glomerulonefritis posestreptocócica se basa en erradicar la infección

estreptocócica con antibióticos y suministrar tratamiento de sostén hasta que desaparezca la inflamación glomerular de manera espontánea. Estos enfermos suelen mantener reposo en cama durante la fase inflamatoria aguda. Diuréticos y antihipertensivos ayudan a controlar el volumen extracelular y la presión arterial. Casi nunca se precisa diálisis para controlar la hipervolemia o el síndrome urémico. La glomerulonefritis posestreptocócica tiene un pronóstico excelente y rara vez produce enfermedad renal de etapa terminal (*end-stage renal disease*, ESRD). Aunque la resolución espontánea de la lesión glomerular y del síndrome nefrítico es la norma en los niños en plazo de seis a ocho semanas, más de 20% de los adultos pueden experimentar algún grado de proteinuria persistente, trastorno de la GFR o ambas cosas un año después de su presentación al médico. Como sucede con la glomerulonefritis posestreptocócica, el tratamiento de la causada por complejos inmunitarios que se acompaña de endocarditis bacteriana y otras formas de infección es de sostén hasta que se ha eliminado el proceso infeccioso causante.

Lupus eritematoso generalizado (SLE) (nefritis lúpica)

(véase también cap. 300) La lesión renal se manifiesta en clínica en 40 a 85% de los enfermos con SLE y varía desde anomalías aisladas del sedimento urinario hasta síndrome nefrítico o nefrótico floridos o insuficiencia renal crónica. La mayor parte de las lesiones glomerulares comienzan por la formación de inmunocomplejos dentro de la pared del capilar glomerular; sin embargo, la causa fundamental de la disfunción renal en un pequeño subgrupo de enfermos con el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos es microangiopatía trombótica. La biopsia renal ha resultado muy útil para detectar los diferentes patrones de glomerulonefritis por inmunocomplejos en el SLE, que son diversos, se asocian a pronósticos distintos y no siempre se corresponden con los datos clínicos. De hecho, la nefritis lúpica clínicamente asintomática es muy bien conocida; el análisis de orina es casi siempre normal, pero la biopsia renal muestra daños en grado variable.

Los pacientes con nefritis lúpica activa tienen una serie de anormalidades serológicas. Hay hipocomplementemia en 70 a 90% de ellos, y es más sobresaliente en caso de glomerulonefritis proliferativa difusa. Suelen identificarse en ellos anticuerpos antinucleares (ANA) (95 a 99%), aunque éstos no son específicos del SLE. Los títulos de ANA tienden a disminuir con el tratamiento, y quizá dejen de detectarse durante las remisiones. Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena (dsDNA) son muy específicos del SLE, y los cambios en sus títulos se correlacionan con la actividad de la nefritis lúpica.

Quienes experimentan el síndrome de anticuerpo antifosfolípido relacionado con lupus pueden desarrollar trastorno renal de grado variable causado por microangiopatía trombótica. Este último afecta de manera típica arterias interlobulares, arteriolas y capilares glomerulares, y se caracteriza por microtrombos intravasculares y tumefacción de las células endoteliales. Se han descrito en este síndrome concentraciones disminuidas de activador del plasminógeno hístico y aumentadas de antiplasmina α_2, agentes ambos que tienden a promover la trombosis.

Tratamiento

El tratamiento de la nefritis lúpica es bastante polémico y depende en gran medida de la clase del daño y la actividad de la enfermedad. Existe muy poca relación entre las manifestaciones clínicas (datos del análisis de orina, creatinina sérica) y la clase histológica; por eso, los datos de la biopsia renal constituyen una importante guía para el tratamiento. Éste no está indicado en la nefritis lúpica de clase I ni en gran parte de los casos de clase II, ya que estos patrones histológicos conllevan un pronóstico excelente (supervivencia a cinco años de 100 y 90%, respectivamente). En cambio, las manifestaciones extrarrenales pueden exigir tratamiento con glucocorticoides, salicilatos o antipalúdicos. Las bases del tratamiento de la nefritis proliferativa son glucocorticoides y ciclofosfamida. En general, los glucocorticoides en dosis altas, en bolo intravenoso (tratamiento pulsátil), controlan rápidamente la inflamación glomerular aguda. La ciclofosfamida y la azatioprina constituyen medidas coadyuvantes muy útiles del tratamiento esteroideo y se asocian a una mejor conservación a largo plazo de la función renal que los esteroides en monoterapia. La ciclofosfamida en pulsos intravenosos tiene la misma eficacia que la oral y al parecer es menos tóxica. Debe administrarse un régimen inicial con bolos intravenosos mensuales de ciclofosfamida durante seis meses. El tratamiento posterior depende de la actividad del proceso y casi siempre consiste en una dosis, administrada cada tres a seis meses, hasta completar un total de 12 a 18 meses.

La dosis inicial de ciclofosfamida asciende a 0.5 g/m^2 y se aumenta progresivamente hasta un máximo de 1 g/m^2, salvo que el enfermo experimente leucopenia u otros efectos secundarios. Los esteroides se administran casi siempre de manera simultánea, a razón de 1 mg/kg/día, y la dosis se reduce gradualmente en el primer semestre hasta un régimen de mantenimiento con 5 a 10 mg/día mientras dure la administración de ciclofosfamida. Este fármaco puede interrumpirse después de seis meses, tras lo cual se sustituye por azatioprina o micofenolato en tanto se haya logrado la remisión parcial o completa. Se han obtenido con este régimen tasas de supervivencia del riñón a cinco años de 60 a 90%. Se ha empleado también mofetil de micofenolato como opción terapéutica en pacientes resistentes a la ciclofosfamida. Un gran estudio prospectivo de distribución al azar indicó que la plasmaféresis no ofrece beneficio adicional alguno a los pacientes que experimentan nefritis lúpica proliferativa grave.

El tratamiento de la nefritis lúpica membranosa está menos bien definido (véase "Síndrome nefrótico", más adelante). Como sucede en la glomerulopatía membranosa idiopática, en la nefritis lúpica membranosa la incidencia de remisión espontánea se aproxima a 50%, y la evolución de la enfermedad suele ser larvada; la supervivencia renal a los cinco años es de 70 a 90%. Algunos expertos recomiendan los esteroides en el momento de establecerse el diagnóstico, y otros los reservan para los casos con insuficiencia renal progresiva o síndrome nefrótico grave. Los parámetros más útiles para controlar la respuesta al tratamiento y predecir las recidivas son actividad del sedimento urinario, proteinuria, filtrado glomerular, valores séricos de complemento y títulos anti-dsDNA. Como sucede en otras enfermedades proteinúricas, suelen prescribirse como fármacos adjuntos inhibidores de la ACE o ARB. A pesar de que se aplique un tratamiento inmunodepresor máximo, alrededor de 20% de los enfermos con nefritis lúpica agresiva terminan

sufriendo una enfermedad renal de etapa terminal (ESRD) que precisa diálisis. El SLE tiende a mitigarse conforme avanza la uremia; es raro que los enfermos sufran nuevos brotes una vez iniciada la diálisis. La recidiva de la nefritis y los brotes generalizados son muy poco comunes después del trasplante renal, y las tasas de supervivencia del aloinjerto se parecen a las de los pacientes con otras causas de enfermedad renal terminal.

En pacientes con microangiopatía trombótica causada por el síndrome de anticuerpo antifosfolípido relacionado con el lupus, para reducir la incidencia de trombosis recurrentes puede ser beneficiosa la anticoagulación con conservación de una tasa internacional normalizada (INR) en 3.0. Se han publicado informes de estudios sin testigos en que la plasmaféresis ha sido útil en caso de insuficiencia renal aguda secundaria a microangiopatía trombótica.

Glomerulopatía por crioglobulinemia

(véase también cap. 306) La afección renal es más frecuente en las crioglobulinemias mixtas (de los tipos II y III), que predominan en las mujeres y suelen iniciarse en el sexto decenio de la vida. En la mayoría de los casos el problema se manifiesta con una combinación variable de vasculitis leucocitoclástica, ulceraciones cutáneas, artralgias, fatiga y fenómeno de Raynaud. La enfermedad renal es una complicación en 50% de los pacientes, y suele desarrollarse después de 12 a 24 meses. Las manifestaciones clínicas típicas son proteinuria dentro de límites nefróticos, hematuria microscópica e hipertensión. Ocurren síndrome nefrótico agudo en 20 a 30% de los casos de enfermedad renal, e insuficiencia renal aguda oligúrica en cerca de 5% de los restantes.

Están disminuidas las concentraciones de C3, C4 y CH50 circulantes en alrededor de 80% de quienes sufren afección renal, y en ocasiones se identifican ANA transitorios (patrón en manchas). Se ha aislado el RNA del virus de la hepatitis C (HCV) del suero de individuos que experimentaban crioglobulinemia mixta esencial (*essential mixed cryoglobulinemia*, EMC).

Tratamiento

De manera tradicional los glucocorticoides (con ciclofosfamida o sin ella) y la plasmaféresis eran las modalidades terapéuticas esenciales para la EMC, y los resultados eran adversos. Al reconocerse que la infección por CMV desencadena muchos casos, se ha empleado con buenos resultados el interferón alfa para controlar la multiplicación vírica y estabilizar el funcionamiento del riñón en la mayoría de los pacientes positivos para el HCV. Por desgracia, son frecuentes las recaídas cuando se interrumpe la administración de interferón alfa, lo que constituye un problema de primer orden dado el coste de este agente. En general, la supervivencia del paciente y el riñón trasplantado son adecuados en caso de EMC, y están vivos 75% de estos sujetos a los 10 años.

Nefropatía por IgA y púrpura de Henoch-Schönlein

La nefropatía por IgA (enfermedad de Berger) es una forma renal limitada de glomerulonefritis que se caracteriza por depósitos inmunitarios que contienen IgA en el mesangio glomerular (véase después en este capítulo). La púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 306) es una enfermedad general caracterizada por erupción petequial de las extremidades, artropatía, dolor abdominal y

glomerulonefritis. Como la lesión glomerular es idéntica a la observada en caso de nefropatía por IgA, la nefritis de Henoch-Schönlein y la nefropatía por IgA pueden ser parte de un espectro de manifestaciones de una sola enfermedad. Se encuentra nefritis en 80% de los pacientes, que se manifiesta como sedimento urinario nefrítico y proteinuria moderada. Son poco frecuentes en ellos hematuria macroscópica y proteinuria dentro de límites nefróticos. Las observaciones al microscopio óptico pueden variar entre proliferación y expansión mesangiales leves con semilunas glomerulares. El aspecto indispensable para establecer el diagnóstico es la presencia de depósito mesangial de IgA en las imágenes de microscopia inmunofluorescente. Se identifican además IgG y C3. La microscopia electrónica revela depósitos inmunitarios mesangiales. Puede haber también inmunocomplejos en la periferia de la pared capilar glomerular y las zonas paramesangiales. La biopsia de la piel afectada revela depósito dérmico de IgA con vasculitis leucocitoclástica. Se observa también depósito de IgA en zonas de piel no afectada.

Tratamiento

Como no hay tratamiento de eficacia comprobada para la nefritis de Henoch-Schönlein, las medidas terapéuticas son sólo de sostén. Con frecuencia se hace el intento con esteroides, agentes citotóxicos o ambos en quienes sufren enfermedad grave, pero sin pruebas científicas sólidas a favor de su aplicación. La enfermedad experimenta de manera característica exacerbaciones y remisiones clínicas durante el primer año, y acto seguido entra en remisión prolongada. El pronóstico suele ser excelente; ocurren insuficiencia renal crónica e hipertensión en menos de 10% de los casos. Más adelante se hablará del tratamiento de la nefropatía por IgA.

Síndrome nefrítico y RPGN por enfermedad antimembrana basal del glomérulo (síndrome de Goodpasture)

La enfermedad anti-GBM es un proceso autoinmunitario en el que los autoanticuerpos se dirigen contra el colágeno de tipo IV e inducen RPGN y glomerulonefritis con semilunas (figs. 264-1, 264-2, y 264-3). El síndrome nefrítico agudo es infrecuente. Entre 50 y 70% de los enfermos sufren hemorragia pulmonar; el complejo clínico de nefritis anti-GBM y hemorragia pulmonar se conoce como *síndrome de Goodpasture.* Los enfermos con este síndrome son casi siempre varones jóvenes (cinco a 40 años; relación entre el sexo masculino y femenino de 6:1). En cambio, cuando la enfermedad se manifiesta en el sexto decenio de la vida (segundo pico) casi nunca hay hemorragia pulmonar y la distribución por sexos es casi idéntica. El antígeno atacado es un componente del dominio no colágeno (NCI) de la cadena □3 del colágeno de tipo IV; esa cadena se expresa de manera preferente en la membrana basal del glomérulo y el alvéolo pulmonar.

La enfermedad anti-GBM suele presentarse con hematuria, sedimento urinario nefrítico, proteinuria subnefrótica e insuficiencia renal rápidamente progresiva en el plazo de unas semanas, con o sin hemorragia pulmonar asociada. Si ocurre esta última, suele preceder en algunas semanas o meses a la nefritis. La hemoptisis puede variar desde infiltrados pulmonares algodonosos en la radiografía de tórax con disnea de esfuerzo leve hasta hemorragia pulmonar muy grave; la hipertensión es rara.

El marcador serológico diagnóstico son los anticuerpos anti-GBM circulantes con especificidad por el dominio NCI de la cadena α3 del colágeno de tipo IV. Los anticuerpos anti-GBM se detectan en el suero de >90% de los enfermos con nefritis anti-GBM a través de inmunoanálisis específico. La biopsia renal representa el método de elección para el diagnóstico de la nefritis anti-GBM. El patrón morfológico característico en la microscopia óptica es una glomerulonefritis proliferativa difusa con lesiones necrosantes focales y semilunas en más de la mitad de los glomérulos (glomerulonefritis con semilunas). Al microscopio de fluorescencia se observa un depósito lineal, acordonado, de IgG a lo largo de la GBM (fig. 264-3).

Tratamiento

Antes de que se introdujera el tratamiento inmunosupresor, más de 80% de los enfermos con nefritis anti-GBM desarrollaban ESRD en el plazo de un año, y muchos fallecían de hemorragia pulmonar o por las complicaciones de la uremia. Cuando se aplican plasmaféresis, glucocorticoides, ciclofosfamida y azatioprina de manera precoz e intensa, la supervivencia del riñón y del enfermo mejora de manera impresionante. En general, la plasmaféresis urgente se realiza a diario o en días alternos hasta que dejan de detectarse anticuerpos anti-GBM en la circulación (habitualmente una a dos semanas). Al mismo tiempo se inicia un tratamiento con prednisona (1 mg/kg al día), combinada con ciclofosfamida (2 o 3 mg/kg al día) o azatioprina (1 o 2 mg/kg al día) para suprimir la nueva síntesis de anticuerpos anti-GBM. La velocidad con que se inicia el tratamiento influye de manera decisiva en la evolución. La supervivencia renal al cabo de un año se aproxima al 90% si se inicia el tratamiento antes de que la creatinina sérica supere los 442 μmol/L (5 g/100 ml) y disminuye hasta un 10% si la insuficiencia renal es más avanzada. Los enfermos que precisan diálisis en el momento de la presentación casi nunca recuperan la función renal. Para medir la respuesta al tratamiento se controlan los títulos seriados de anticuerpos anti-GBM. Las recidivas son frecuentes y a menudo van precedidas por títulos crecientes de anticuerpos. En los enfermos con ESRD, el trasplante renal constituye una opción de tratamiento viable. La recidiva de la nefritis anti-GBM en el aloinjerto es muy rara, siempre y cuando los títulos anti-GBM se hayan mantenido negativos de manera constante durante seis a 12 meses antes del trasplante. Sin embargo, algunos pacientes con síndrome de Alport cuyo aloinjerto presenta componentes normales de la GBM frente al sistema inmunitario del receptor por primera vez, sufren nefritis anti-GBM del aloinjerto renal.

Síndrome nefrítico y RPGN por glomerulonefritis pauciinmunitaria

Las principales glomerulonefritis pauciinmunitarias son *glomerulonefritis idiopática con semilunas limitada al riñón, poliarteritis nudosa microscópica* y *granulomatosis de Wegener* (figs. 264-1, 264-2 y 264-3). La enfermedad glomerular significativa puede complicar también el síndrome de Churg-Strauss y las formas clásicas de poliarteritis nudosa (*polyangiitis nodosa*, PAN), aunque con menos frecuencia que a los tres trastornos que se acaban de mencionar. La RPGN es una presentación clínica más frecuente que el síndrome nefrítico agudo, y el aspecto patológico ordinario consiste en glomerulonefritis necrosante con semilunas que afecta a 50% de los glomérulos (glomerulonefritis con semilunas). La notable superposición de manifestaciones clínicas y la histopatología glomerular,

y la presencia de ANCA circulantes en la mayoría de los pacientes, sugieren que estas entidades constituyen un espectro de la misma enfermedad. En realidad, las enfermedades de este grupo se clasifican frecuentemente bajo el término global *vasculitis de vasos pequeños relacionada con ANCA.* Son más frecuentes en sujetos de raza blanca y personas mayores (edad media de 57 años), y se manifiestan típicamente con síntomas y signos generales inespecíficos como letargo, malestar general, anorexia, pérdida de peso, artralgias y mialgias. Las anormalidades de laboratorio inespecíficas consisten en sedimentación eritrocítica rápida, proteína C reactiva elevada, leucocitosis, trombocitosis y anemia normocítica normocrómica. Las concentraciones séricas de complemento suelen ser normales.

Enfermedad renal relacionada con ANCA

La orina de los pacientes con este trastorno tiene sedimento nefrítico y proteinuria subnefrótica. La disfunción renal puede variar entre decremento leve de la GFR y RPGN. La biopsia renal manifiesta, de manera característica, glomerulonefritis necrosante focal segmentaria con formación de semilunas. La microscopia de inmunofluorescencia y electrónica son notables por la escasez o ausencia total de depósitos de inmunoglobulina, complemento e inmunitario de otro tipo; de aquí el término *glomerulonefritis pauciinmunitaria.*

Glomerulonefritis idiopática con semilunas limitada al riñón

Es más frecuente en las personas de edad mediana y avanzada, y tiene un ligero predominio masculino. Los enfermos casi siempre presentan RPGN y el síndrome nefrítico es infrecuente. Los ANCA, por lo general IgG perinucleares con especificidad por la mieloperoxidasa, se detectan en 70 a 90% de los enfermos. La velocidad de sedimentación y los valores de proteína C reactiva pueden aumentar, pero las cifras de C3 son característicamente normales y no se detectan inmunocomplejos, crioglobulinas ni anticuerpos anti-GBM circulantes. La mayoría de los pacientes presenta semilunas en el estudio al microscopio óptico, a menudo asociadas a glomerulonefritis necrosante. Los inmunodepósitos son escasos o nulos. El microscopio de inmunofluorescencia revela abundantes depósitos de fibrina dentro de las semilunas (fig. 264-3).

Granulomatosis de Wegener

(véase también cap. 306) Ocurre lesión renal en 80% de las personas que sufren granulomatosis de Wegener, y varía entre inflamación indolente pero sostenida e insuficiencia renal rápidamente progresiva. Se identifican ANCA citoplásmicos en el momento de la presentación, también en 80% de los pacientes que tienen enfermedad renal, y en 10% más durante el seguimiento. La biopsia renal revela de manera característica glomerulonefritis pauciinmunitaria focal necrosante con formación de semilunas. En contraste con lo que ocurre en los pulmones, es raro que se encuentren granulomas en los riñones.

Poliangeítis nudosa microscópica

(véase también cap. 306) La PAN necrosante microscópica es una enfermedad diseminada que se

caracteriza por vasculitis leucocitoclástica que abarca múltiples aparatos y sistemas como pulmones, piel, articulaciones y riñones. La enfermedad renal clínica varía entre sedimento urinario de tipo nefrítico con trastorno leve de la GFR y RPGN. La lesión histopatológica ordinaria es glomerulonefritis pauciinmunitaria focal necrosante con formación de semilunas. Se identifican ANCA circulantes en 70 a 80% de los pacientes en el momento de su presentación, con igual preponderancia de cANCA y pANCA.

Síndrome de Churg-Strauss

(véase también cap. 306) La afección renal en caso de síndrome de Churg-Strauss es relativamente infrecuente y suele estar limitada a proteinuria y hematuria leves. Es rara la evolución hasta insuficiencia renal crónica. La biopsia renal revela con mayor frecuencia afección patológica extraglomerular, con trastorno de los vasos renales y el tubulointersticio por vasculitis granulomatosa. También se observa glomerulonefritis segmentaria focal con semilunas. Constituyen una minoría los pacientes que sufren glomerulonefritis necrosante segmentaria focal.

Poliangeítis nudosa clásica y vasculitis de los grandes vasos

(véase también cap. 306) En contraste con las vasculitis de los pequeños vasos que se describieron con anterioridad, es raro identificar ANCA en caso de PAN clásica y en las vasculitis de los grandes vasos. La lesión glomerular típica en la PAN clásica consiste en colapso y paro funcional. Son aspectos clínicos y serológicos característicos: hipertensión, sedimento urinario de tipo leve con proteinuria subnefrótica, insuficiencia renal lentamente progresiva, concentraciones séricas de complemento normales y ausencia de ANCA. La afección glomerular es extremadamente rara en las vasculitis de los grandes vasos como la enfermedad de Takayasu y la arteritis de células gigantes.

Tratamiento

Los fármacos que constituyen la piedra angular del tratamiento son glucocorticoides y ciclofosfamida, y mejoran de manera impresionante la lesión glomerular en los pacientes que sufren glomerulonefritis pauciinmunitaria. Los esteroides suelen administrarse inicialmente en dosis intravenosas rápidas ("pulsos") durante tres días consecutivos, a las que sigue una dosis diaria por vía oral de aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal reducida progresivamente a dosis de sostén de 5 a 10 mg al día o en días alternos durante tres a seis meses. La ciclofosfamida se administra de manera característica por vía oral a la dosis diaria de 1 a 2 mg/kg o en seis dosis intravenosas rápidas al mes de 1 g/m^2 de superficie corporal seguidas por pulsos cada tres meses durante uno o dos años como máximo. De manera alternativa, el tratamiento del paciente se cambia para que, con la finalidad de evitar la toxicidad de la ciclofosfamida, reciba azatioprina o micofenolato después de seis meses, y se prosigue con este tratamiento hasta que se haya administrado durante un año por lo menos. La plasmaféresis puede ser una modalidad satisfactoria en los individuos que experimentan nefritis grave que requiere diálisis. Hasta 30% de los sujetos tratados tienen recaídas después de la remisión inducida por el tratamiento. Como sucede con todas las personas que reciben tratamiento inmunosupresor potente, es necesario balancear los beneficios de esta

modalidad terapéutica con el riesgo de toxicosis, y es indispensable tomar en consideración factores como edad y comorbilidad del paciente e intensidad del proceso vasculítico. El título de ANCA persistentemente elevado o creciente puede pronosticar la recaída en determinados casos; sin embargo, esta relación carece de firmeza suficiente para justificar el tratamiento con base en los títulos observados nada más. Estudios recientes han demostrado que la administración de trimetoprim-sulfametoxazol reduce la tasa de recaídas, posiblemente porque erradica el estado portador nasal de *Staphylococcus aureus.* Diálisis y trasplante renal logran una supervivencia excelente en pacientes con ESRD. Es rara la recurrencia de la granulomatosis de Wegener en el aloinjerto. Los inhibidores de la ACE son de utilidad para desacelerar el avance hasta la insuficiencia renal de etapa terminal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome nefrótico

La proteinuria que pasa de 150 mg en 24 h es anormal, y puede ser consecuencia de diversos mecanismos. La *proteinuria glomerular* es resultado de fuga de proteínas plasmáticas a través de una barrera de filtración glomerular perturbada; se presenta *proteinuria tubular* como consecuencia de falla de la resorción tubular de proteínas plasmáticas de peso molecular bajo que se filtran normalmente y, acto seguido, resorbe y metaboliza el epitelio tubular; la *proteinuria por rebosamiento* es resultado de filtración de proteínas, por lo general inmunoglobulinas de cadena ligera, que se encuentran en concentraciones excesivas en la circulación. La proteinuria tubular no pasa virtualmente nunca de 2 g en 24 h y, por este motivo, por definición jamás origina síndrome nefrótico. Debe sospecharse proteinuria por rebosamiento en los individuos que tienen pruebas clínicas o de laboratorio de mieloma múltiple o de otras lesiones malignas linfoproliferativas. La sospecha aumentará cuando se encuentren discrepancias entre la proteinuria identificada con las tiras de papel reactivas, que son sensibles a la albúmina pero no a las proteínas de cadena ligera, y el método de precipitación de ácido sulfosalicílico, que identifica las dos clases de proteínas.

Definición

El *síndrome nefrótico* es un complejo clínico caracterizado por una serie de manifestaciones renales y extrarrenales, sobre todo proteinuria >3.5 g por 1.73 m^2 en 24 h (en la práctica, >3.0 a 3.5 g en 24 h), hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipiduria e hipercoagulabilidad. El síndrome nefrótico puede complicar cualquier enfermedad que trastorne la carga electrostática negativa o la estructura de la GBM y los podocitos y sus diafragmas hendidos. Se ha prestado atención recientemente a diversas moléculas claves que median las interacciones entre GBM y diafragmas hendidos de los podocitos, como nefrina, podocina y □-actinina 4. Son seis las entidades que explican más de 90% de los casos de síndrome nefrótico en adultos: enfermedad de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria (*focal and segmentary glomerulosclerosis*, FSGS), glomerulopatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN), nefropatía diabética y amiloidosis. La *biopsia renal* es un instrumento valioso en adultos con síndrome nefrótico para establecer el diagnóstico definitivo, orientar el tratamiento y valorar el pronóstico. No se requiere biopsia renal en la mayoría de los niños que experimentan síndrome nefrótico, puesto que la mayor parte de los casos se deben a MCD y reaccionan al tratamiento empírico con glucocorticoides.

Conviene destacar que el componente esencial es la *proteinuria*, debida a la permeabilidad anómala de la barrera de filtración glomerular para las proteínas, en concreto la GBM y los podocitos, así como sus diafragmas en hendidura. Los demás componentes del síndrome nefrótico y las complicaciones metabólicas asociadas son secundarios a la pérdida urinaria de proteínas y pueden ocurrir con grados menores de proteinuria o faltar en enfermos con proteinuria masiva.

Fisiopatología

En general, cuanto más intensa es la proteinuria, tanto menor es la concentración sérica de albúmina. La *hipoalbuminemia* se agrava por el mayor catabolismo renal y la síntesis hepática inadecuada, aunque generalmente elevada, de albúmina. La fisiopatología del *edema* en el síndrome nefrótico no se conoce bien. La *hipótesis de la repleción in-adecuada* propone que la hipoalbuminemia se traduce en un decremento de la presión oncótica intravascular, que determina la salida del líquido extracelular de la sangre al intersticio. El volumen intravascular disminuye, con lo que se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, al igual que el sistema nervioso simpático; se libera vasopresina (hormona antidiurética) y se suprime la liberación del péptido natriurético auricular. Estas respuestas nerviosas y hormonales promueven una retención renal de sal y agua que restablece el volumen intravascular y propicia una mayor salida de líquido al intersticio. Sin embargo, esta hipótesis no explica el edema que se produce en muchos enfermos con expansión del volumen plasmático y supresión del eje renina-angiotensina-aldosterona. Este último dato sugiere *retención renal primaria de sal y agua*, que en algunos casos contribuiría al edema.

La *hiperlipidemia* probablemente es consecuencia de la mayor síntesis de lipoproteínas en el hígado, estimulada por el decremento de la presión oncótica y agravada por la pérdida urinaria de proteínas, que regula la homeostasis lipídica. Se piensa que también los defectos del metabolismo de los lípidos tienen una participación importante. Las lipoproteínas de baja densidad y el colesterol aumentan en la mayoría de los enfermos, mientras que las de muy baja densidad y los triglicéridos tienden a elevarse en los pacientes con un trastorno grave. No se ha demostrado de manera concluyente, pero es posible que la hiperlipidemia acelere la ateroesclerosis y el avance de la enfermedad renal.

La *hipercoagulabilidad* probablemente tiene origen multifactorial y se debe, al menos en parte, a mayor pérdida de antitrombina III en la orina, trastorno de la concentración o la actividad de las proteínas C y S, hiperfibrinogenemia por aumento de la síntesis hepática, fibrinólisis anómala y aumento de la capacidad de agregación plaquetaria. Como consecuencia de todos estos trastornos, los enfermos sufren *trombosis arteriales o venosas periféricas* de manera espontánea, *trombosis en la vena renal* y *embolias pulmonares.* Las manifestaciones clínicas que sugieren una trombosis venosa renal aguda consisten en dolor brusco en la fosa renal o el abdomen, macrohematuria, varicocele izquierdo (la vena testicular izquierda drena en la vena renal), aumento de la proteinuria y descenso agudo de la GFR. La trombosis venosa renal crónica suele cursar asintomática. La trombosis venosa renal es muy común (hasta 40%) en los enfermos con síndrome nefrótico debido

a glomerulopatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa y amiloidosis.

Otras complicaciones metabólicas del síndrome nefrótico son *malnutrición proteínica* y *anemia hipocrómica microcítica* resistente al hierro, secundaria a la pérdida de transferrina. La *hipocalcemia* y el hiperparatiroidismo secundario se deben a carencia de vitamina D, que se origina de una mayor eliminación de la proteína fijadora del colecalciferol en la orina, mientras que la pérdida de globulina fijadora de tiroxina origina un *descenso de los valores de tiroxina.* La mayor *vulnerabilidad a lasinfecciones* se debe a las concentraciones reducidas de IgG que resultan de las pérdidas urinarias y del aumento del catabolismo. Además, estos enfermos son propensos a sufrir cambios imprevisibles en la *farmacocinética* de los medicamentos que normalmente se unen a las proteínas del plasma.

Tratamiento

Tratamiento GENERAL DEL SÍNDROME NEFRÓTICO Y SUS COMPLICACIONES

El tratamiento del síndrome nefrótico y sus complicaciones consiste en: 1) medidas terapéuticas específicas para la entidad morfológica subyacente y, cuando sea posible, la enfermedad causante (véase antes en este capítulo), 2) medidas generales para controlar la proteinuria si no se logra la remisión mediante modalidades inmunosupresoras y otras medidas específicas: y 3) medidas generales para el control de las complicaciones nefróticas.

Pueden estar justificadas las medidas generales para controlar la proteinuria del síndrome nefrótico si los pacientes no reaccionan al tratamiento inmunosupresor y a otras intervenciones específicas y sufren insuficiencia cardíaca progresiva o complicaciones nefróticas graves. Las medicaciones inespecíficas que pueden reducir la proteinuria son inhibidores de la ACE, ARB y antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID). Inhibidores de la ACE y ARB reducen la proteinuria y desaceleran el avance de la insuficiencia renal al disminuir la presión intraglomerular y prevenir el desarrollo de glomerulosclerosis segmentaria focal mediada de manera hemodinámica. Se cuenta con pruebas concluyentes de que estos fármacos son renoprotectores en la nefropatía diabética humana y muchas otras glomerulopatías proteinúricas, entre ellas la FSGS secundaria. Los NSAID reducen también la proteinuria en algunos sujetos que sufren síndrome nefrótico, probablemente al modificar las características de la hemodinámica glomerular y de la permeabilidad de la GBM. Es necesario equiparar este beneficio potencial con el riesgo de inducir insuficiencia renal aguda, hiperpotasiemia, retención de sal y agua y otros efectos adversos.

Las complicaciones del síndrome nefrótico que pueden requerir tratamiento son edema, hiperlipidemia, tromboembolia, malnutrición y deficiencia de vitamina D. El edema debe tratarse con precaución mediante *restricción moderada de sal*, por lo común de 1 a 2 g al día, y empleo sensato de *diuréticos de asa.* No es acertado retirar más de 1 kg de líquido de edema al día sin vigilancia estrecha, porque la diuresis más enérgica puede precipitar deficiencia del volumen intravascular e hiperazoemia prerrenal. No se recomienda la administración de albúmina baja en sal, puesto que se excreta en su mayor parte en plazo de 24 a 48 h. Aunque muchos nefrólogos

aconsejan disminuir la concentración de lipoproteínas de baja densidad y de colesterol con *fármacos que depuran lípidos* (de manera específica reductores de la reductasa de HMG-CoA) para prevenir la ateroesclerosis acelerada y, posiblemente, desacelerar la tasa de declinación de la GFR, no se ha demostrado de manera concluyente el valor de las intervenciones mencionadas en estos casos.

Está indicada la *anticoagulación* en los pacientes que experimentan trombosis venosa profunda, trombosis arterial y embolia pulmonar. Los individuos tratados pueden ser particularmente resistentes a la heparina como resultado de deficiencia de antitrombina III. Quizá está indicada la angiografía de las venas renal y cava sólo cuando ocurre embolización durante el tratamiento anticoagulante y se planea instalar un filtro de vena cava. No se ha llegado a un consenso en cuanto a la *dieta* óptima para quienes sufren síndrome nefrótico. En la actualidad han caído en desuso las dietas hiperproteínicas porque los complementos de proteínas pueden tener, en el mejor de los casos, poco efecto sobre las concentraciones de albúmina y acelerar el avance de la enfermedad renal al incrementar la excreción urinaria de proteínas. Debe ponderarse el valor potencial de la restricción dietética de proteínas para reducir la proteinuria con el riesgo de contribuir a la malnutrición. Es aconsejable la complementación con *vitamina D* en los pacientes que tienen pruebas clínicas o bioquímicas de deficiencia de esta vitamina.

Enfermedad de cambios mínimos (glomerulopatía de cambios mínimos)

Esta glomerulopatía explica 80% de los síndromes nefróticos en niños menores de 16 años y 20% en los adultos (cuadro 264-3). La incidencia máxima se produce entre los seis y ocho años. Por lo general el enfermo presenta síndrome nefrótico y sedimento urinario benigno. Se observa microhematuria en 20 a 30% de los casos. La hipertensión y la insuficiencia renal son excepcionales.

Cuadro 264-3. Principales causas de la enfermedad de cambios mínimos (enfermedad nula, nefrosis lipoidea)

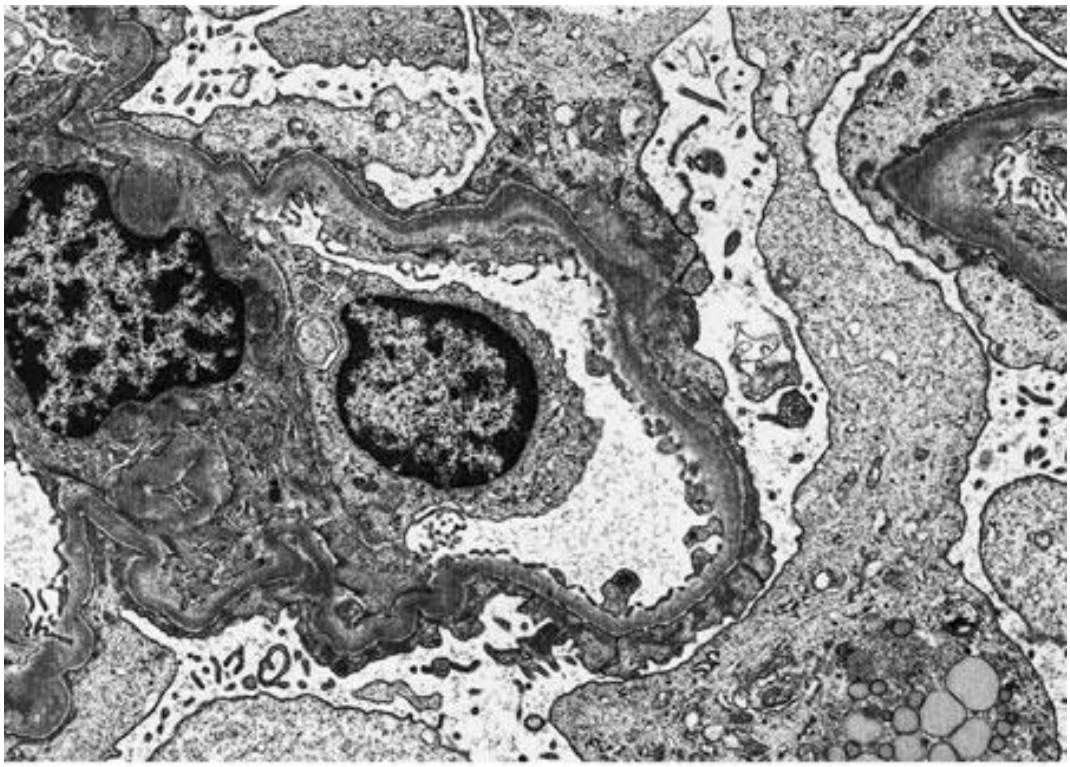
Idiopática (mayoría)
Asociada a enfermedades generales o medicamentos
Nefritis intersticial inducida por NSAID, rifampicina, interferón
Enfermedad de Hodgkin y otras enfermedades malignas linfoproliferativas
Infección por VIH

Nota: NSAID, antiiinflamatorios no esteroideos.

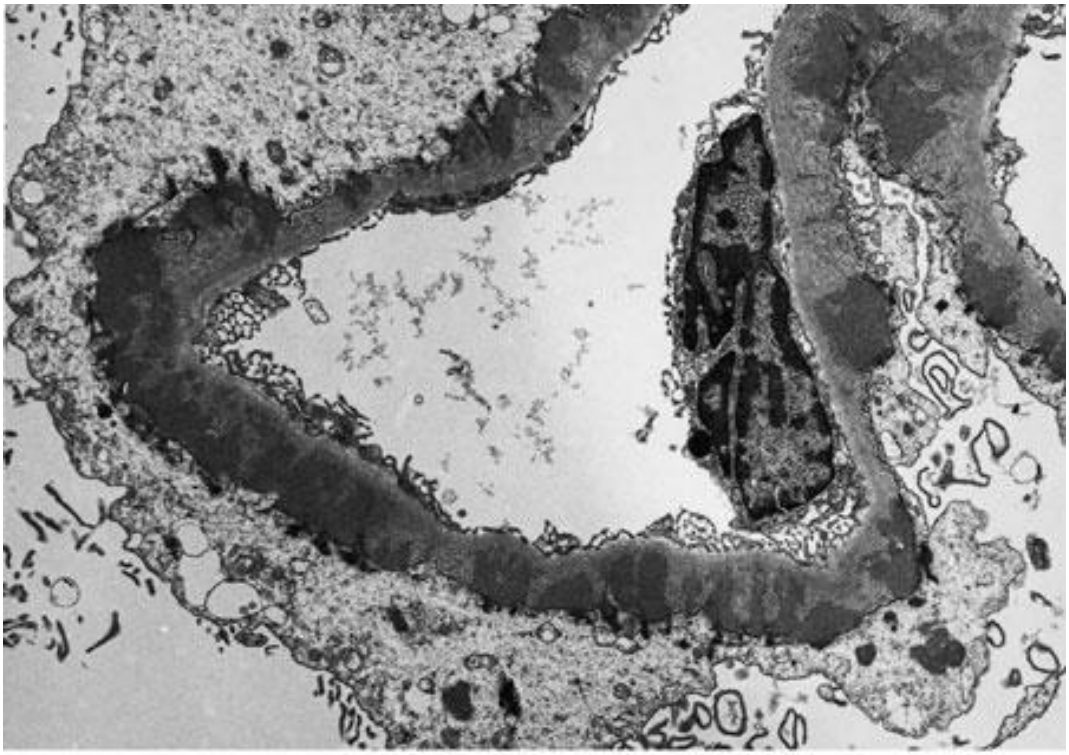
La MCD (también denominada enfermedad nula, nefrosis lipoidea o enfermedad de los podocitos) recibe este nombre porque el tamaño y la estructura de los glomérulos parecen normales al microscopio óptico. En los estudios de inmunofluorescencia no se observan inmunoglobulinas ni C3. Datos como hipercelularidad mesangial y depósitos escasos de C3 e IgM entrañan un peor pronóstico. Al microscopio electrónico se observa el *borramiento difuso y característico de los podocitos de las células del epitelio visceral* (fig. 264-4). En la bibliografía antigua, este dato

morfológico se conocía como fusión de los podocitos.

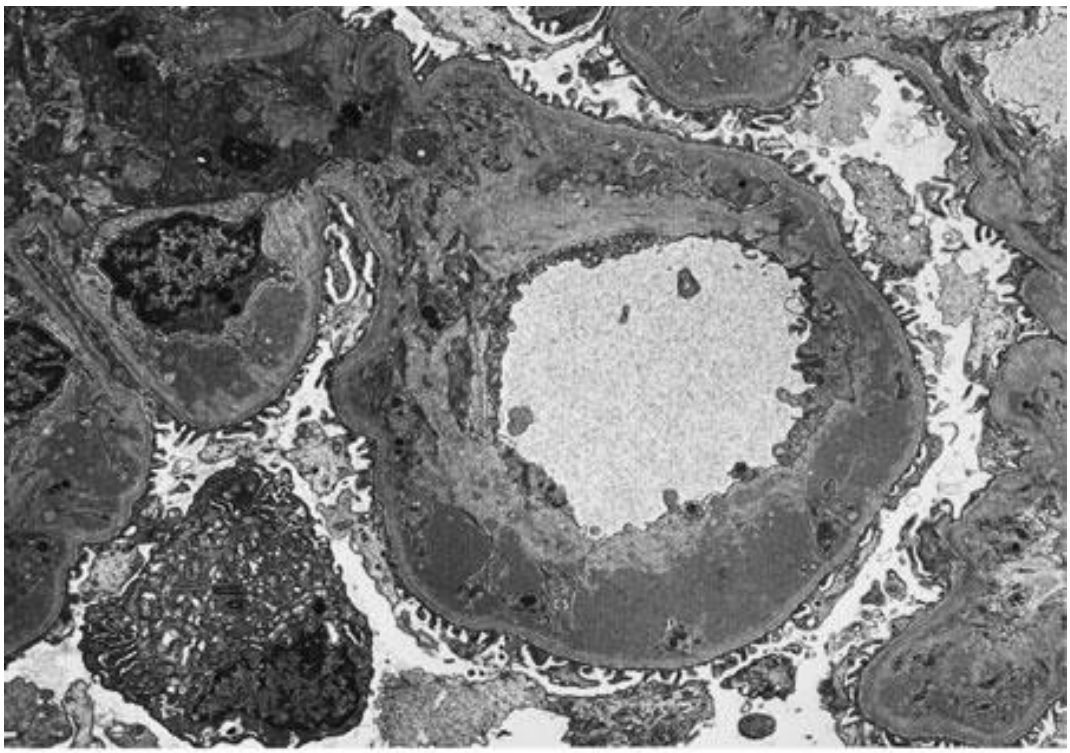
FIGURA 264-4.



A



B



C

Observaciones características al microscopio electrónico en una muestra de biopsia de pacientes con glomerulopatía de cambios mínimos, glomerulopatía membranosa y glomerulonefritis membranoproliferativa. El rasgo patognomónico de la glomerulopatía de cambios mínimos (*A*) es el borramiento de los podocitos de las células del epitelio visceral, lo que da la impresión de que están fusionados. Este rasgo también se manifiesta en la glomerulosclerosis focal y segmentaria (no se ilustra en la figura); además, son característicos el desprendimiento de los podocitos de la membrana basal, las áreas de colapso de los capilares glomerulares, el depósito de material hialino y la esclerosis. La nefropatía membranosa (*B*) se caracteriza por inmunocomplejos depositados en el espacio subepitelial. Estos depósitos inmunitarios electrodensos estimulan la producción de nueva GBM, que acaba rodeándolos e integrándolos. Los rasgos característicos de la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo 1 (*C*) consisten en aumento de la celularidad y la matriz mesangiales y engrosamiento y repliegue de la GBM. Este último se debe a la formación de inmunocomplejos electrodensos en la cara subendotelial, que finalmente son cubiertos por una nueva capa de membrana basal, posiblemente elaborada por las células endoteliales en fase de regeneración. (Micrografías cortesía del *Dr. Helmut Rennke.*)

La etiología de la MCD se desconoce y la inmensa mayoría de los casos son idiopáticos (cuadro 264-3). A veces, la MCD se produce después de infección respiratoria alta, vacunación o crisis atópica. Los enfermos con atopia y MCD muestran mayor incidencia de HLA-B12, dato que sugiere predisposición genética. La MCD constituye un efecto secundario infrecuente del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, rifampicina e interferón alfa, y suele asociarse a nefritis intersticial. La asociación ocasional con enfermedades malignas linfoproliferativas (como el linfoma de Hodgkin), la tendencia de la MCD idiopática a remitir durante las infecciones víricas intercurrentes, como el sarampión, y la respuesta favorable de las formas idiopáticas a los inmunodepresores (véase más adelante en este capítulo) indican una etiología inmunitaria. En los niños, la orina contiene sobre todo albúmina y cantidades muy pequeñas de proteínas de mayor peso molecular, como IgG y α_2-macroglobulina. Esta *proteinuria selectiva*, junto con el borramiento

de los podocitos, sugiere una lesión podocítica y la pérdida de la *carga negativa* fija de la barrera de filtración glomerular para las proteínas. La proteinuria suele ser no selectiva en los adultos, debido a la mayor alteración de la permeabilidad de la membrana. Las mutaciones en las moléculas de nefrina, α-actinina 4 y podocina, que desempeñan funciones centrales en la fijación de los podocitos, en conjunto con sus diafragmas hendidos y a la GBM, producen proteinuria y cambios morfológicos glomerulares que son virtualmente idénticos a los observados en caso de MCD y FSGS. Cada vez hay más pruebas de que la expresión o la función de estas moléculas y otras relacionadas con ellas se perturban del mismo modo en caso de MCD y FSGS adquiridas.

Tratamiento

La MCD responde muy bien a los esteroides y conlleva un pronóstico excelente. El 30 a 40% de los niños se recuperan de manera espontánea, aunque este porcentaje es menor en los adultos. Cerca de 90% de los niños y la mitad de los adultos alcanzan la remisión a las ocho semanas del tratamiento oral con glucocorticoides en dosis altas. Un régimen típico de prednisona para los niños consiste en 60 mg/m^2 de superficie corporal al día durante cuatro semanas, seguidos de 40 mg/m^2 en días alternos durante cuatro semanas más. En los adultos se aplican de 1 a 1.5 mg/kg de peso corporal al día durante cuatro semanas, seguidos de 1 mg/kg al día en días alternos durante cuatro semanas. Hasta 90% de los adultos alcanzan la remisión si el tratamiento se prolonga 20 a 24 semanas. El síndrome nefrótico recidiva en más de la mitad de los casos después de retirar los glucocorticoides. Los alquilantes se reservan para el pequeño número de pacientes que no logran una remisión duradera. Entre éstos se encuentran los enfermos que presentan recidivas durante el tratamiento con esteroides o poco después de retirarlo (dependientes de los esteroides) y los que sufren más de tres recidivas al año (recidiva frecuente). En estas circunstancias se añade ciclofosfamida (2 a 3 mg/kg/ día) o clorambucilo (0.1 a 0.2 mg/kg/día) después de la remisión inducida con esteroides y se mantiene el tratamiento durante ocho a 12 semanas. Los preparados citostáticos también inducen remisión en algunos casos rebeldes a los esteroides. Estos efectos beneficiosos deben sopesarse contra los riesgos de esterilidad, cistitis, alopecia, infección y enfermedades malignas secundarias, especialmente en niños y adultos jóvenes. No se ha demostrado que la azatioprina constituya una medida coadyuvante útil del tratamiento con esteroides. La ciclosporina induce remisión en 60 a 80% de los enfermos y supone una alternativa a los preparados citostáticos, así como una opción para los enfermos que no reaccionan a estos últimos. Por desgracia, cuando se retira la ciclosporina, el proceso suele recidivar; por otro lado, el tratamiento prolongado conlleva el riesgo de nefrotoxicidad y otras complicaciones. La supervivencia renal y del enfermo a largo plazo es excelente en la enfermedad de cambios mínimos.

Glomerulosclerosis focal y segmentaria

La lesión morfológica patognomónica en la FSGS consiste en esclerosis y hialinosis de porciones (segmentarias) de menos de la mitad (focales) de los glomérulos en un corte hístico (tisular). La incidencia de la FSGS idiopática (primaria) ha aumentado en los dos últimos decenios, de modo que en la actualidad representa alrededor de un tercio de los casos de síndrome nefrótico en los adultos

y hasta la mitad de los casos en la raza negra. La FSGS secundaria puede complicar algunas enfermedades generales y la hipertensión capilar glomerular sostenida que se produce con cualquier tipo de pérdida nefronal (cuadro 264-4).

Cuadro 264-4. Etiología de la glomerulosclerosis focal y segmentaria

Idiopática (mayoría)
Asociada a enfermedades generales o medicamentos
Infección por VIH
Diabetes mellitus
Enfermedad de Fabry
Sialidosis
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
Secundaria a hipertensión capilar glomerular sostenida
Oligonefropatías congénitas
Agenesia renal unilateral
Oligomeganefronia
Pérdida adquirida de nefronas
Extirpación quirúrgica
Nefropatía por reflujo
Glomerulonefritis o nefritis tubulointersticial
Otras respuestas adaptativas
Nefropatía drepanocítica
Obesidad con síndrome de apnea del sueño
Disautonomía familiar
Otras
Consumo de heroína

La FSGS idiopática suele manifestarse como un síndrome nefrótico (casi 66%) o una proteinuria subnefrótica (aproximadamente 33%), junto con hipertensión, insuficiencia renal leve y un sedimento urinario patológico que contiene hematíes y leucocitos. En gran parte de las ocasiones la proteinuria no es selectiva.

En el material de biopsia de tejido renal, el microscopio óptico revela FSGS con atrapamiento de material hialino amorfo, un proceso que tiene predilección por los glomérulos yuxtamedulares. El microscopio electrónico pone de manifiesto daño de las células del epitelio visceral.

No está clara la etiología de la FSGS primaria, pero parece ser, al menos en parte, inmunológica. Se cuenta con pruebas de que desencadena este trastorno un factor de permeabilidad no

inmunoglobulínico circulante, tal vez una linfocina, en por lo menos un subgrupo de pacientes. Se ha recurrido a la plasmaféresis con buenos resultados variables para controlar el síndrome nefrótico en los individuos de este grupo. La FSGS secundaria es una consecuencia potencial a largo plazo de la pérdida de nefronas por cualquier causa. Se observa después de enfermedades renales congénitas como la oligomeganefronia congénita, en la que ambos riñones tienen una dotación menor de nefronas, y la agenesia unilateral congénita. Además, la FSGS puede aparecer tras la pérdida adquirida de nefronas por extirpación quirúrgica amplia de la masa renal, nefropatía por reflujo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, anemia drepanocítica y los efectos mixtos de isquemia, nefrotoxicosis por ciclosporina y rechazo sobre la función del aloinjerto renal (cuadro 264-4). Para que se produzca una FSGS secundaria debe desaparecer en principio más de la mitad de las nefronas.

Tratamiento

Es rara la remisión espontánea de la FSGS primaria y el pronóstico renal resulta bastante sombrío. La proteinuria sólo remite en 20 a 40% de los enfermos tratados con glucocorticoides durante ocho semanas. En estudios no controlados se observa que 70% de los enfermos reaccionan si el tratamiento esteroideo se prolonga durante 16 a 24 semanas. Ciclofosfamida y ciclosporina, cuando se administran en las dosis descritas anteriormente para la MCD, inducen una remisión parcial o completa en 50 a 60% de los enfermos que se benefician de los esteroides, pero suelen ser ineficaces para los enfermos rebeldes al tratamiento. El mofetil de micofenolato es otra opción en casos resistentes. Los factores pronósticos desfavorables en el momento de la presentación clínica comprenden hipertensión, anomalías de la función renal, raza negra y proteinuria masiva y persistente. El trasplante renal se complica en la mitad de los casos con la recidiva de la FSGS en el aloinjerto y la pérdida de éste en 10%. Los factores que se asocian a un mayor riesgo de recidiva son latencia reducida desde el inicio de la FSGS hasta la ESRD, edad temprana de inicio y, posiblemente, presencia de hipercelularidad mesangial en la biopsia renal.

Glomerulopatía membranosa (nefropatía membranosa)

Esta lesión morfológica es una de las principales causas de síndrome nefrótico idiopático en el adulto (30 al 40%), pero supone una etiología rara en los niños (<5%). Alcanza una incidencia máxima entre los 30 y 50 años, y la proporción entre varones y mujeres es de 2:1 (fig. 264-4 y cuadro 264-5). El nombre glomerulopatía membranosa se debe al aspecto característico de la biopsia renal en el estudio al microscopio óptico, a saber, el engrosamiento difuso de la GBM que destaca tras la tinción con ácido peryódico-Schiff (PAS). La mayoría de los enfermos (>80%) presentan síndrome nefrótico y la proteinuria no es, en general, selectiva. Hasta 50% de los casos tienen microhematuria. Al principio sólo se documenta hipertensión en 10 a 30% de los enfermos, aunque su frecuencia aumenta posteriormente en los pacientes con insuficiencia renal progresiva. Las pruebas serológicas del tipo de anticuerpos antinucleares, ANCA, anticuerpos anti-GBM, títulos de crioglobulinas y valores de complemento son normales en la forma idiopática.

Cuadro 264-5. Estados asociados a glomerulopatía membranosa
Idiopática (mayoría)
Asociada a enfermedades generales o medicamentos
Infecciones
Hepatitis B y C, sífilis secundaria y congénita, paludismo, esquistosomosis, lepra, hidatidosis, filariosis, endocarditis enterocócica
Enfermedades autoinmunitarias generales
SLE, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, cirrosis biliar primaria, espondilitis anquilosante, dermatitis herpetiforme, penfigoide ampolloso, miastenia grave
Neoplasia
Carcinoma de mama, pulmón, colon, estómago y esófago; melanoma; carcinoma de células renales; neuroblastoma; tumor del cuerpo carotídeo
Medicamentos
Oro, penicilamina, captoprilo, NSAID, probenecida, trimetadiona, clormetiazol, mercurio
Otros
Sarcoidosis, diabetes mellitus, anemia drepanocítica, enfermedad de Crohn, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Weber-Christian, síndrome de Fanconi, déficit de antitripsina α_1, hiperplasia linfática angiofolicular

Nota: SLE, lupus eritematoso generalizado; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

En los cortes de biopsia renal examinados al microscopio óptico se aprecia un engrosamiento difuso de la GBM sin signos de inflamación ni proliferación celular. La inmunofluorescencia indica el depósito granuloso de IgG, C3 y los componentes terminales del complemento (C5b-9) a lo largo de la pared del capilar glomerular.

La patogenia de la glomerulopatía membranosa idiopática humana no se conoce bien. La presencia de depósitos inmunitarios electrodensos que contienen IgG y C3 sugiere un proceso inmunitario. Alrededor de un tercio de las nefropatías membranosas del adulto se asocian a enfermedades generales del tipo de SLE, infecciones como la hepatitis B, enfermedades malignas y tratamientos con oro o penicilamina (cuadro 264-5).

El síndrome nefrótico remite de manera espontánea y completa hasta en 40% de los pacientes. La evolución natural en otro 30 a 40% se caracteriza por recidivas y remisiones constantes. El 10 a 20% restante muestra un descenso progresivo y lento de la filtración glomerular que generalmente culmina en insuficiencia renal terminal al cabo de 10 a 15 años. Los rasgos de presentación que predicen un pronóstico desfavorable son sexo masculino, edad avanzada, hipertensión, proteinuria e hiperlipidemia graves, así como alteraciones de la función renal. En ensayos controlados con glucocorticoides no se ha constatado que la proteinuria mejore ni que se proteja la función renal.

Ciclofosfamida, clorambucilo y ciclosporina reducen la proteinuria y pueden retrasar la disminución de la GFR en los enfermos con un trastorno progresivo, según algunos estudios de pequeño tamaño o no controlados. Estas observaciones deben confirmarse en estudios controlados y prospectivos. El trasplante supone una alternativa eficaz para tratar a los enfermos con insuficiencia renal terminal.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Esta entidad afectada, también conocida como glomerulonefritis mesangiocapilar, se caracteriza por engrosamiento de la GBM y alteraciones proliferativas en la microscopia óptica (fig. 264-4 y cuadro 264-6). Se conocen dos tipos fundamentales. Ambos se caracterizan por el incremento difuso de la celularidad y la matriz mesangiales, y el engrosamiento y repliegue de la GBM, de tal forma que se exagera el patrón lobulillar del ovillo glomerular. El signo característico de la MPGN de tipo I son los depósitos subendoteliales y mesangiales que se observan al microscopio electrónico, los cuales contienen C3 e IgG o IgM; raramente se detectan depósitos de IgA con el microscopio de inmunofluorescencia. La característica de la MPGN de tipo II (enfermedad por depósitos densos) es la presencia de depósitos electrodensos dentro de la GBM y otras membranas basales renales (según la microscopia electrónica), que se tiñen con C3 pero apenas o nada con las inmunoglobulinas.

Cuadro 264-6. Causas de glomerulonefritis membranoproliferativa (mesangiocapilar)

Idiopática	
Tipo I	Con depósitos inmunitarios subepiteliales y mesangiales
Tipo II	Con depósitos densos intramembranosos que contienen muy poca o ninguna Ig; asociado a factor nefrítico C3
Tipo III	Rasgos de MPGN de tipo I y nefropatía membranosa
Asociados a enfermedades generales o medicamentos[a]	
Enfermedad diseminada por inmunocomplejos	SLE, crioglobulinemia mixta, síndrome de Sjögren
Infecciones crónicas	Hepatitis B y C, VIH, endocarditis bacteriana, derivaciones ventriculoauriculares, absceso visceral
Enfermedades malignas	Leucemias, linfomas
Hepatopatías	Hepatitis crónica activa y cirrosis (generalmente asociada a hepatitis B o C)
Otros	Lipodistrofia parcial, consumo de heroína, sarcoidosis, déficit hereditario de C2, microangiopatías trombóticas

[a] Suele cursar con los rasgos morfológicos de la MPGN idiopática de tipo 1 (véase antes).

Nota: SLE, lupus eritematoso generalizado.

La mayoría de los enfermos con MPGN de tipo I presentan proteinuria masiva o síndrome nefrótico,

sedimento urinario activo y un filtrado glomerular normal o mínimamente alterado. Los valores de C3 están casi siempre reducidos, y los de C1q y C4 son limítrofes o bajos. La MPGN de tipo I es una glomerulonefritis por inmunocomplejos que puede asociarse a diversas infecciones crónicas (p. ej., endocarditis bacteriana, virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C), enfermedades generales por inmunocomplejos (p. ej., SLE, crioglobulinemia) y enfermedades malignas (p. ej., leucemias, linfomas). La MPGN de tipo I suele tener un curso prolongado, y hasta 50% de los pacientes llegan a la insuficiencia renal terminal en plazo de 10 años. No se conoce ningún tratamiento para los pacientes con una lesión progresiva, aparte de la eliminación de la infección, la enfermedad maligna o el proceso generalizado de base, si es posible. Parece que la incidencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I está disminuyendo, debido posiblemente a que la incidencia total de hepatitis C se ha reducido de manera impresionante en los países occidentales en el último decenio.

La MPGN de tipo II también se presenta con proteinuria y síndrome nefrótico, pero algunos enfermos muestran síndrome nefrítico, glomerulonefritis rápidamente progresiva o macrohematuria recidivante. La MPGN de tipo II es una enfermedad autoinmunitaria, con un autoanticuerpo IgG denominado *factor nefrítico C3*, el cual se une a la convertasa de C3 (la enzima que metaboliza C3) y la hace resistente a la desactivación. La MPGN de tipo II sigue una evolución variable; el filtrado glomerular se mantiene estable en algunos enfermos y disminuye gradualmente hasta una ESRD en un plazo de cinco a 10 años en otros. No se cuenta con tratamiento eficaz para esta enfermedad, que se puede acompañar de lipodistrofia parcial, aunque en ocasiones se administran corticoesteroides.

Una tercera forma más rara de MPGN se caracteriza por depósitos inmunitarios subepiteliales. Debe señalarse que un patrón membranoproliferativo de lesión glomerular también puede complicar las microangiopatías trombóticas (p. ej., síndrome de anticuerpo antifosfolípidos, rechazo crónico de aloinjerto, fase de resolución del síndrome hemolítico y urémico y púrpura trombocitopénica trombótica) y la enfermedad por depósitos glomerulares (p. ej., glomerulopatía fibrilar; véase más adelante).

Glomerulonefritis proliferativa mesangial

La biopsia renal muestra un aumento difuso de la celularidad del glomérulo, sobre todo por la proliferación de células mesangiales y endoteliales, así como una infiltración por monocitos en 5 a 10% de los enfermos con síndrome nefrótico idiopático. Los datos de la microscopia de inmunofluorescencia varían y consisten en depósitos de IgA, IgG, IgM, complemento, o alguna combinación de ellos, o bien en ausencia de sustancias de reacción inmunológica. Probablemente esta entidad morfológica abarca un grupo heterogéneo de enfermedades que incluyen formas atípicas de MCD y FSGS, así como variantes más leves o en fase de resolución de las glomerulopatías por inmunocomplejos y pauciinmunitarias descritas anteriormente en el apartado de síndrome nefrítico y RPGN. En consonancia con la heterogeneidad de este diagnóstico, el pronóstico es variable. Por norma, la proteinuria nefrótica persistente augura un mal pronóstico, y

muchos enfermos avanzan hacia una ESRD en 10 a 20 años, a pesar del tratamiento inmunodepresor.

Nefropatía diabética

(véase también cap. 323) La nefropatía diabética es la causa predominante de enfermedad renal terminal (ESRD) en las países desarrollados y representa 30 a 35% de los casos de tratamiento sustitutivo renal en Estados Unidos. La diabetes mellitus de tipo 1 (DM tipo 1, denominada con anterioridad diabetes mellitus insulinodependiente) y la diabetes mellitus de tipo 2 (DM tipo 2, antes llamada diabetes mellitus insulinoindependiente) afectan alrededor de 0.5 y 4% de la población, respectivamente. La nefropatía complica 30% de los casos de DM tipo 1 y alrededor de 20% de los de tipo 2. No obstante, la mayoría de los diabéticos con ESRD padece DM tipo 2, debido a la mayor prevalencia de ésta en el mundo (90% de todos los diabéticos). Los factores de riesgo para la aparición de nefropatía diabética consisten en hiperglucemia, hipertensión arterial, hipertensión e hiperfiltración glomerulares, proteinuria y, posiblemente, tabaquismo, hiperlipidemia y polimorfismos génicos que afectan la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona. Por razones desconocidas, la ESRD causada por la nefropatía diabética es más común en los negros con DM tipo 2 que en los blancos (proporción 4:1), mientras que sucede lo contrario en la DM de tipo 1.

Fisiopatología

Fisiopatología, características clínicas y morfología de la nefropatía diabética parecen semejantes en los tipos 1 y 2 de la DM, aunque aún se discuten la verdadera incidencia y la evolución precisa de la neuropatía en la DM de tipo 2. La hipertensión y la hiperfiltración glomerulares constituyen los primeros trastornos renales de la diabetes experimental y humana, y se producen en el plazo de días a semanas después del diagnóstico. La oligoalbuminuria, así llamada por la eliminación anormal de albúmina (30 a 300 mg en 24 h), se encuentra por debajo de los límites de detección de las tiras reactivas ordinarias y aparece unos cinco años después de hipertensión e hiperfiltración glomerulares sostenidas en la DM de tipo 1.

La oligoalbuminuria es la primera manifestación del daño de la barrera de filtración glomerular y predice una nefropatía manifiesta. La proteinuria que se detecta con las tiras reactivas y que alcanza en último término niveles nefróticos, suele aparecer entre cinco y 10 años después del inicio de la oligoalbuminuria (es decir, 10 a 15 años después del inicio de la diabetes) y se asocia a hipertensión y pérdida progresiva de la función renal. Además, los enfermos presentan rasgos de enfermedad tubulointersticial como hiperpotasiemia o acidosis tubular renal de tipo IV. La ESRD se desarrolla generalmente a los cinco a 10 años del comienzo de la nefropatía manifiesta. Como se mencionó antes, la evolución de la nefropatía diabética es más breve en la DM de tipo 2, y muchos pacientes presentan nefropatía establecida e hipertensión. La nefropatía diabética se diagnostica de ordinario por el cuadro clínico, sin necesidad de biopsia renal. Las claves más importantes son tamaño normal o aumentado de los riñones, signos de retinopatía diabética proliferativa y sedimento urinario benigno. La retinopatía se produce en 90 y 60% de los enfermos con DM de tipo

1 y DM de tipo 2, respectivamente, que sufren neuropatía.

Cambios patológicos

Las primeras anomalías morfológicas en la nefropatía diabética consisten en engrosamiento de la membrana basal del glomérulo (GBM) y expansión del mesangio, debidos a la acumulación de matriz extracelular. Con el tiempo, la acumulación de matriz se torna difusa y aparece como una glomerulosclerosis eosinófila, que se tiñe con ácido peryódico-Schiff, en la biopsia renal. Las zonas más llamativas con expansión nodular de la matriz (glomerulosclerosis nodular, la clásica lesión de Kimelstiel-Wilson) se superponen a menudo. Los glomérulos y los riñones son casi siempre normales o tienen tamaño aumentado, rasgo que diferencia la nefropatía diabética de gran parte de las otras formas de insuficiencia renal crónica (otras dos excepciones que conviene recordar son la amiloidosis renal y la poliquistosis renal). Al microscopio de inmunofluorescencia se observa un depósito lineal de IgG a lo largo de la GBM, aunque no tiene el significado inmunopatógeno que en la enfermedad anti-GBM. No se detectan depósitos inmunitarios. Los vasos renales suelen presentar ateroesclerosis, debida a la hiperlipidemia, y arteriosclerosis hipertensiva.

Los factores implicados en el desencadenamiento del aumento de la producción de matriz en la DM son hipertensión glomerular, efectos directos de la hiperglucemia sobre las células mesangiales, productos terminales avanzados de la glucosilación, factores de crecimiento como hormona del crecimiento, factor 1 de crecimiento tipo insulina, angiotensina II y CGTF, citocinas como TGF-β, hiperlipidemia y acumulación celular de sorbitol. Los criterios clínicos y de laboratorio complementarios sugieren un cometido importante de los factores hemodinámicos. La presión hidrostática glomerular y la GFR aumentan en plazo de meses después del desarrollo de la hiperglucemia. Aún se intenta definir el mecanismo por el que la DM induce hipertensión glomerular, y parece abarcar factores circulantes (como péptido auricular natriurético) que actúan en concierto con los efectos diuréticos de la glucosa elevada sobre el citoesqueleto de actina de las células de músculo liso mesangiales renales y vasculares.

Bajo esta estructura de enfermedad, la glucosuria desencadena aumento de la resorción de glucosa acoplada a sodio en el túbulo proximal, lo que tiene como consecuencia un aumento del contenido de sodio y del volumen extracelular corporales totales. Como reacción compensadora, se descarga péptido natriurético auricular desde los miocitos cardíacos, que induce natriuresis en parte al desencadenar dilatación arteriolar aferente y aumentar, de este modo, la presión intraglomerular y la GFR. Aunque esta reacción compensadora es apropiada a corto plazo, la hipertensión glomerular sostenida produce engrosamiento de la GBM, aumento de la producción de matriz mesangial y glomerulosclerosis con trastorno de la función de barrera. La exposición de las células mesangiales y las de músculo liso vascular a la glucosa elevada *in vitro* e *in vivo* da por resultado desintegración del esqueleto de actina, posiblemente por la acción de especies reactivas de oxígeno, lo que hace a las células relativamente insensibles a los vasoconstrictores y contribuye en mayor grado aún a la vasodilatación arteriolar aferente y a la hipertensión glomerular. De manera congruente con la función central que tiene la presión intraglomerular en la patogénesis de la nefropatía diabética, los

inhibidores de la ACE y los ARB, que la disminuyen, frenan el avance de la nefropatía diabética incluso en pacientes normotensos.

Aún falta aclarar el motivo por el que la DM y la hipertensión glomerular inducen glomerulosclerosis sólo en algunos individuos, no en todos los que experimentan estos trastornos. Los estudios epidemiológicos y los efectuados sobre la concordancia en gemelos idénticos sugieren que pueden desempeñar una función ciertos factores genéticos importantes pero aún no identificados. Es probable que los factores hemodinámicos y metabólicos actúen en concierto para generar el fenotipo glomerulosclerótico final en los pacientes predispuestos desde el punto de vista genético.

Tratamiento

El tratamiento tiene como finalidad retrasar el avance de la nefropatía al controlar aspectos como glucemia, presión arterial general y presión capilar glomerular. El control de la glucemia se logra mediante regulación de la dieta y administración de agentes hipoglucemiantes orales e insulina. Los inhibidores de la ACE y los ARB se consideran los fármacos más adecuados, porque controlan las hipertensiones tanto general como glomerular al inhibir las acciones de la angiotensina II sobre los vasos de la circulación general y las arteriolas renales eferentes. Además, estos agentes atenúan también los efectos estimuladores de la angiotensina II sobre el crecimiento de la célula glomerular y la producción de matriz. Como los inhibidores de la ACE incrementaron de manera concluyente el tiempo para la ocurrencia de ESRD en 50% de los pacientes con DM tipo I en diversos estudios controlados de distribución al azar, y probablemente retrasen también este avance en la DM tipo 2, se recomienda que todos los pacientes con diabetes de más de 12 años de edad se investiguen cada año en busca de microalbuminuria, incluso en ausencia de hipertensión generalizada. Los ARB aminoraron el avance de la nefropatía diabética en individuos que padecían diabetes tipo 2 en dos estudios de distribución al azar efectuados recientemente, y son fármacos alternativos de los inhibidores de la ACE para la protección renal. Alrededor de 80% de los diabéticos requieren más de un fármaco para controlar la hipertensión generalizada, y reducirla con energía en ellos retrasa el avance de la nefropatía y otras complicaciones diabéticas.

La nefropatía diabética es la causa más frecuente de ESRD que requiere tratamiento de reemplazo renal, y los pacientes diabéticos tienen la tasa de mortalidad anual más elevada (20 a 30%) de todos los grupos de tratamiento con diálisis, en gran parte como consecuencia de ateroesclerosis acelerada. Las tasas de supervivencia de los pacientes más jóvenes que se someten a diálisis peritoneal o hemodiálisis son equivalentes; sin embargo, los diabéticos de mayor edad parecen tener una mortalidad más elevada cuando se someten a diálisis peritoneal. El modo preferido de tratamiento de reemplazo renal para los pacientes que son por lo demás adecuados desde el punto de vista médico es el trasplante renal, incluido o no el de páncreas.

Enfermedades por depósito glomerular

Las enfermedades por depósito glomerular se caracterizan por la acumulación de proteínas anómalas, casi siempre inmunoglobulinas o fragmentos de éstas, dentro del glomérulo; cabe citar

amiloidosis, enfermedad por depósito de cadenas ligeras y pesadas, crioglobulinemia y glomerulonefritis fibrilar o inmunotactoide, que se describen a continuación.

Amiloidosis renal

La amiloidosis se clasifica de conformidad con el componente principal de sus fibrillas (cap. 310). Ocurre superposición importante en las presentaciones clinicopatológicas de las enfermedades por amiloide (AL) y amiloide A (AA). Los glomérulos sufren daño en 75 a 90% de estos enfermos, generalmente en combinación con otros órganos. El correlato clínico del depósito glomerular de amiloide es la proteinuria nefrótica. Además, >50% de los enfermos presentan alteraciones de la filtración glomerular en el momento del diagnóstico. Ocurre hipertensión en 20 a 25% de los casos; por lo general, el tamaño del riñón es normal o aumenta ligeramente. Un pequeño grupo de enfermos padecen insuficiencia renal (por el depósito de amiloide en los vasos renales) o síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrógena o acidosis tubular renal debidas a las lesiones tubulointersticiales. La biopsia del recto y del tejido adiposo abdominal revela depósitos de amiloide en alrededor de 70% de los enfermos y puede evitar la biopsia de riñón.

La biopsia renal tiene un rendimiento muy elevado cuando existen datos clínicos de lesión renal. Las primeras lesiones anatomopatológicas consisten en expansión del mesangio por el material hialino amorfo y engrosamiento de la GBM. El depósito constante de amiloide determina grandes masas nodulares eosinófilas. Si se tiñen con rojo Congo, estos depósitos adoptan una birrefringencia de color verde-manzana con la luz polarizada. El microscopio electrónico muestra las fibrillas características no ramificadas extracelulares de amiloide, que miden 7.5 a 10 nm de diámetro. También se observan depósitos de amiloide en la región tubulointersticial y vascular, que a veces destacan más que los depósitos glomerulares.

Tratamiento

La mayoría de los enfermos con daño renal por amiloidosis AL terminan padeciendo ESRD en dos a cinco años. No se ha demostrado que ningún tratamiento mejore el pronóstico; sin embargo, se ha descrito alguna respuesta con la combinación de melfalán y prednisona. Los estudios preliminares han descrito los efectos beneficiosos del melfalán en dosis elevadas combinado con el autotrasplante de células madre. La colquicina retrasa el inicio de la nefropatía en los enfermos con fiebre mediterránea familiar, pero no ha resultado útil en los que tienen una enfermedad ya establecida u otros tipos de amiloidosis. Si se erradica la causa subyacente se puede lograr una remisión de la amiloidosis AA. Se debe ofrecer tratamiento sustitutivo renal a los enfermos con ESRD; sin embargo, la supervivencia al cabo de un año de la diálisis es baja (aproximadamente 66%), en comparación con la que se observa para otras causas de ESRD. La mayoría de los enfermos mueren a causa de las complicaciones extrarrenales, en particular las lesiones cardiovasculares. El trasplante renal constituye una opción viable en los enfermos con amiloidosis AA cuya enfermedad primaria ha sido erradicada. También puede ofrecerse a los pacientes con amiloidosis AL, pero el pronóstico sombrío de éstos debido a las lesiones extrarrenales los convierte

en candidatos poco idóneos. Una vez más, la supervivencia es menor que en otros grupos de ESRD, pero el exceso de mortalidad se debe a las complicaciones infecciosas y cardiovasculares. La amiloidosis recidiva a menudo en el aloinjerto, pero casi nunca determina su pérdida.

Enfermedad por depósito de cadenas ligeras

(véase también cap. 98) La lesión renal complica 90% de los casos de enfermedad por depósito de cadenas ligeras (*light chain deposition disease*, LCDD) y suele constituir el rasgo predominante. Las manifestaciones iniciales consisten en síndrome nefrótico y alteración renal. Ocurre microhematuria en 20% de los casos. Cuando las cadenas ligeras se depositan sobre todo en los túbulos se observa un defecto de la eliminación de hidrogeniones y potasio y de la concentración urinaria. La lesión anatomopatológica más frecuente en la biopsia renal es un engrosamiento acordonado de la membrana basal tubular por depósito de cadenas ligeras. En 33% de los casos se observa expansión mesangial y glomerulosclerosis nodular. Este aspecto de la microscopia óptica remeda el de la MPGN idiopática y la nefropatía diabética. A veces se superponen semilunas. Los estudios de inmunofluorescencia revelan una intensa positividad para las cadenas ligeras monoclonales, a diferencia de lo que ocurre en la amiloidosis AL, porque se forma un depósito característico en la región constante de la inmunoglobulina. Los depósitos hísticos en la LCDD son granulosos y no fibrilares en la microscopia electrónica, tienen un carácter más amorfo, no se tiñen con el rojo Congo y muestran afinidad aparentemente mayor por la membrana basal.

El pronóstico de la LCDD es sombrío cuando se asocia a mieloma múltiple; la mayoría de los enfermos evolucionan muy rápidamente a ESRD. El tratamiento con melfalán y prednisona reduce la proteinuria y estabiliza la función renal, según estudios no controlados. Si no existe mieloma, el pronóstico es más variable; algunos enfermos han respondido al trasplante renal.

Macroglobulinemia de waldenström

(véase también cap. 98) Este trastorno se caracteriza por proliferación monoclonal de un clon de células plasmáticas secretor de IgM. La paraproteína IgM circulante suele determinar un síndrome de hiperviscosidad que puede alterar el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular. La lesión renal directa ocurre raramente y, cuando lo hace, se manifiesta por el depósito de grandes masas amorfas de material eosinófilo en los capilares glomerulares. A veces ocurre también amiloidosis renal.

Glomerulopatía inmunotactoide fibrilar

Esta entidad clinicopatológica emergente constituye 1% de todos los diagnósticos en la serie más grande de biopsias renales publicada. Virtualmente todos los pacientes experimentan proteinuria, y alrededor de 50% sufren síndrome nefrótico. En su mayoría tienen además hematuria, hipertensión e insuficiencia renal. Los aspectos observados en la microscopia óptica varían desde expansión mesangial con engrosamiento de la membrana basal y material positivo a la tinción con PAS hasta glomerulonefritis proliferativa y con semilunas. En la microscopia electrónica se observa que este material positivo a la coloración de PAS está compuesto por haces de microfibrillas y microtúbulos

distribuidos al azar (glomerulopatía fibrilar) o bien organizados (glomerulopatía inmunotactoide), cuya composición no se ha definido aún. También falta definir la etiología de la glomerulopatía fibrilar inmunotactoide. Los pacientes con la variante inmunotactoide tienen mayor incidencia de enfermedades malignas linfoproliferativas. No existe un tratamiento de eficacia comprobada para la glomerulopatía fibrilar inmunotactoide, y muchos pacientes avanzan a ESRD en plazo de uno a 10 años. El trasplante parece una opción viable en este último caso.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anormalidades asintomáticas del sedimento urinario: introducción

Muchos casos de enfermedad glomerular se diagnostican cuando se identifican hematuria o proteinuria asintomáticas en el examen sistemático del sedimento urinario como parte de las valoraciones médicas previas a la contratación laboral o relacionadas con seguros.

Hematuria

Una gran parte de las hematurias glomerulares asintomáticas obedecen a nefropatía por IgA (enfermedad de Berger) o a enfermedad de membrana basal fina *(thin basement membrane*, TBM*)* (hematuria benigna). El síndrome de Alport representa una etiología menos frecuente, pero más ominosa de hematuria solitaria (véase después en este capítulo). Se trata de la variante más frecuente de nefritis hereditaria, casi siempre se transmite como un rasgo dominante ligado al cromosoma X y se asocia a sordera neurosensorial, alteraciones oftálmicas e insuficiencia renal progresiva. La enfermedad de membrana basal fina puede ser familiar pero, a diferencia del síndrome de Alport, sigue una evolución benigna. La hematuria asintomática también puede constituir el signo de presentación de las formas más leves de muchas otras glomerulopatías proliferativas primarias y secundarias. La hematuria glomerular debe distinguirse de algunas causas parenquimatosas renales o extrarrenales de hematuria. Particular mención merecen las enfermedades malignas del riñón y el aparato urinario, sobre todo en los varones de mayor edad. Otros posibles diagnósticos son enfermedades vasculares, quísticas y tubulointersticiales; necrosis papilar; hipercalciuria e hiperuricosuria; hipertrofia prostática benigna; y cálculos renales. Son claves esenciales de la presencia de una hematuria glomerular la detección de cilindros eritrocíticos en la orina, las alteraciones morfológicas de los hematíes en orina, la proteinuria superior a 2.0 g en 24 h y las pruebas clínicas o serológicas de un síndrome nefrítico, RPGN o una enfermedad general compatible.

Nefropatía por IgA (enfermedad de Berger)

La nefropatía por IgA es la glomerulopatía más frecuente del mundo y representa 10 a 40% de las glomerulonefritis en gran parte de las series (cuadro 264-7). Se trata de un proceso muy común en el sur de Europa y en Asia, y es quizá más frecuente en negros que en blancos. Se ha descrito una acumulación familiar, aunque rara. La mayor parte de los casos son idiopáticos. Las anomalías renales y serológicas de la nefropatía por IgA no se distinguen de las de la púrpura de Henoch-Schönlein; la mayoría de los expertos consideran que se trata del espectro de una misma

enfermedad. Más raramente, la nefropatía por IgA acompaña a enfermedades generales, como hepatopatía crónica, enfermedad de Crohn, adenocarcinoma gastrointestinal, bronquiolitis obstructiva crónica, neumonía intersticial idiopática, dermatitis herpetiforme, micosis fungoide, lepra, espondilitis anquilosante, policondritis recidivante y síndrome de Sjögren. En muchas de estas enfermedades, la IgA se deposita en el glomérulo sin provocar inflamación, lo que puede suponer una secuela clínicamente insignificante del trastorno en la homeostasis de la IgA.

Cuadro 264-7. Enfermedades asociadas a nefropatía por IgA

Idiopática (mayoría)	
Limitada al riñón o secundaria a púrpura de Henoch-Schönlein	
Asociada a enfermedades generales o medicamentos[a]	
Hígado	Hepatopatía crónica con afección del árbol biliar
Aparato digestivo	Enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, adenocarcinoma
Aparato respiratorio	Neumonitis intersticial idiopática, bronquiolitis obstructiva, adenocarcinoma
Piel	Dermatitis herpetiforme, micosis fungoide, lepra
Ojos	Epiescleritis, uveítis anterior
Otros	Espondilitis anquilosante, policondritis recidivante, síndrome de Sjögren, gammapatía monoclonal por IgA, esquistosomosis

[a] Se ha descrito un depósito llamativo de IgA en estos trastornos, pero son raras la inflamación y la disfunción glomerulares graves.

Los enfermos con nefropatía por IgA suelen presentar macrohematuria a las 24 a 48 h de infección faríngea o digestiva, vacunación o esfuerzo agotador. Los demás casos se diagnostican al descubrir una microhematuria en una exploración física sistemática. La hipertensión (20 a 30%) y el síndrome nefrótico (casi 10%) son raros en el momento de la presentación. El estudio al microscopio óptico de las muestras de biopsia renal en los casos típicos revela expansión del mesangio con aumento de la matriz y las células. Conforme avanza el proceso se aprecian proliferación difusa, semilunas celulares, inflamación intersticial y áreas de glomerulosclerosis. El dato diagnóstico que da nombre a la enfermedad es el depósito de IgA en el mesangio, detectado por microscopia de inmunofluorescencia. En general, C3 se localiza en la zona de los depósitos inmunitarios e IgG se detecta en 50% de las ocasiones. La microscopia electrónica revela depósitos electrodensos en el mesangio que, en los casos graves, se extienden hasta el espacio subendotelial paramesangial. No se conoce bien la patogenia de la nefropatía por IgA. Entre las anormalidades principales del metabolismo de la IgA descritas en estos casos están producción aumentada de la inmunoglobulina, glucosilación anormal de ésta y trastorno de su depuración. Aunque la nefropatía por IgA se acompaña de trastorno de la inmunidad de la mucosa, la mayor parte de la inmunoglobulina mencionada que se deposita en el riñón parece derivarse de células de la médula ósea.

Tratamiento

El tratamiento óptimo de la nefropatía por IgA es motivo de debate y controversia sostenidos. Muchos investigadores versados en la materia aconsejan sólo observar a los pacientes que no tienen trastornada la GFR y con proteinuria menor de 1 g/día. Suelen prescribirse inhibidores de la ACE por su efecto renoprotector en los pacientes que tienen enfermedad más grave. En un estudio se sugirió una función de los glucocorticoides administrados de manera prolongada (seis meses) a dosis elevadas a pacientes que llegaron a la asistencia con trastorno de la GFR y proteinuria de más de 1 g al día. Estudios al azar con testigos en los que se valoró la eficacia de la ingestión diaria de aceites de pescado ofrecieron resultados conflictivos. Tampoco se ha comprobado la eficacia de otros agentes inmunosupresores como ciclofosfamida y mofetil de micofenolato, y estos agentes suelen reservarse para los pocos pacientes que llegan al médico con síndrome nefrítico o RPGN, y formación agresiva de semilunas e inflamación glomerular notable en la biopsia renal.

La nefropatía por IgA tiende a aplacarse con el paso de los decenios, y los enfermos a menudo padecen exacerbaciones de la hematuria y la insuficiencia renal durante infecciones intercurrentes. Hasta 20 a 50% de los casos llegan a sufrir insuficiencia renal terminal en un plazo de 20 años. Los elementos clínicos que predicen un pronóstico desfavorable son edad avanzada, sexo masculino, hipertensión, proteinuria en el intervalo nefrótico e insuficiencia renal en el momento de la presentación. Las características histológicas que auguran una mala evolución comprenden enfermedad difusa grave, proliferación extracapilar (semilunas), extensión del ataque inmunitario al espacio subendotelial paramesangial, glomerulosclerosis, fibrosis intersticial y hialinosis arteriolar.

Enfermedad de membrana basal fina (hematuria benigna)

Este trastorno puede tener un carácter hereditario y familiar o bien esporádico, y es tan frecuente como la nefropatía por IgA en algunas series de hematuria asintomática. Cuando tiene carácter familiar, se hereda casi siempre como rasgo autosómico dominante y obedece a un defecto del gen que codifica la cadena α4 del colágeno de tipo IV. No se han aclarado las bases moleculares de la forma esporádica de la enfermedad de membrana basal fina. Ésta suele manifestarse en la infancia por una hematuria persistente. También se ha descrito hematuria intermitente con exacerbaciones durante infecciones respiratorias altas. El aspecto del riñón en la microscopia óptica y de inmunofluorescencia es normal. La membrana basal suele estar adelgazada en comparación con los sujetos normales. Este proceso casi siempre es benigno, y por eso la insuficiencia renal progresiva o la proteinuria obligan a descartar otro diagnóstico. Sin embargo, al parecer unos cuantos pacientes desarrollan hipertensión y glomerulosclerosis focal durante la vigilancia prolongada, y suelen prescribirse inhibidores de la ACE a estos sujetos con la finalidad de atenuar su lesión renal.

Síndrome de alport (nefritis hereditaria)

El síndrome de Alport es la nefritis hereditaria más común, y suele transmitirse como un rasgo dominante ligado al cromosoma X. El defecto genético reside en el gen de la cadena α5 del colágeno de tipo IV, situado en el brazo largo del cromosoma X; el colágeno de tipo IV es uno de

los principales componentes de la GBM. Se han detectado numerosas mutaciones genéticas (cap. 342).

Las características típicas en la microscopia óptica de la muestra de biopsia renal son hipercelularidad del mesangio, glomerulosclerosis focal y segmentaria, fibrosis tubulointersticial crónica, atrofia y acumulación de células espumosas. El microscopio electrónico muestra engrosamiento, fragmentación y descomposición por capas de la lámina densa de la membrana basal glomerular.

Los varones que experimentan la enfermedad tienden a avanzar hasta ESRD y son candidatos adecuados para diálisis y trasplante. Se prescriben de manera característica inhibidores de la ACE durante la fase predialítica, con la finalidad de aminorar la declinación de la GFR. Cerca de 5% de los receptores de trasplantes desarrollan la enfermedad contra GBM en el aloinjerto renal; su sistema inmunitario reconoce la GBM del riñón trasplantado como antígeno extraño. Estos pacientes pueden tener anticuerpos contra las cadenas α3 (síndrome de Goodpasture) o α5 de colágena del tipo IV, probablemente porque la síntesis defectuosa de la cadena α5 da por resultado incorporación u orientación incorrectas de la cadena α3 en la GBM. En la mayoría de los pacientes esta enfermedad anti-GBM ulterior al trasplante no trastorna en grado significativo la membrana basal del glomérulo.

Proteinuria

Entre 0.5 y 10% de la población tiene proteinuria aislada, que se define como proteinuria en presencia de sedimento urinario por lo demás normal, estudio radiográfico normal del aparato urinario y ausencia de nefropatías. La mayoría de estos enfermos eliminan <2 g de proteínas al día, y el pronóstico es excelente (*proteinuria benigna solitaria*) en más de 80%. Una minoría (10 a 25%) sufren proteinuria persistente (*proteinuria solitaria persistente*) y algunos acaban con insuficiencia renal progresiva en 10 a 20 años.

Proteinuria solitaria benigna

Las categorías principales de la proteinuria solitaria benigna son proteinuria idiopática transitoria, proteinuria funcional, proteinuria intermitente y proteinuria postural. La *proteinuria idiopática transitoria* casi siempre afecta a adultos jóvenes y consiste en proteinuria que se detecta con la tira reactiva en una persona por lo demás sana y desaparece espontáneamente antes de la siguiente visita. La *proteinuria funcional* se refiere a la proteinuria transitoria que se produce durante estados de fiebre, exposición al frío, estrés emocional, insuficiencia cardíaca congestiva o apnea obstructiva del sueño. Este fenómeno se ha atribuido a cambios en la presión de ultrafiltración, en la permeabilidad de la membrana glomerular, o ambas. Los enfermos con *proteinuria intermitente* tienen proteinuria en cerca de la mitad de las muestras de orina y no muestran ninguna otra anomalía renal ni general asociada. La *proteinuria postural* (por lo común <2.0 g en 24 h) sólo se manifiesta en posición erecta. Este trastorno afecta a 2 a 5% de los adolescentes y puede producirse de manera pasajera (casi 80%) o permanente (casi 20%). La proteinuria postural fija

desaparece en la mayoría de los casos a los 10 a 20 años. En todas estas circunstancias, la biopsia renal revela un parénquima renal normal o alteraciones leves e inespecíficas de los podocitos o del mesangio. El pronóstico es excelente en todos los enfermos.

Proteinuria solitaria persistente

La proteinuria solitaria que se detecta en varias visitas ambulatorias con el paciente en decúbito y bipedestación suele indicar una lesión anatómica renal. Casi todas las glomerulopatías que inducen un síndrome nefrótico (véase antes) pueden causar proteinuria aislada persistente. La lesión más común en la biopsia renal es la glomerulonefritis proliferativa mesangial leve, con o sin glomerulosclerosis focal y segmentaria (30 a 70%), seguida de la glomerulonefritis proliferativa focal o difusa (aproximadamente 15%) y la nefritis intersticial (casi 5%). Esta entidad clínica conlleva un pronóstico más desfavorable que la proteinuria solitaria benigna, pero aun así bastante bueno, ya que sólo 20 a 40% de los enfermos experimenta insuficiencia renal a los 20 años. Además, es muy raro que avancen a ESRD. En los enfermos de mayor edad conviene descartar una gammapatía monoclonal mediante electroforesis de la orina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Glomerulonefritis crónica y otros trastornos glomerulares

Este síndrome se caracteriza por proteinuria y hematuria persistentes, así como insuficiencia renal que avanza lentamente a lo largo de los años. Habitualmente, la glomerulonefritis crónica se detecta: 1) en un análisis sistemático de orina, 2) cuando el análisis sistemático de sangre revela anemia inexplicable o aumento del nitrógeno ureico en sangre y creatinina, 3) tras la visualización de riñones de pequeño tamaño en la radiografía de abdomen, 4) durante el estudio de causas de hipertensión secundaria o 5) durante una exacerbación clínica de la glomerulonefritis desencadenada por faringitis (sinfaringítica) u otras infecciones. Las glomerulonefritis crónicas pueden representar una manifestación de cualquier glomerulopatía importante. Aunque la biopsia renal puede revelar la lesión glomerular causante, la retracción cicatrizal y la esclerosis de los glomérulos están a menudo tan avanzadas en el momento en que se ve por primera vez al paciente que podría resultar imposible definir el diagnóstico primario. La inflamación y la cicatrización tubulointersticial son frecuentes y auguran un mal pronóstico. La hipertensión glomerular y la hiperfiltración en las nefronas supervivientes funcionales a veces aceleran la evolución hacia la insuficiencia renal terminal. El tratamiento se basa en reducir la hipertensión arterial y glomerular, generalmente con un inhibidor de la ACE o ARB, y controlar el volumen extracelular, la anemia, las alteraciones metabólicas y el síndrome urémico a través de un uso prudente de diuréticos y eritropoyetina, y con modificaciones dietéticas. Algunos enfermos llegan a padecer una ESRD y precisan tratamiento de sustitución renal con diálisis o trasplante.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades glomerulares en situaciones clínicas específicas

Cuando se considera el criterio clínico que debe adoptarse en el caso de los pacientes que llegan a la asistencia con anormalidades del sedimento urinario, es conveniente considerar diversos escenarios clínicos específicos: 1) pacientes en los que la presentación o los antecedentes familiares sugieren una enfermedad hereditaria, 2) pacientes que consumen sustancias terapéuticas o recreativas, 3) enfermedad glomerular en un caso de infección diseminada, 4) enfermedad glomerular en un individuo con neoplasia y 5) enfermedad glomerular en sujetos con artritis y enfermedades del tejido conjuntivo.

Enfermedad hereditaria con afección glomerular

Aunque relativamente raras, las enfermedades glomerulares hereditarias constituyen una categoría importante de trastorno glomerular por su proclividad a producir pérdida progresiva de la función renal y de transmitirse por generaciones. Más aún, los estudios sobre la patogénesis de estos trastornos han ofrecido nuevos indicios de importancia sobre la fisiología y la fisiopatología renales de un grupo más amplio de glomerulopatías.

Síndrome de Alport

El síndrome de Alport es la forma más frecuente de enfermedad glomerular hereditaria (cap. 342).

Enfermedad de células falciformes

(véase también cap. 91) La enfermedad glomerular es frecuente (15 a 30%) en los homocigotos para la enfermedad de células falciformes. Ocurren hiperfiltración e hipertrofia glomerulares dentro de los cinco primeros años de la vida. Desarrollan proteinuria 15 a 30% de los pacientes durante los tres primeros decenios, y el problema culmina en ESRD en otro 5%. La patología glomerular suele ser glomerulosclerosis segmentaria focal, probablemente por hipertensión capilar glomerular sostenida. En ocasiones se observa también MPGN. Los factores de predicción de insuficiencia renal crónica son anemia que empeora, proteinuria, síndrome nefrótico e hipertensión. Los inhibidores de la ACE y los ARB pueden aminorar el avance de la enfermedad renal al disminuir la hipertensión generalizada y capilar glomerular.

Enfermedad de Fabry

(véase también cap. 340) En pacientes con esta enfermedad, la biopsia renal revela acumulación de glucoesfingolípidos con componentes galactosilo alfa terminales en los lisosomas de las células

glomerulares, tubulares, vasculares e intersticiales. Las glomerulosclerosis focal y global son manifestaciones tardías. La microscopia electrónica revela formaciones laminares concéntricas apiladas que se conocen como cuerpos "mieloides" y que son características. La enfermedad renal se manifiesta hacia el final de la adolescencia y los primeros años de la edad adulta como lipiduria, proteinuria con hematuria mínima, síndrome nefrótico, hipertensión e insuficiencia renal progresiva. La lesión renal también avanza y estos pacientes suelen tolerar mal los cambios hemodinámicos a causa de enfermedad vascular inexorable. Se ha demostrado lentificación significativa del avance de la enfermedad en los primeros estudios de restitución enzimática con α-galactosidasa A recombinante humana. Se ha informado de buenos resultados en el trasplante renal a pesar de la recurrencia en el aloinjerto.

Síndrome de uña y rótula

El síndrome de uña y rótula es un trastorno hereditario raro que se transmite como rasgo autosómico dominante. El gen anormal está localizado en el brazo largo del cromosoma 9 y codifica un factor de transcripción del tipo del homeodominio LIM, a saber, LMX1B. El fenotipo se caracteriza por anormalidades óseas múltiples, que afectan primordialmente codos y rodillas, y displasia ungueal. Cerca de 50% de los pacientes experimentan nefropatía clínicamente manifiesta. La microscopia óptica de la biopsia renal revela engrosamiento local de la GBM, atrofia tubular, fibrosis intersticial y grados variables de esclerosis glomerular. La enfermedad suele manifestarse desde el punto de vista clínico como hematuria y proteinuria asintomáticas, en ocasiones dentro de los límites nefróticos, pero puede ser también silenciosa. La lesión renal es relativamente benigna, y avanza hasta ESRD en 10 a 30% de los casos.

Lipodistrofia

La MPGN del tipo II (enfermedad de depósitos densos) es la lesión glomerular más frecuente en quienes experimentan lipodistrofia (80%), en tanto que la MPGN del tipo I afecta a los restantes (20%). La enfermedad ocurre principalmente en mujeres de cinco a 15 años de edad, y la presentación y evolución clínicas son semejantes a las observadas en caso de MPGN idiopática, es decir, proteinuria dentro de límites nefróticos e insuficiencia renal progresiva. Son frecuentes las concentraciones bajas de C3 acompañadas de factor C3 nefrítico (véase antes en este capítulo).

Deficiencia de aciltransferasa de lecitincolesterol

(véase también cap. 335) Las manifestaciones renales de esta enfermedad consisten en proteinuria, microhematuria e insuficiencia renal progresiva. La biopsia renal revela de manera característica glomerulosclerosis focal y segmentaria. Es también manifiesto el desprendimiento de células endoteliales y las luces capilares pueden estar ocluidas por células espumosas (vacuoladas). Se ha comprobado la recurrencia de la enfermedad en el aloinjerto renal, pero sin trastorno notable de su función.

Enfermedad glomerular inducida por fármacos

Diversos fármacos lesionan la barrera de filtración glomerular e inducen proteinuria y síndrome nefrótico (cuadro 264-8). En contraste, es rara la glomerulonefritis proliferativa inducida por fármacos. Se considerarán aquí las glomerulopatías inducidas por fármacos más frecuentes.

Cuadro 264-8. Enfermedad glomerular inducida por fármacos

Lesión morfológica	Fármaco
Enfermedad de cambios mínimos (generalmente con nefritis intersticial)	Antiinflamatorios no esteroideos
	Interferón alfa recombinante
	Rifampicina
	Ampicilina
Nefropatía membranosa	Penicilamina
	Oro
	Mercurio
	Trimetadiona
	Captoprilo
	Clormetiazol
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	Heroína
GN necrosante pauciinmunitaria	Ciprofloxacina
	Hidralacina
GN proliferativa con vasculitis	Alopurinol
	Penicilina
	Sulfonamidas
	Tiazidas
	Anfetaminas por vía intravenosa
RPGN	Rifampicina
	Warfarina
	Carbimazol
	Amoxicilina
	Penicilamina

Nota: GN, glomerulonefritis; RPGN, glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Los *NSAID* poseen diferentes efectos secundarios sobre el riñón, entre otros insuficiencia renal aguda de causa hemodinámica, retención de sal y agua, hiponatriemia, hiperpotasiemia, necrosis papilar, nefritis intersticial aguda, síndrome nefrótico y ESRD. El síndrome nefrótico y la insuficiencia renal aguda coexisten a menudo por la combinación de nefritis intersticial aguda y una lesión glomerular idéntica a la de la enfermedad de cambios mínimos. Esta entidad afecta principalmente a los enfermos que toman derivados del ácido propiónico, como fenoprofeno,

ibuprofeno y naproxeno, pero puede ocurrir con otros NSAID, como ampicilina, rifampicina e interferón alfa. La enfermedad renal suele remitir cuando se retira el medicamento. La nefropatía membranosa se ha descrito también como una reacción idiosincrásica a los NSAID. Aunque los inhibidores más selectivos de la ciclooxigenasa (COX) 2 parecen producir menos toxicidad renal, se han informado para los fármacos de este grupo muchos de los síndromes renales descritos que producen los antiinflamatorios no esteroideos.

El tratamiento con *oro*, administrado en inyección o por vía oral, induce proteinuria en 5 a 25% de los pacientes con artritis reumatoide. La proteinuria aparece a los cuatro a seis meses del tratamiento, y hasta 33% de los enfermos experimentan un síndrome nefrótico florido. En la biopsia renal habitualmente se observa glomerulopatía membranosa, aunque también pueden existir enfermedad de cambios mínimos o lesiones proliferativas del mesangio. En cambio, es rara la alteración renal progresiva. El síndrome nefrótico es más común en los enfermos con el antígeno HLA-B8/DR3, lo que sugiere una predisposición genética. La proteinuria remite gradualmente cuando se retira este medicamento.

La *penicilamina* provoca proteinuria en 5 a 30% de los enfermos. Como sucede con el oro, la lesión glomerular subyacente suele ser una glomerulopatía membranosa, y la proteinuria desaparece de manera progresiva al retirar el fármaco. Se ha detectado además insuficiencia renal aguda secundaria a glomerulonefritis con semilunas y depósitos inmunitarios.

La *heroína por vía intravenosa* se asocia a una mayor incidencia de glomerulosclerosis focal y segmentaria (nefropatía asociada a heroína). Se desconoce si la nefrotoxina es la propia heroína u otra sustancia contaminante. La nefropatía asociada a heroína afecta fundamentalmente a personas de raza negra y se caracteriza por síndrome nefrótico, hipertensión y avance gradual hacia ESRD en un plazo de tres a cinco años. Las características anatomopatológicas se parecen a las de la glomerulosclerosis idiopática focal y segmentaria, aunque el depósito mesangial de IgM y C3 a veces resulta más llamativo. La incidencia de esta enfermedad está disminuyendo de forma constante. Quizá el motivo sea la mayor pureza de la heroína que se vende en la calle o el sesgo en la atribución de la glomerulosclerosis focal y segmentaria a una infección por el VIH cuando coexisten ambos factores de riesgo. El consumo de *anfetaminas* por vía intravenosa supone una causa infrecuente de vasculitis generalizada necrosante.

Lesiones glomerulares relacionadas con enfermedades infecciosas

Los microorganismos infecciosos pueden inducir enfermedad glomerular por diferentes mecanismos: 1) infección directa de las células renales, 2) elaboración de nefrotoxinas como la verotoxina de *Escherichia coli*, 3) inducción del depósito intraglomerular de inmunocomplejos (p. ej., glomerulonefritis posinfecciosa) o crioglobulinas (p. ej., hepatitis B o C) y 4) estímulo crónico para la formación de fibrillas de amiloide, como sucede en la amiloidosis AA. La infección directa de las células glomerulares es un mecanismo relativamente raro de lesión, pero se ha implicado en la patogénesis de la nefropatía que acompaña a la infección por VIH (cap. 173; véase más adelante).

Infecciones víricas

Hepatitis vírica B

(*hepatitis B virus, HBV*) (véase también cap. 285). Las infecciones por HBV, HCV y VIH se relacionan en grado importante con enfermedad glomerular. Las lesiones glomerulares asociadas a la infección por el *virus de la hepatitis B* consisten en glomerulopatía membranosa, MPGN, nefropatía por IgA, crioglobulinemia esencial mixta y poliarteritis nudosa. La más común es la glomerulopatía membranosa. En las zonas endémicas, como Asia y África, 80 a 100% de los niños y 30 a 45% de los adultos con glomerulopatía membranosa tienen el antígeno de superficie del HBV. Se han identificado antígenos del HBV en los depósitos inmunitarios del riñón, lo que sugiere que los inmunocomplejos se forman *in situ* después de la implantación de los antígenos del HBV, o bien que el riñón atrapa inmunocomplejos circulantes que contienen los antígenos del HBV. Es habitual que los enfermos presenten síndrome nefrótico y microhematuria. La hipertensión y la afección renal son infrecuentes. La lesión hepática asociada más común es hepatitis crónica activa o crónica persistente. En las regiones no endémicas se observa un predominio masculino, y muchos enfermos son drogadictos por vía intravenosa o presentan otros factores de riesgo para contraer el HBV. El estado de portador asintomático del HBV suele asociarse a MPGN en las zonas endémicas. La hipertensión y la hiperazoemia son más comunes con este patrón morfológico que con la glomerulopatía membranosa. Los niños con glomerulonefritis membranosa asociada al HBV tienen un pronóstico favorable, y casi dos tercios muestran remisión espontánea en un plazo de tres años. Pocas veces ocurre ESRD. En cambio, 30% de los adultos adquiere una insuficiencia renal progresiva en cinco años, y 10% acaban con ESRD. Los esteroides y los citostáticos están contraindicados, porque pueden favorecer la multiplicación vírica y empeorar la hepatopatía. El interferón alfa a veces reduce la proteinuria y estabiliza la función renal de los enfermos con daño progresivo.

Infección por el VHC

(véase también cap. 285) Ésta debe considerarse en todo paciente con glomerulonefritis proliferativa crioglobulinémica, MPGN y glomerulopatía membranosa. Estas tres entidades clinicopatológicas pueden constituir un espectro de manifestaciones morfológicas del mismo proceso patógeno, a saber, la enfermedad por inmunocomplejos inducida por el VHC. Hasta 30% de los enfermos con infección crónica por el VHC tienen sedimento urinario anómalo. La infección por el VHC representa 10 a 20% de las MPGN de tipo I y es la causa principal de crioglobulinemia esencial mixta. La biopsia renal revela los rasgos característicos de la MPGN de tipo I y depósitos de IgM, IgG, C3, crioglobulinemia o todos ellos. La mayoría de los enfermos padecen un síndrome nefrótico y microhematuria, y presentan cilindros eritrocíticos. Las pruebas de función hepática casi siempre están alteradas, y los valores de C3 suelen disminuir. Casi todos los enfermos tienen anticuerpos anti-VHC, y se ha detectado el RNA del virus en la sangre y las crioglobulinas. Se han propuesto diversos tratamientos de la enfermedad renal inducida por VHC, como esteroides, citostáticos y plasmaféresis; sin embargo, los resultados de los estudios controlados no justifican su uso. Se ha

demostrado que el interferón alfa elimina la antigenemia, disminuye las concentraciones de crioglobulinas y estabiliza la enfermedad renal. Por desgracia, cuando se interrumpe el tratamiento el proceso suele recidivar.

Infección por el VIH

(véase también cap. 173) Este trastorno se ha asociado a glomerulosclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis proliferativa difusa aguda y glomerulonefritis mesangioproliferativa, incluidas nefropatía por IgA, MPGN y glomerulopatía membranosa. La glomerulopatía clásica asociada con más frecuencia al VIH es una forma activa de la glomerulosclerosis focal y segmentaria, entidad denominada *nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana* (*HIV-associated nephropathy*, HIVAN). Esta enfermedad podría constituir la primera manifestación de la infección en personas por lo demás asintomáticas. La HIVAN es más común en negros que en otras razas, y también en los drogadictos por vía intravenosa con infección por el VIH que en los homosexuales. Se ha descrito esta enfermedad en todos los grupos de alto riesgo, incluidos los hijos de madres con infección por el VIH. Habitualmente la biopsia renal pone de manifiesto tumefacción del epitelio visceral, colapso del ovillo capilar glomerular, inflamación tubulointersticial intensa y dilatación microquística de los túbulos renales. La presencia de inclusiones tubulorreticulares y una evolución clínica desfavorable distinguen la HIVAN de la glomerulosclerosis focal segmentaria idiopática. Estos datos morfológicos diferencian la HIVAN de la glomerulosclerosis focal y segmentaria idiopática. No se comprenden todavía los mecanismos de la lesión renal. Se ha detectado el DNA del virus en los epitelios renales de los enfermos con infección por el VIH, con o sin nefropatía; esto sugiere que se necesitan otros factores patógenos, aparte de la infección celular, para que aparezca la enfermedad. Los correlatos clínicos característicos de la HIVAN son síndrome nefrótico grave y progresión rápida hacia ESRD, que se produce en el plazo de semanas a meses. Pese a que al principio se describió una escasa supervivencia de los pacientes sometidos a diálisis, en estudios más recientes se indica una mejoría de la supervivencia de los pacientes asintomáticos infectados por el VIH y de los enfermos con SIDA florido.

No existe ningún tratamiento demostrado para la HIVAN. La experiencia inicial con el tratamiento antirretrovírico combinado, sumamente activo (tratamiento triple), indica que estos regímenes han reducido la incidencia de nefropatía en los pacientes infectados por el VIH y que ha mejorado el pronóstico de aquéllos con nefropatía establecida. Diversos estudios retrospectivos sobre los glucocorticoides empleados de manera aislada o en combinación con tratamiento triple han demostrado que se reduce la proteinuria y se desacelera el avance del trastorno renal en algunos pacientes con nefropatía establecida. La función precisa de los esteroides requiere estudio ulterior. Los inhibidores de la ACE pueden conferir protección renal, como sucede en otras enfermedades renales proteinúricas.

Infecciones bacterianas

La glomerulonefritis por inmunocomplejos es una complicación bastante frecuente de la *endocarditis*

infecciosa (cap. 109). Otros mecanismos de lesión renal en la endocarditis bacteriana son infarto renal embólico, abscesos sépticos, necrosis tubular aguda secundaria a septicemia y farmacoterapia, coagulación intravascular diseminada y nefritis intersticial aguda inducida por antibióticos. Habitualmente el enfermo presenta microhematuria, cilindros eritrocíticos, piuria y proteinuria discreta (con características nefróticas en la cuarta parte) e insuficiencia renal de grado variable. Aparece factor reumatoide en 10 a 70% de los casos, e inmunocomplejos circulantes en 90%. Los valores séricos de complemento suelen disminuir. La biopsia renal revela una glomerulonefritis proliferativa focal leve con depósito de IgG y C3 en mesangio y pared capilar al microscopio de inmunofluorescencia, y depósitos electrodensos subendoteliales, mesangiales y subepiteliales al microscopio electrónico. Algunos enfermos experimentan glomerulonefritis necrosante difusa con formación de semilunas, y presentan síndrome nefrótico o RPGN. Casi siempre la glomerulonefritis asociada a endocarditis tiene buen pronóstico y remite al erradicarse la infección de base.

Las *infecciones purulentas*, como los abscesos intratorácicos e intraabdominales, la osteomielitis o los abscesos dentales, a menudo se acompañan de glomerulonefritis. La presentación habitual consiste en hematuria, cilindros eritrocíticos, proteinuria e insuficiencia renal aguda. Son frecuentes oliguria e hipertensión. Las lesiones anatomopatológicas del riñón consisten en glomerulonefritis proliferativa mesangial, membranoproliferativa y proliferativa difusa con semilunas. En la inmunofluorescencia aparecen depósitos sobre todo de C3, pero también de IgG e IgM en el mesangio y la pared capilar.

El síndrome nefrótico complica 0.3% de los casos de *sífilis* secundaria y 8% de los de sífilis congénita. La anatomía patológica consiste, por regla general, en una glomerulopatía membranosa.

La *lepra* suele producir amiloidosis AA, pero también se ha descrito un síndrome parecido a la glomerulonefritis posestreptocócica aguda.

Infecciones por protozoarios y parásitos

Las infecciones por *Plasmodium falciparum* se complican con proteinuria pasajera (50% de las ocasiones) y síndrome nefrótico (<1%). La lesión anatomopatológica habitual consiste en glomerulonefritis membranoproliferativa, que suele mejorar al erradicarse la infección. *Plasmodium malariae* produce glomerulonefritis proliferativa difusa o focal, glomerulopatía membranosa y enfermedad de cambios mínimos. La erradicación de la infección palúdica no siempre hace que remita el síndrome nefrótico. *Schistosoma mansoni* induce un síndrome nefrótico en 5 a 10% de las ocasiones, y es frecuente el avance hacia ESRD. En general se aprecia MPGN o glomerulonefritis proliferativa mesangial, pero a veces se detecta glomerulonefritis membranosa o amiloidosis. La *filariosis* puede causar glomerulonefritis membranosa (*Loa loa*) y, a veces, glomerulonefritis proliferativa (*Onchocerca volvulus*). La *toxoplasmosis congénita* también causa glomerulonefritis por inmunocomplejos, que se caracteriza por depósitos inmunitarios mesangiales y subendoteliales con antígenos de *Toxoplasma.* La glomerulopatía membranosa y la glomerulonefritis proliferativa en

ocasiones complican la *hidatidosis* y la *triquinosis*, respectivamente.

Lesiones glomerulares asociadas a neoplasia

Las glomerulopatías asociadas a neoplasia comprenden glomerulopatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis por inmunocomplejos, glomerulonefritis fibrilar o inmunotactoide, LCDD y amiloidosis. Es común la proteinuria leve en los enfermos con *tumores sólidos*, pero no tanto la glomerulonefritis manifiesta. Ciertos enfermos con tumores sólidos de pulmón, tubo digestivo, mama, riñón y ovario terminan padeciendo síndrome nefrótico florido, casi siempre por una glomerulopatía membranosa. Se calcula que la incidencia de enfermedad maligna oculta en los enfermos con glomerulopatía membranosa varía entre 0.1 y 10%. La mayoría de los expertos consideran que no está indicada una búsqueda exhaustiva de enfermedades malignas, salvo que concurran otras manifestaciones clínicas. Hasta 35% de los enfermos con carcinoma de células renales tiene un depósito mesangial visible de IgG y C3 en la inmunofluorescencia. Sin embargo, las anomalías morfológicas se dan tan sólo en la mitad de estos enfermos, y es rara la glomerulopatía clínica. También en este tumor se ha descrito amiloidosis glomerular.

En los enfermos con procesos malignos linfoproliferativos pueden producirse distintas enfermedades glomerulares. El síndrome nefrótico es una complicación conocida de la *enfermedad de Hodgkin*, y en 70% de los casos obedece a enfermedad de cambios mínimos. Esta última puede suceder de manera simultánea (40 a 45%), o preceder (10 a 15%) o seguir (40 a 50%) al diagnóstico de la enfermedad maligna. Se ha propuesto la existencia de una linfocina u otro mediador liberado por los linfocitos T malignos que altera la función de los podocitos y la permeabilidad glomerular en estos casos. El síndrome nefrótico suele remitir con el tratamiento y recidivar cuando recurre la enfermedad. La enfermedad de Hodgkin se asocia menos veces a glomerulosclerosis focal y segmentaria, glomerulopatía membranosa, MPGN, glomerulonefritis proliferativa y glomerulonefritis con semilunas. En el *linfoma no hodgkiniano* puede producirse enfermedad de cambios mínimos, glomerulopatía membranosa, MPGN y glomerulonefritis con semilunas. Es rara la glomerulopatía en la leucemia. La MPGN puede complicar la *leucemia linfática crónica* y los *linfomas de células B* relacionados, sobre todo cuando acompañan a la crioglobulinemia. Otras lesiones glomerulares asociadas a la *paraproteinemia* son amiloidosis primaria, LCDD, glomerulonefritis proliferativa inducida por crioglobulinemia, y glomerulopatía fibrilar o inmunotactoide. Una vez más, la lesión renal suele mejorar o remitir con el tratamiento adecuado de la enfermedad maligna de base.

Lesiones glomerulares acompañadas de artritis y otras formas de enfermedad del tejido conjuntivo

Aunque hay manifestaciones extraarticulares en 35% de los pacientes que experimentan artritis reumatoide, es rara la afección renal directa por la enfermedad reumatoide, y la lesión glomerular suele ser secundaria a amiloidosis AA o un efecto adverso del tratamiento farmacológico. La amiloidosis AA es una complicación experimentada por 10 a 20% de los individuos que sufren

artritis reumatoide, y es clínicamente evidente la afección renal en 3 a 10% de ellos (síndrome nefrótico, insuficiencia renal). La amiloidosis ocurre con más frecuencia en las personas que tienen artritis reumatoide de duración prolongada (más de 10 años), con factor reumatoide circulante y con artropatía destructiva. Lesiones glomerulares menos frecuentes son glomerulonefritis mesangial proliferativa y engrosamiento de la membrana basal por depósitos inmunitarios subepiteliales. El oro y la penicilamina pueden producir síndrome nefrótico al inducir glomerulopatía membranosa, en tanto que los NSAID pueden desencadenar el síndrome nefrótico al inducir nefropatía de cambios mínimos, por lo general en conjunto con nefritis intersticial aguda (véase antes). La lesión tubulointersticial es la forma más frecuente de afección renal en el síndrome de Sjögren, y suele manifestarse como síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal distal o trastorno de la capacidad de concentración renal. Glomerulopatía membranosa y MPGN son las lesiones más frecuentes. Se han descrito en informes anecdóticos tratamientos exitosos mediante glucocorticoides y agentes citotóxicos. También se han descrito algunos casos de glomerulonefritis proliferativa mesangial focal con depósito mesangial de IgG en la polimiositis y dermatomiositis. Se han publicado otros casos más de glomerulopatía membranosa, de manera particular cuando polimiositis o dermatomiositis acompañan a una enfermedad maligna. La enfermedad de tejido conjuntivo mixta es un síndrome que abarca características de SLE, esclerodermia y polimiositis, y se acompaña de títulos elevados de anticuerpos antirribonucleoproteínas y anticuerpos contra músculo liso negativos. Ocurre afección renal en menos de 15% de los pacientes, que se manifiesta como hematuria y proteinuria subnefrótica. La lesión patológica ordinaria es glomerulopatía membranosa o MPGN. El pronóstico suele ser excelente y puede ser de utilidad el tratamiento con esteroides en los pocos pacientes que experimentan enfermedad renal progresiva.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Appel G et al: Secondary glomerular diseases, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, p 1381

Brady HR (ed): *Therapy in Nephrology and Hypertension*. Philadelphia, Saunders, 1999

Brady HR: Fibrillary glomerulopathy. Kidney Int 53:1421, 1998 [PMID: 9573563]

Brenner BM et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 345:861, 2001 [PMID: 11565518]

Daghestani L et al: Renal manifestations of hepatitis C infection. Am J Med 106:347, 1999 [PMID: 10190385]

Falk R et al: Primary glomerular diseases, in *Brenner & Rector's The Kidney,* 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1293–1380

Kashtan CE: Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease. J Am Soc Nephrol 9:1736, 1998 [PMID: 9727383]

Lewis EJ et al: Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 345:851, 2001 [PMID: 11565517]

Orth SR, Ritz E: The nephrotic syndrome. N Engl J Med 338:1202, 1998 [PMID: 9554862]

Parving HH et al: Diabetic nephropathy, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1777–1818

Pozzi C et al: Corticosteroids in IgA Nephropathy: A randomized controlled trial. Lancet 353:883, 1999 [PMID: 10093981]

Ruggenenti P et al: Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Lancet 352:1252, 1998 [PMID: 9788454]

Stehman-Breen C, Johnson RJ: Hepatitis C virus–associated glomerulonephritis. Adv Intern Med 43:79, 1998 [PMID: 9506179]

Taal M, Brenner BM: Adaptation to nephron loss, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004

Taal MW, Brenner BM: Renoprotective effects of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin II antagonists. Kidney Int 57:1803, 2000 [PMID: 10792600]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades de los túbulos renales: introducción

El cuadro 265-1 resume los trastornos tubulares renales y sus características morfológicas y funcionales, el modo de herencia y las anomalías asociadas. Cada uno de ellos se expone de forma detenida a continuación.

Cuadro 265-1. Defectos del túbulo renal

Enfermedad	Anormalidades morfológicas renales	Anormalidades renales funcionales	Modo de herencia	Anormalidades acompañantes
Enfermedad poliquística autosómica dominante	Quistes corticales y medulares	Insuficiencia renal crónica >20 años	AD	Quistes hepáticos, aneurismas intracraneales, divertículos del colon
Enfermedad poliquística autosómica recesiva	Quistes del túbulo distal y el conducto colector	Insuficiencia renal crónica <20 años	AR	Fibrosis hepática congénita
Esclerosis tuberosa	Quistes y angiomiolipomas renales	Ninguna	AD, E	Lesiones cutáneas, hamartomas del sistema nervioso central
Enfermedad de von Hippel-Lindau	Quistes renales, riesgo incrementado de cáncer renal	Ninguna	AD	Hemangioblastoma de retina y sistema nervioso central
Riñón esponjoso medular	Conductos colectores dilatados	Nefrocalcinosis, hematuria	AD, E	Ninguna
Nefronoptisis	Quistes medulares, riñones pequeños	Insuficiencia renal crónica <20 años, poliuria, pérdida de sal	AR	Fibrosis hepática, anomalías de la retina
Enfermedad quística medular	Quistes medulares, riñones pequeños	Insuficiencia renal crónica >20 años, poliuria, pérdida de sal	AD	Ninguna

Enfermedad de Liddle	Ninguna	Hipopotasiemia, alcalosis, concentraciones bajas de aldosterona	AD	Hipertensión
Síndrome de Bartter	Hiperplasia del aparato yuxtaglomerular	Hipopotasiemia, alcalosis, concentraciones altas de aldosterona	AR	Ninguna
Síndrome de Gitelman	Hipertrofia del aparato yuxtaglomerular	Hipopotasiemia, alcalosis, hipocalciuria	AR	Ninguna
Diabetes insípida nefrógena congénita	Ninguna	Defecto de la concentración renal de vasopresina	LX, AR	Ninguna
Acidosis tubular renal de tipo 1	Nefrocalcinosis	Trastorno de la secreción de protones en el túbulo distal, acidosis metabólica sin brecha aniónica	AD, AR, E, ADQ	Raquitismo, osteomalacia, nefrolitiasis
Acidosis tubular renal de tipo 2	Ninguna	Reabsorción reducida de bicarbonato, acidosis metabólica sin brecha aniónica	AR, AD, ADQ	Síndrome de Fanconi, raquitismo
Acidosis tubular renal de tipo 4	Insuficiencia renal crónica	Reducción de la secreción de protones y potasio	ADQ	Insuficiencia renal
Hipofosfatiemia ligada al sexo	Ninguna	Reducción de la reabsorción de fosfato	LX	Raquitismo, osteomalacia, concentración sérica normal de $1,25(OH)_2D_3$
Raquitismo hipofosfatiémico autosómico dominante	Ninguna	Reducción de la reabsorción de fosfato	AD	Raquitismo, osteomalacia
Raquitismo dependiente de vitamina D de tipo 1	Ninguna	Producción renal defectuosa de $1,25(OH)_2D_3$	AR	Raquitismo, osteomalacia, concentración sérica baja de $1,25(OH)_2D_3$

Raquitismo dependiente de vitamina D de tipo 2	Ninguna	Resistencia renal a $1,25(OH)_2D_3$	AR, E	Raquitismo, osteomalacia, concentración sérica alta de $1,25(OH)_2D_3$
Osteomalacia oncogénica	Ninguna	Reabsorción reducida de fosfato	ADQ	Osteomalacia, tumores del mesénquima
Enfermedad de Dent	Fibrosis intersticial, calcificaciones medulares	Hipercalciuria, proteinuria de bajo peso molecular	LX	Insuficiencia renal
Hiperuricemia aislada	Ninguna	Reabsorción reducida de urato	AR	Hipercalciuria variable
Trastorno de Hartnup	Ninguna	Reabsorción reducida de aminoácidos neutros	AR	Dermatitis, diarrea, demencia
Cistinuria	Cálculos de cistina	Reabsorción reducida de aminoácidos dibásicos	AR	Estatura corta
Iminoglicinuria	Ninguna	Reabsorción reducida de prolina, hidroxiprolina y glicina	AR	Ninguna
Síndrome de Fanconi	Deformidad del túbulo proximal en cuello de cisne	Reabsorción reducida de bicarbonato, glucosa, fosfato, ácido úrico y aminoácidos	AR	Raquitismo, osteomalacia, hipopotasiemia, acidosis metabólica

Nota: AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; E, esporádica; LX, ligada al cromosoma X; ADQ, adquirida.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad renal poliquística autosómica dominante

Etiología y anatomía patológica

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) tiene prevalencia entre 1:300 y 1:1 000 y es la causa de alrededor de 4% de las enfermedades renales terminales (*end-stage renal diseases*, ESRD) en Estados Unidos. Alrededor de 90% de los casos se heredan de forma autosómica dominante y casi 10% ocurren como mutación espontánea.

Los riñones aumentan de tamaño y la superficie se llena de numerosos quistes que contienen un líquido de color pajizo, a veces hemorrágico. Los quistes son esféricos, de tamaño variable entre unos milímetros y algunos centímetros, y se reparten de manera homogénea por la corteza y la médula. Tan sólo 1 a 5% de las nefronas se enquistan. Se forman quistes cuando un "segundo impacto" causa una mutación somática en el alelo normal de una célula tubular, lo que se traduce en la proliferación monoclonal del epitelio tubular. El resto del parénquima presenta cierto grado de atrofia tubular, fibrosis intersticial y nefroesclerosis.

Consideraciones Genéticas

Se conocen tres formas de ADPKD. La ADPKD 1 representa 85% de los casos y el gen se localiza en el cromosoma 16p13.3. El gen de la ADPKD 2 se encuentra en el cromosoma 4q21-23. Los productos proteínicos de ambos genes forman el complejo policistina, que regula las interacciones célula-célula o célula-matriz. El defecto de cualquiera de estas proteínas altera la función normal del complejo policistina, lo que significa el mismo fenotipo para dos anomalías genéticas distintas. En la ADPKD 2 los síntomas y la insuficiencia renal aparecen más tarde que en la ADPKD 1. Se conoce una tercera variante, aunque no se ha encontrado todavía el gen causal.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad puede presentarse a cualquier edad, pero suele producir síntomas en el tercer o cuarto decenio. Algunos enfermos refieren dolor crónico en la fosa renal por el efecto de masa del riñón aumentado de tamaño. El dolor agudo indica infección, obstrucción urinaria por un coágulo o cálculo, o hemorragia súbita dentro de un quiste. Son frecuentes macrohematuria y microhematuria, y las alteraciones de la capacidad de concentración suelen causar nicturia. La nefrolitiasis afecta a 15 a 20% de los enfermos; los cálculos más comunes son los de oxalato cálcico

y ácido úrico. Contribuyen a la nefrolitiasis pH urinario bajo, citrato urinario reducido y congestión urinaria por distorsión del sistema colector debida a los quistes. Se detecta hipertensión en 20 a 30% de los niños y hasta en 75% de los adultos, que es secundaria a la isquemia intrarrenal por distorsión de la estructura del órgano y activación del sistema renina-angiotensina. Los pacientes con hipertensión avanzan con mayor rapidez hacia una ESRD. La infección urinaria es frecuente y puede afectar la vejiga, el intersticio renal (pielonefritis) o un quiste (quiste piógeno). Los quistes piógenos son difíciles de diagnosticar, pero deben sospecharse en todo enfermo con hemocultivos positivos o dolor renal reciente o que no mejora clínicamente después de un ciclo normal de antibioticoterapia.

La función renal a menudo disminuye de forma progresiva, y alrededor de la mitad de los enfermos sufren ESRD antes de los 60 años. Sin embargo, existe una considerable variación en la edad de inicio de la insuficiencia renal, incluso dentro de la misma familia. Hipertensión, infecciones recurrentes, sexo masculino y edad temprana en el momento del diagnóstico se relacionan con insuficiencia renal de inicio precoz. Ésta casi siempre avanza con lentitud; cuando se produce deterioro brusco de la función renal debe sospecharse obstrucción por un cálculo o coágulo, o compresión por un quiste. En general, el hematócrito es elevado para el grado de función renal, debido a la gran producción de eritropoyetina. La sobrecarga de líquidos no es frecuente, dada la tendencia a las pérdidas renales de sales.

La elevada frecuencia de las manifestaciones extrarrenales subraya la naturaleza generalizada del defecto: los quistes hepáticos se presentan en 50 a 70% de los enfermos, suelen ser asintomáticos y no alteran la función renal, aunque algunas mujeres presentan enfermedad quística masiva del hígado. Se han descrito también quistes en bazo, páncreas y ovarios. El 5 a 10% de los enfermos asintomáticos tiene aneurismas intracraneales, con el riesgo de lesión neurológica permanente o muerte por hemorragia subaracnoidea. No se recomienda averiguar si todos los enfermos con ADPKD padecen aneurismas, pero conviene hacerlo en los que tienen antecedentes familiares de hemorragia subaracnoidea. El estudio se realiza de manera no invasora por medio de angiografía por resonancia magnética. La enfermedad diverticular del colon supone la complicación extrarrenal más frecuente; el riesgo de perforación es mayor que entre la población general con divertículos de colon. Ocurre prolapso de la válvula mitral en una cuarta parte de los casos; la prevalencia de insuficiencia aórtica y tricuspídea también aumenta.

Diagnóstico

La ecografía es la técnica preferida para el diagnóstico de los enfermos con síntomas y el estudio de los familiares asintomáticos. La capacidad de detectar los quistes aumenta con la edad; 80 a 90% de los enfermos con ADPKD mayores de 20 años tienen quistes, y esta cifra aumenta hasta casi 100% a partir de los 30 años. Los criterios diagnósticos normalizados para la ADPKD se basan en un número mínimo de tres a cinco quistes en cada riñón. La tomografía computadorizada puede ser más sensible que la ecografía para detectar los quistes pequeños. El análisis del ligamiento genético ya se puede aplicar al diagnóstico de la ADPKD, pero se reserva para aquellos casos con un estudio

de imagen negativo en los que resulta determinante el diagnóstico, como en las pruebas de selección de posibles donantes de riñón entre los familiares.

Tratamiento

Los objetivos terapéuticos consisten en retrasar el avance de la enfermedad renal y reducir al mínimo los síntomas. La hipertensión y la infección renal se deben combatir de manera intensiva para preservar el funcionamiento renal. Los inhibidores de la enzima convertidora son antihipertensivos eficaces, pero hay que vigilar de cerca a los pacientes, porque algunos llegan a sufrir insuficiencia renal e hiperpotasiemia. Las infecciones urinarias se tratan de la manera habitual, salvo que se sospeche un quiste piógeno, en cuyo caso deben utilizarse antibióticos que penetren dentro del quiste, como trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina y cloranfenicol. El dolor crónico causado por los quistes se trata mediante punción y esclerosis del quiste con etanol.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva

Consideraciones genéticas

La enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (*autosomal recessive polycystic kidney disease*, ARPKD) es un trastorno genético raro con incidencia de 1:20 000 recién nacidos vivos. El gen para la ARPKD se ha localizado en el cromosoma 6p21 y codifica una gran proteína novedosa cuya función no ha podido identificarse aún. En otras épocas se consideraba que este proceso pertenecía a una familia de trastornos clasificada en las formas neonatal, del lactante e infantil, según la edad de inicio y el grado de afección relativa de riñón e hígado. Sin embargo, se sabe que la presentación clínica varía dentro de hermanos de la misma familia, y en múltiples familias se ha localizado la enfermedad en el cromosoma 6; todo ello sugiere que se trata de una misma enfermedad genética con una presentación fenotípica variable.

El tamaño de los riñones está aumentado al nacer y la superficie externa es lisa. Los túbulos distales y los tubos colectores se dilatan, formando quistes alargados que se disponen de manera radial. Con la edad, los quistes se tornan más esféricos y se confunden con los de una ADPKD. Conforme se deteriora la función renal se aprecia además fibrosis intersticial. En el hígado se produce proliferación y dilatación de los pequeños conductos biliares intrahepáticos, así como fibrosis periportal.

Manifestaciones clínicas

Una gran parte de los casos se diagnostican en el primer año de vida, como consecuencia de las masas abdominales bilaterales. La muerte en el período neonatal casi siempre obedece a hipoplasia pulmonar. Son frecuentes la hipertensión y la incapacidad de concentrar la orina. El tiempo que transcurre hasta la ESRD varía, pero muchos niños mantienen una función renal adecuada durante años. Los niños mayores sufren complicaciones debidas a la fibrosis hepática congénita y suelen padecer una enfermedad renal menos grave. Hepatoesplenomegalia, hipertensión portal y varices esofágicas son complicaciones frecuentes de la ARPKD.

Diagnóstico

La ecografía es la técnica más utilizada para el diagnóstico de la ARPKD, tanto antes del nacimiento como en la infancia. En la ecografía se aprecia el aumento de tamaño y de ecogenicidad del riñón. En ocasiones se observan quistes esféricos que llevan a un diagnóstico incorrecto de ADPKD. Para

diferenciar este proceso de otras enfermedades quísticas deben analizarse los antecedentes familiares y someter a los padres a un estudio de imagen de los riñones. La fibrosis hepática que se observa en los estudios de imágenes como acompañante de los riñones quísticos se inclina a favor del diagnóstico de ARPKD.

Tratamiento

Los objetivos fundamentales del tratamiento son el control enérgico de la hipertensión y las infecciones urinarias para mantener la función renal durante el mayor tiempo posible. La diálisis y el trasplante están indicados cuando sobreviene la insuficiencia renal. La fibrosis hepática puede causar hemorragias por varices, que ponen en peligro la vida y requieren escleroterapia o derivación portocava.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Esclerosis tuberosa

Los enfermos que padecen este trastorno multigeneralizado suelen presentar lesiones de la piel y tumores benignos del sistema nervioso central (cap. 358). No es rara la lesión renal; la anomalía más frecuente son los angiomiolipomas, casi siempre bilaterales. También puede haber quistes renales con aspecto parecido al de la ADPKD. Desde el punto de vista histológico, los quistes se caracterizan porque las células que los tapizan tienen gran tamaño, poseen citoplasma eosinófilo y pueden formar nódulos hiperplásicos que ocupan el espacio quístico.

Consideraciones genéticas

La tercera parte de los casos se heredan de manera autosómica dominante y el resto obedece a mutaciones esporádicas. Se han identificado mutaciones de genes supresores de tumores en los cromosomas 9q34 (*TSC1*) y 16p13 (*TSC2*). Estas últimas representan la mayor parte de los casos y con frecuencia se asocian a retraso mental y riñones poliquísticos. Si las manifestaciones extrarrenales son mínimas, la esclerosis tuberosa se puede confundir con ADPKD.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Riñón esponjoso medular

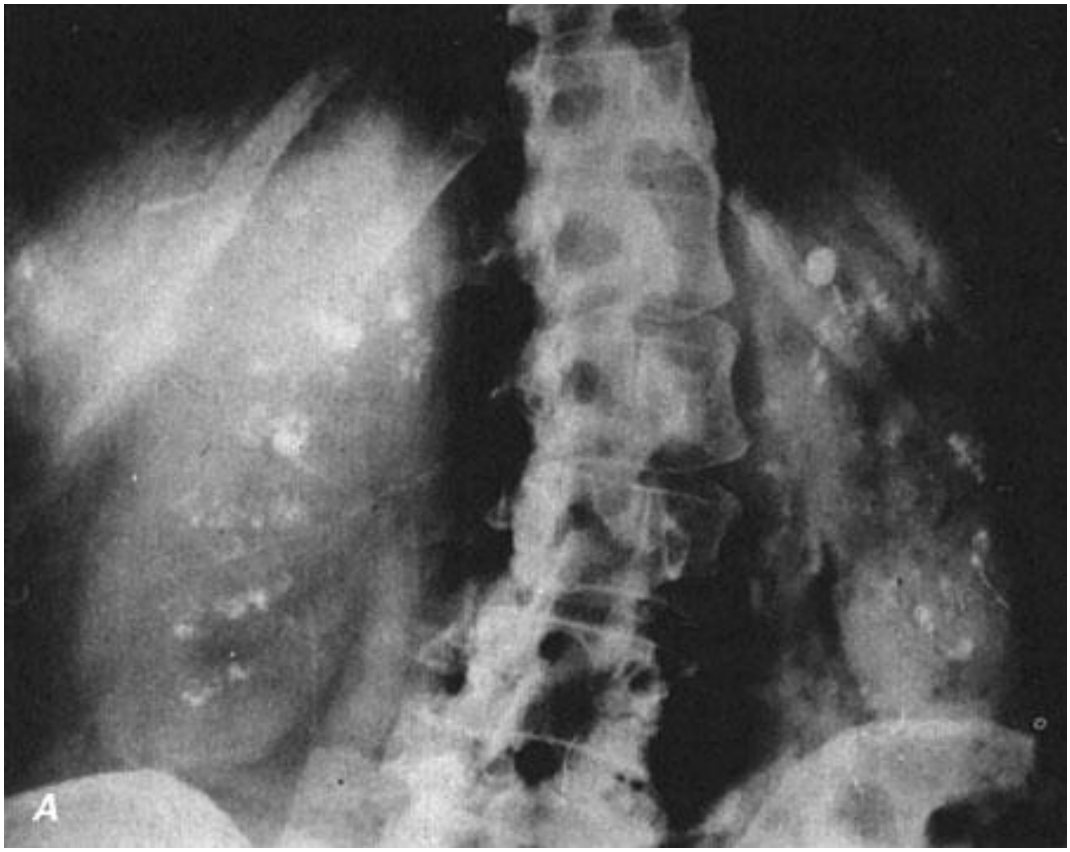
Etiología y anatomía patológica

El riñón esponjoso medular (*medullary sponge kidney*, MSK) es una enfermedad congénita y, aunque algunos casos se heredan de manera autosómica dominante, la mayoría son esporádicos. Esta anomalía se detecta en 0.5 a 1% de todas las pielografías intravenosas y afecta por igual a ambos sexos. La lesión anatomopatológica consiste en dilatación quística de los tubos colectores medulares internos y papilares. En 70% de los casos se observa una lesión bilateral, que no afecta del mismo modo todas las papilas. Los tubos dilatados se hallan tapizados por epitelio cuboidal con áreas de epitelio escamoso seudoestratificado y estratificado. Los cálculos son frecuentes en los túbulos colectores dilatados.

Manifestaciones clínicas

Estos pacientes presentan cálculos renales, infecciones o hematuria recurrente, por lo general en el tercero o cuarto decenio de la vida. La enfermedad suele diagnosticarse por una pielografía intravenosa, en la que se observan estrías lineales que irradian hacia las papilas renales, o bien pequeñas acumulaciones quísticas de material de contraste en los tubos dilatados (fig. 265-1). Alrededor de 60% de los enfermos con MSK tienen cálculos, y 12% de todos estos pacientes padecen de MSK. La hipercalciuria ocurre con la misma frecuencia en el sujeto con MSK que en los demás productores de cálculos renales. La nefrocalcinosis papilar es más común en el MSK que en los enfermos con nefrolitiasis. La proteinuria es mínima o nula y la función renal suele conservarse, a menos que se produzca daño renal por infecciones recurrentes o una litiasis grave.

FIGURA 265-1.





A. Aspecto radiológico del riñón esponjoso medular. La radiografía simple de abdomen muestra calcificaciones bilaterales múltiples. B. El medio de contraste radiológico se acumula en los tubos colectores terminales dilatados y quísticos, y enmascara las calcificaciones.

Tratamiento

Los enfermos asintomáticos no precisan tratamiento específico, salvo mantener una ingestión elevada de líquidos para reducir el riesgo de nefrolitiasis. Si se forman cálculos, se procederá a un estudio normalizado de laboratorio y al tratamiento de las anomalías metabólicas, de la misma

manera que en cualquier otro productor de cálculos (cap. 268). Las infecciones se deben combatir de manera enérgica, y la manipulación instrumental del aparato urinario se reduce al mínimo para evitar esa posibilidad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Nefronoptisis y enfermedad quística medular

Consideraciones genéticas

La nefronoptisis (*nephronophthisis*, NPH) y la enfermedad quística medular (*medullary cystic disease*, MCD) tienen datos patológicos semejantes pero difieren en cuanto a patrón de herencia y edad de inicio. La NPH se hereda como enfermedad autosómica recesiva. Se han identificado tres formas, de las cuales la más frecuente es la juvenil (NPH1), que se rastrea hasta un gen situado en el cromosoma 2q13. La forma infantil (NPH2) se relaciona con un gen en el cromosoma 9, y la forma del adolescente (NPH3), con uno situado en el cromosoma 3. La MCD es una enfermedad autosómica dominante. Se han relacionado dos loci con esta enfermedad, uno en el cromosoma 1q21 y otro en el 16p12. Tanto en las NPH como en la MCD los riñones tienden a ser pequeños, con quistes distribuidos por toda la médula; es raro que los haya en la corteza y la papila. Los quistes se originan en conductos colectores, túbulos contorneados distales y asas de Henle, y su tamaño varía entre 1 y 10 mm. Datos frecuentes observados en la biopsia son glomérulos escleróticos, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Aspectos clínicos

Los pacientes con NPH llegan a la asistencia médica durante la infancia con síntomas y signos como poliuria, retraso del crecimiento, anemia e insuficiencia renal progresiva. Desarrollan ESRD hacia los dos años de edad en promedio en caso de NPH2, a los 13 años en caso de NPH1, y a los 19 años en la NPH3. La NPH es causa de 2 a 10% de los casos de insuficiencia renal en niños. Se ha informado de fibrosis hepática y ataxia cerebelosa como fenómenos acompañantes de la NPH. La MCD se manifiesta en el tercero o cuarto decenio de la vida, aunque se han diagnosticado algunos casos en ancianos. Los síntomas de presentación son los mismos en ambas enfermedades, salvo el retraso del crecimiento asociado a la MCD. Además, la MCD no produce alteraciones extrarrenales. A veces ocurren pérdidas salinas graves, generalmente de manera transitoria, que remiten durante la evolución hacia ESRD. Con frecuencia se observan otras características de daño tubular, como hiperpotasiemia y acidosis metabólica hiperclorémica. La proteinuria es leve, y la hematuria, infrecuente.

Diagnóstico

El diagnóstico lo sugieren los antecedentes familiares de enfermedad renal. El patrón hereditario y la edad de inicio ayudan a distinguir NPH y MCD de otras enfermedades hereditarias. Los estudios

radiográficos muestran riñones de pequeño tamaño, pérdida de la unión corticomedular y múltiples quistes medulares. La tomografía computadorizada es más sensible que la ecografía para establecer el diagnóstico. La mayor parte de los casos de NPH se pueden diagnosticar mediante técnicas de genética molecular. Quizá se requiera efectuar en algunos casos biopsia renal abierta que incluya tejido medular para establecer el diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento es fundamentalmente de sostén, porque no existe ningún régimen terapéutico que evite la pérdida de la función renal. Los enfermos con pérdida salina deben ingerir grandes cantidades de sal y agua por vía oral para mantener un volumen extracelular adecuado. La sustitución alcalina y la eritropoyetina son necesarias para la acidosis y la anemia, respectivamente. Se ha realizado trasplante renal en numerosos casos; esta enfermedad no recidiva.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Liddle

El síndrome de Liddle es un trastorno autosómico dominante raro con presentación clínica consistente en un cuadro de hiperaldosteronismo caracterizado por hipertensión, hipopotasiemia y alcalosis metabólica. Sin embargo, las concentraciones de aldosterona son imperceptibles y están suprimidas las de renina. El síndrome se debe a la activación de mutaciones en el canal de sodio sensible a amilorida, que tiende a incrementar la reabsorción de sodio y la pérdida de potasio por el túbulo distal. Tienen eficacia los diuréticos ahorradores de potasio que bloquean el canal de sodio, como amilorida y triamtereno, empleados en conjunto con dieta baja en sodio, para tratar la hipertensión y las anormalidades electrolíticas. Es eficaz la espironolactona, puesto que la enfermedad no es mediada por la vía del receptor de aldosterona.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Bartter

Manifestaciones clínicas

Los aspectos clínicos del síndrome de Bartter consisten en hipopotasiemia secundaria a desperdicio renal de potasio, alcalosis metabólica y presión arterial normal a baja. Se han descrito dos variantes del síndrome de Bartter. El *síndrome de Bartter prenatal* (conocido también como *síndrome de hiperprostaglandina E*) se caracteriza por polihidramnios y parto prematuro. Durante la lactancia son frecuentes los ataques de fiebre y deshidratación, y pueden tener como consecuencia retraso del crecimiento. Es frecuente también en estos casos la nefrocalcinosis secundaria a hipercalciuria. La producción de prostaglandina E es muy elevada. La mayor parte de los casos de *síndrome clásico de Bartter* se manifiestan durante la infancia. Síntomas como debilidad y calambres son secundarios a la hipopotasiemia. A menudo se presentan poliuria y nicturia a causa de la diabetes insípida nefrógena inducida por la hipopotasiemia. Es menos común la nefrocalcinosis en esta forma de la enfermedad que en la forma prenatal. Ambas se heredan como rasgos autosómicos recesivos. Aunque rara vez es necesaria para establecer el diagnóstico, la biopsia renal revela hiperplasia del aparato yuxtaglomerular y prominencia de las células intersticiales medulares, con grados variables de fibrosis intersticial, aunque estos datos no son patognomónicos del síndrome.

Consideraciones Genéticas

Se han demostrado anormalidades de tres proteínas de transporte tubular renal causantes del síndrome de Bartter, y mutaciones del cotransportador Na-K-2Cl sensible a bumetanida o en el canal de K^+ apical (ROMK) en la variante prenatal. En los pacientes con el síndrome de Bartter clásico se encuentran mutaciones del canal del cloruro basolateral (CLC-Kb). Todas estas mutaciones hacen que se pierda la reabsorción de Na^+ y Cl^- en el asa de Henle. La deficiencia resultante de volumen activa el sistema de renina y angiotensina. La descarga distal de NaCl y agua es elevada en presencia de concentración alta de aldosterona, que promueve la secreción de iones K^+ e H^+. La sobreproducción de prostaglandina es mediada por deficiencia de volumen, hipopotasiemia y concentraciones elevadas de angiotensina II y calicreína. La producción incrementada de prostaglandina contribuye a la gravedad del trastorno al inducir resistencia a los efectos presores de la angiotensina II y reducir la reabsorción en la rama ascendente gruesa del asa de Henle.

Diagnóstico

Hipopotasiemia, alcalosis metabólica y presión arterial normal o reducida son los datos clínicos característicos del síndrome de Bartter. El diagnóstico diferencial comprende vómitos, abuso subrepticio de diuréticos y carencia de magnesio. Los vómitos crónicos se diagnostican por la reducida concentración urinaria de Cl^-. La carencia de magnesio produce potasiuria y alcalosis que simulan el síndrome de Bartter. Sin embargo, en estos casos el magnesio sérico y urinario también disminuyen. El abuso de diuréticos conlleva complicaciones metabólicas idénticas a las del síndrome de Bartter. En los pacientes sin antecedentes familiares conviene analizar la orina varias veces en busca de diuréticos antes de establecer el diagnóstico de síndrome de Bartter.

Tratamiento

Debe ser liberal la ingestión de sodio y potasio. Suelen requerirse complementos de este último. La espironolactona disminuirá su desperdicio. Son de utilidad los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), de manera particular en los pacientes con síndrome de Bartter prenatal, puesto que reduce la producción de prostaglandina. En algunos pacientes son beneficiosos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Gitelman

El síndrome de Gitelman comparte muchas de las características del síndrome de Bartter como hipopotasiemia, alcalosis metabólica, pérdida de sal, concentraciones elevadas de renina y angiotensina y presión arterial normal. Desde el punto de vista clínico se distingue del síndrome de Bartter por hipomagnesemia e hipocalciuria. El síndrome de Gitelman suele diagnosticarse durante la adolescencia o la edad adulta con base en debilidad, fatiga, calambres y nicturia como síntomas más frecuentes. Se hereda como rasgo autosómico recesivo y se debe a mutaciones del transportador de Na y Cl sensible a las tiazidas. La reabsorción reducida de Na^+ en el túbulo contorneado distal ocasiona deficiencia de volumen e hipopotasiemia. La pérdida de la actividad del transportador sensible a tiazidas incrementa la reabsorción tubular de calcio, que es lo que origina la hipocalciuria clásica del síndrome de Gitelman. El tratamiento consiste en ingestión dietética liberal de sodio, complementos de potasio y magnesio y administración de diuréticos ahorradores de potasio. A diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Bartter, en el de Gitelman carecen de eficacia los NSAID y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diabetes insípida nefrógena congénita

Consideraciones Genéticas

Esta enfermedad genética rara suele heredarse ligada al cromosoma X; tiene expresión completa en los varones y penetrancia variable en las mujeres. La vasopresina actúa por medio de dos receptores; los de tipo 1 se encuentran en los vasos, y los de tipo 2, en los túbulos colectores del riñón. En la diabetes insípida nefrógena (*nephrogenic diabetes insipidus*, NDI) ligada al sexo, sólo son anómalos los efectos mediados por los receptores de tipo 2. Las mutaciones del receptor de vasopresina del tipo 2 producen plegamiento incorrecto y captura del receptor en el retículo endoplásmico, sin que se encuentre receptor alguno en la superficie celular. Con menos frecuencia la NDI se hereda como rasgo autosómico, ya sea recesivo o dominante, en el que las mutaciones en el gen para los canales de agua de las células del conducto colector (acuaporina 2) ocasionan direccionamiento celular anormal de la acuaporina 2.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica consiste en poliuria persistente, deshidratación y orina hipotónica en presencia de hipernatriemia. Las concentraciones de vasopresina están elevadas de manera apropiada en el estado hipertónico, pero el riñón no reacciona a ellas. Se diagnostican proporciones cercanas a 90% de los casos durante los primeros 2.5 años de la vida. La hipernatriemia recurrente ocasiona convulsiones o retraso mental. Cuando el niño alcanza una edad suficiente para saciar por sí solo su sed se produce una estabilización clínica, pero a expensas de un estado crónico de poliuria y polidipsia. La función renal es normal y los estudios de imagen del aparato urinario muestran dilatación de los uréteres y la vejiga debido al aumento crónico del flujo urinario. Como la variante más común de la enfermedad está ligada al cromosoma X, la mayoría de los enfermos son varones. Las mujeres heterocigotas suelen tener pequeños defectos de concentración de la orina, aunque algunas muestran un fenotipo parecido al de los varones debido a desactivación sesgada del cromosoma X.

Tratamiento

El tratamiento consiste en mantener una hidratación adecuada. En el lactante suele bastar con alimentos pobres en solutos y una ingestión elevada de agua. La adición de un diurético tiazídico reduce el flujo de orina, ya que inhibe la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal. De esta manera disminuye la producción de agua libre; al ocurrir contracción del volumen extracelular,

aumenta la reabsorción proximal de sal y agua y se reduce el flujo en la nefrona distal. Se emplean a menudo amilorida o indometacina para potenciar los efectos de los diuréticos tiazídicos. La administración de vasopresina y sus análogos carece de función en el tratamiento de este trastorno.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Acidosis tubular renal

La acidosis tubular renal (*renal tubular acidosis*, RTA) es un trastorno de la acidificación renal, desproporcionado para la reducción del filtrado glomerular. La RTA se caracteriza por acidosis metabólica hiperclorémica con brecha aniónica [$Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$] normal en el suero. Existen varias formas de RTA, dependiendo de los elementos del control de la acidez renal afectados. Los defectos de la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, la supresión de la amoniagénesis renal y la secreción inadecuada de protones por el túbulo distal constituyen las anomalías que producen la RTA. Se conocen tres tipos principales de RTA (cuadro 265-2). Los tipos 1 y 2 pueden ser hereditarios o adquiridos; el tipo 4 es adquirido y se asocia a hipoaldosteronismo o a una respuesta tubular menor a los mineralocorticoides. *El trastorno del tipo 3 es una forma muy rara de RTA con características de los tipos 1 y 2.* Se debe a deficiencia de anhidrasa carbónica II, enzima que se encuentra tanto en los túbulos proximales como en los distales. Es una enfermedad autosómica recesiva que se acompaña de osteopetrosis y retraso mental.

Cuadro 265-2. Comparación de las acidosis con brecha aniónica normal

Dato	RTA de tipo 1	RTA de tipo 2	RTA de tipo 4	Pérdida GI de bicarbonato
Acidosis con brecha aniónica normal	Sí	Sí	Sí	Sí
pH urinario mínimo	>5.5	<5.5	<5.5	5 a 6
Porcentaje eliminado del bicarbonato filtrado	<10	>15	<10	<10
Potasio sérico	Bajo	Bajo	Alto	Bajo
Síndrome de Fanconi	No	Sí	No	No
Cálculos o nefrocalcinosis	Sí	No	No	No
Eliminación diaria de ácido	Bajo	Normal	Baja	Alta
Brecha aniónica urinaria	Positiva	Positiva	Positiva	Negativa
Necesidades diarias de bicarbonato	<4 mmol/kg	>4 mmol/kg	<4 mmol/kg	Variable

Nota: RTA, acidosis tubular renal.

Rta de tipo 1 (distal)

En este caso, la nefrona distal no reduce el pH de la orina normalmente, bien porque los tubos colectores permiten una retrodifusión excesiva de hidrogeniones desde la luz hasta la sangre o porque existe un transporte inadecuado de iones hidrógeno. La eliminación de la acidez titulable disminuye, porque la secreción protónica inadecuada impide la titulación de los tampones urinarios como el fosfato. La eliminación de amoníaco por la orina es insuficiente para el nivel de acidosis, puesto que el defecto de la acidificación reduce el atrapamiento iónico que se necesita para la eliminación de iones amonio. La concentración urinaria y la conservación de potasio también suelen alterarse.

La acidosis crónica reduce la reabsorción tubular de calcio, con el resultado de hipercalciuria renal e hiperparatiroidismo secundario leve. El amortiguamiento óseo por la sobrecarga diaria metabólica de ácido contribuye a la hipercalciuria. La eliminación urinaria de citrato es baja, porque la acidosis y la hipopotasiemia estimulan la reabsorción de citrato en el túbulo proximal. Hipercalciuria, orina alcalina y concentraciones bajas de citrato en la orina propician la formación de cálculos de fosfato de calcio y la nefrocalcinosis. Es frecuente el retraso del crecimiento, que mejora con la corrección de la acidosis mediante sustancias alcalinas. Las enfermedades óseas de los niños y de los adultos se deben en parte a las pérdidas de hueso inducidas por la acidosis y a la producción inadecuada de 1,25-dihidroxivitamina D_3[$1,25(OH)_2D_3$]. Como el riñón no conserva el potasio ni concentra la orina de la forma ordinaria, se presentan poliuria e hipopotasiemia. Cuando se superpone una enfermedad intercurrente, con el consiguiente estrés, la acidosis y la hipopotasiemia llegan a poner en peligro la vida.

Consideraciones Genéticas

La RTA del tipo 1 puede ser familiar y la forma de herencia autosómica dominante es la que predomina. Se han informado casos autosómicos recesivos y esporádicos. En la forma autosómica dominante se han identificado mutaciones en el intercambiador basolateral de cloruro y bicarbonato (*AE1*) de las células intercaladas. La forma autosómica recesiva ha guardado relación con mutaciones de la ATPasa de H^+ en algunas familias. Las mutaciones de la ATPasa de H^+ se acompañan frecuentemente de sordera sensitivoneural. Otras enfermedades hereditarias causantes de RTA de tipo 1 son galactosemia, síndrome de Ehler-Danlos, enfermedad de Fabry, riñón esponjoso medular, enfermedad de Wilson y eliptocitosis hereditaria. Una gran parte de los casos de RTA de tipo 1 se deben a un proceso generalizado como síndrome de Sjögren, hipergammaglobulinemia, hepatitis crónica activa o lupus.

Diagnóstico

El diagnóstico de RTA de tipo 1 es sugerido por una acidosis metabólica con brecha aniónica normal y pH urinario simultáneo >5.5. Se inclinan a favor del diagnóstico los cálculos de fosfato de calcio y la nefrocalcinosis, aunque no se encuentran en todos los casos. No hay bicarbonaturia, lo que distingue a este trastorno de la RTA de tipo 2. Si la acidosis no es grave y el pH urinario es

equívoco, puede confirmar el diagnóstico la prueba oral de carga de cloruro de amonio. En los pacientes con RTA del tipo 1, conforme empeora la acidosis diseminada con el cloruro de amonio el pH no disminuye por debajo de 5.5.

Las enfermedades diarreicas crónicas se asocian a acidosis con brecha aniónica normal e hipopotasiemia; el pH de la orina puede exceder de 5.5 si la producción de amonio es muy elevada. La brecha aniónica urinaria ($Na^+ + K^+ - Cl^-$) sirve para calcular la producción renal de amonio y diferenciar la RTA de las pérdidas digestivas de bicarbonato. En condiciones normales, la brecha aniónica urinaria es positiva, ya que los aniones no medidos exceden a los cationes no medidos. Si los valores de amonio en orina son elevados, la concentración urinaria de cloruro aumenta para compensar la sobrecarga. El catión no medido (sobre todo amonio) excede entonces al anión no medido y la brecha aniónica en orina se hace negativa. Una brecha aniónica negativa en la orina durante la acidosis metabólica sugiere una causa extrarrenal de acidosis, mientras que una brecha aniónica urinaria positiva indica RTA. La brecha aniónica urinaria no sirve cuando aparecen grandes cantidades de aniones no medidos en la orina, del tipo de bicarbonato y cuerpos cetónicos.

Tratamiento

El tratamiento estándar son los suplementos alcalinos. Se debe prescribir una cantidad suficiente de álcalis para compensar la producción metabólica diaria de ácido; en general, se necesitan de 0.5 a 2.0 mmol/kg de peso corporal, repartidos en cuatro o seis tomas al día. El bicarbonato sódico y la solución de Shohl son tratamientos frecuentes. Si la hipopotasiemia constituye un problema prolongado se pueden utilizar sales alcalinas de potasio. El citrato no necesita intervalos de dosificación tan cortos como las sales de bicarbonato, puesto que se metaboliza a bicarbonato después de su absorción. La dosis de los agentes alcalinos debe aumentarse hasta que desaparezcan la acidosis y la hipercalciuria. Las necesidades de álcalis aumentan, por regla general, en las enfermedades intercurrentes, pero casi siempre por debajo de 4 mmol/kg de peso corporal al día. Hay que analizar también a los familiares de los enfermos con RTA idiopática de tipo 1, porque un tratamiento a tiempo puede evitar el retraso en el crecimiento de los niños. La RTA incompleta secundaria a hipercalciuria idiopática se corrige con diuréticos tiazídicos junto con citrato potásico (cap. 268).

Rta de tipo 2 (proximal)

La RTA de tipo 2 suele formar parte de un trastorno general de la función del túbulo proximal que se manifiesta como acidosis hiperclorémica y otros rasgos del síndrome de Fanconi. La reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal es defectuosa. El túbulo distal recibe grandes cantidades de bicarbonato que exceden su capacidad de absorción y producen bicarbonaturia, a pesar de que los valores plasmáticos son normales. A medida que disminuye el bicarbonato plasmático, el túbulo proximal puede absorber la carga más baja del bicarbonato filtrado, con lo que el túbulo distal recibe una cantidad normal de este soluto. En ese momento, la nefrona distal es capaz de acidificar la orina normalmente, de lo que resulta la excreción normal de la producción metabólica diaria de

ácido, pero a expensas de un descenso del bicarbonato sérico. Son frecuentes la hipofosfatiemia y los valores reducidos de calcitriol, que a veces ocasionan raquitismo u osteomalacia. También ocurre hipercalciuria, pero la formación de cálculos es rara porque los valores de citrato en orina son normales o están aumentados ya que la reabsorción de éste en el túbulo proximal disminuye. La RTA de tipo 2 sin síndrome de Fanconi puede heredarse como trastorno autosómico dominante o recesivo. Se han informado mutaciones del cotransportador de H^+-HCO_3^- (NBC-1) en algunas familias con la forma autosómica recesiva. La RTA de tipo 2 puede adquirirse con otras enfermedades (véase "Síndrome de Fanconi", más adelante) o ser secundaria a la administración de fármacos que inhiben la actividad de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida.

La RTA de tipo 2 se distingue de la de tipo 1 porque se conserva la capacidad de acidificar la orina durante la acidosis espontánea o inducida por cloruro amónico. La corrección de la acidosis con bicarbonato induce bicarbonaturia en la RTA de tipo 2, pero no en la de tipo 1. La eliminación fraccionada de bicarbonato excede de 15% para valores de bicarbonato sérico normales o casi normales. En la RTA distal, esta cantidad es menor de 10%. Es raro que las concentraciones de bicarbonato sódico desciendan por debajo de 15 mmol/L en la RTA proximal. La brecha aniónica urinaria es positiva, porque la eliminación de amonio es normal (para controlar la producción diaria de ácido), pero no se eleva como ocurre en otras causas extrarrenales de acidosis.

Tratamiento

Los niños deben ser tratados para evitar el retraso del crecimiento. Los preparados alcalinos se administran en grandes cantidades, de 5 a 15 mmol/kg/día, porque el bicarbonato se elimina rápidamente en la orina. Se puede utilizar un diurético tiazídico junto con una dieta hiposódica para reducir la cantidad necesaria de bicarbonato. Las necesidades de potasio aumentan durante el tratamiento con sustancias alcalinas a causa de la pérdida renal incrementada de este ion como consecuencia de la bicarbonaturia.

Rta de tipo 4

En la RTA de tipo 4, también conocida como *RTA distal hiperpotasiémica*, la secreción de potasio e hidrogeniones por el túbulo distal es anormal y produce acidosis hiperclorémica con hiperpotasiemia. La RTA de tipo 4 es una enfermedad adquirida; la mayoría de los enfermos presentan insuficiencia renal moderada. Aquéllos con RTA de tipo 4 se distinguen de los enfermos con RTA de tipo 1 por la acidez de la orina (pH <5.5) durante los períodos de acidosis (cuadro 265-2) e hiperpotasiemia. Por su parte, también se diferencian de los pacientes con RTA de tipo 2 porque la fracción de bicarbonato eliminada es <10% y las necesidades diarias de ese ion varían entre 1 y 3 mmol/kg de peso corporal al día. Dada la anomalía en la eliminación de potasio y iones hidrógeno, estos enfermos padecen disfunción generalizada de la nefrona distal secundaria a producción insuficiente de aldosterona o a una enfermedad renal intrínseca conocida como resistencia a la aldosterona. La hiperpotasiemia resultante disminuye la producción de amoníaco en el túbulo proximal, además de alterar la secreción de protones; todo ello causa la eliminación inadecuada de la carga protónica metabólica diaria. Estos enfermos tienen orina ácida, pese a que

secretan menos protones, porque no disponen de suficiente amoníaco para amortiguar los protones del túbulo distal. Si la llegada de sustancias amortiguadoras a la nefrona distal aumenta, el pH urinario también se eleva, a pesar de la acidosis persistente.

La RTA del tipo 4 causada por producción inadecuada de aldosterona tiene múltiples etiologías. El hipoaldosteronismo hiporreninémico es la causa más frecuente de RTA del tipo 4 y suele estar relacionado con nefropatía diabética. Las concentraciones plasmáticas de renina y aldosterona son subnormales, incluso durante la deficiencia de volumen extracelular. Pueden inducir RTA del tipo 4 y reducir la producción de aldosterona fármacos como NSAID, inhibidores de la ACE, trimetoprim y heparina. La RTA de tipo 4 inducida por medicamentos suele observarse en enfermos con insuficiencia renal previa. La menor producción de aldosterona obedece a una enfermedad suprarrenal, que puede aparecer de manera aislada o como parte de un proceso más general (cap. 321). En las enfermedades suprarrenales los valores de renina se encuentran normales o elevados.

Los enfermos con resistencia tubular a la aldosterona presentan las mismas manifestaciones clínicas que aquéllos con hipoaldosteronismo hiporreninémico. El proceso tubulointersticial daña el túbulo distal e impide la eliminación de potasio e hidrogeniones, a pesar de los valores adecuados de aldosterona. Las causas más comunes de resistencia tubular adquirida a la aldosterona son uropatía obstructiva y anemia drepanocítica. Además de la resistencia tubular a la aldosterona, muchos enfermos presentan hipoaldosteronismo hiporreninémico. Los diuréticos que ahorran potasio pueden causar RTA de tipo 4 al producir un estado de resistencia a la aldosterona.

Tratamiento

Éste consiste fundamentalmente en disminuir el potasio sérico, porque la acidosis casi siempre mejora cuando desaparece el bloqueo hiperpotasiémico de la producción de amonio. Todos los enfermos deben seguir una dieta baja en potasio. Hay que suspender cualquier medicamento que suprima la producción de aldosterona o bloquee sus efectos. Los suplementos de mineralocorticoides (0.1 a 0.2 mg/día de fludrocortisona) mejoran la hiperpotasiemia y la acidosis; sin embargo, los enfermos con resistencia tubular parcial a los mineralocorticoides precisan dosis más altas. La reposición de mineralocorticoides no resulta apropiada para los enfermos hipertensos o con antecedentes de insuficiencia cardíaca. En estos casos, un diurético de asa junto con la ingestión de sodio a discreción suelen favorecer una eliminación adecuada de potasio. Las resinas de intercambio disminuyen los valores de potasio, pero no suelen tolerarse en tratamientos prolongados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Seudohipoaldosteronismo

Consideraciones genéticas

El seudoaldosteronismo (seudohipoaldosteronismo) de tipo I se transmite como rasgo autosómico dominante o recesivo. La forma autosómica dominante se debe a mutaciones en el gen del receptor de mineralocorticoides; la enfermedad autosómica recesiva es causada por mutaciones desactivadoras en el canal de sodio epitelial sensible a amilorida. La resistencia a la aldosterona produce hiperpotasiemia, acidosis metabólica, pérdida de sal y deficiencia de volumen, que se manifiestan durante la infancia. Están elevadas las concentraciones plasmáticas de renina y aldosterona. El tratamiento consiste en complementos de sal, fármacos alcalinos y restricción de potasio.

El seudohipoaldosteronismo de tipo II (conocido también como *síndrome de Gordon*) se manifiesta por hipertensión, hiperpotasiemia y acidosis metabólica con función renal normal. Se hereda como rasgo autosómico dominante, y parece ser secundario a hiperactividad de cotransportador de Na y Cl sensible a tiazidas. Se han relacionado dos genes con la enfermedad, y ambos codifican cinasas WNK que se expresan en el túbulo distal. Los diuréticos tiazídicos controlan la hipertensión y corrigen los trastornos electrolíticos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades de la vitamina D

Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X

(véase también cap. 331) Este trastorno es una enfermedad dominante ligada al cromosoma X que se caracteriza por hipofosfatemia con eliminación renal de fosfato, raquitismo y talla corta. La hipofosfatemia se manifiesta al poco tiempo de nacer; el arqueamiento raquítico de las piernas se inicia en cuanto el niño comienza a andar. Se observa retraso del crecimiento, confinado casi exclusivamente a los miembros inferiores. La dentición se retrasa y las anomalías craneales son frecuentes. En los adultos, la presentación varía desde un dolor óseo incapacitante hasta la ausencia de síntomas, aunque generalmente se advierten algunos signos físicos de la forma infantil, como talla corta o arqueamiento de las piernas. El sobrecrecimiento del hueso en las articulaciones o lugares de inserción muscular puede reducir la movilidad articular o causar atrapamiento nervioso.

La hipofosfatiemia secundaria a la menor reabsorción renal de fosfato constituye el rasgo típico de este proceso. Los valores de calcio en suero son casi siempre normales; la absorción intestinal y la eliminación renal de calcio disminuyen. La concentración sérica de fosfatasa alcalina y osteocalcina aumenta. La hormona paratiroidea es normal, como cabe esperar por el calcio sérico, también normal. La concentración de $1,25(OH)_2D_3$ es casi siempre normal, pero puede elevarse en caso de hipofosfatiemia. La enfermedad se debe a mutaciones desactivadoras del gen PHEX, localizado en el cromosoma Xp22.1, que codifica una endopeptidasa fija a la membrana. Se acumulan en el suero factores humorales circulantes llamados fosfatoninas, que normalmente son desactivados por la endopeptidasa PHEX, y reducen la reabsorción de fosfato por el túbulo proximal y la producción de $1,25(OH)_2D_3$.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento consiste en elevar el fósforo sérico hasta valores normales o casi normales para mejorar la mineralización ósea. El fosfato neutro por vía oral, a razón de 1 a 4 g/día repartidos en cuatro a seis dosis, combinado con calcitriol constituye un tratamiento eficaz que mejora el crecimiento, reduce el dolor óseo y produce mejoría de los datos de la imagen ósea. Hay que vigilar estrechamente a los enfermos durante el tratamiento, porque pueden presentarse nefrocalcinosis o insuficiencia renal.

Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante

Este trastorno suele manifestarse durante la infancia con concentración sérica baja de fosfato por pérdida renal de éste, raquitismo y anormalidades dentales. Hay considerable variabilidad fenotípica, y algunos sujetos no manifiestan el trastorno sino hasta llegar a la edad adulta, mientras que en otros se corrigen de manera espontánea las anormalidades metabólicas después de la pubertad. Esta enfermedad se ha relacionado con un locus sobre el cromosoma 12p13, y se han identificado mutaciones en el producto génico, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-23). El FGF-23 puede actuar como fosfatonina y promover el desperdicio renal de fosfato.

Raquitismo dependiente de vitamina d de tipo I

Consideraciones Genéticas

Se trata de un trastorno autosómico recesivo, caracterizado por concentraciones muy bajas de 1,25 $(OH)_2D_3$ y normales de 25-hidroxivitamina D. La enfermedad obedece a una serie de mutaciones desactivadoras del gen que codifica la enzima 1□-hidroxilasa, lo que ocasiona un síndrome clínico de déficit de vitamina D.

Los síntomas suelen manifestarse antes de los dos años (raquitismo y retraso del crecimiento). Los valores séricos de calcio y fósforo son normales, pero los de la fosfatasa alcalina aumentan. La absorción intestinal de calcio y su eliminación urinaria disminuyen. La hormona paratiroidea se eleva en respuesta a la hipocalcemia, con lo que aumentan las pérdidas urinarias de fosfato.

Tratamiento

El calcitriol (0.5 a 1 μg/día) corrige rápidamente las anomalías bioquímicas y cura la enfermedad ósea. Por lo general no se precisan suplementos de calcio ni fósforo.

Raquitismo dependiente de la vitamina d de tipo II

(véase también cap. 331) La resistencia de los órganos terminales al 1,25$(OH)_2D_3$ explica la patogenia de este trastorno. Los niveles séricos de calcio y fosfato son bajos; existe un hiperparatiroidismo secundario; y la 1,25$(OH)_2D_3$ aumenta. La herencia suele ser autosómica recesiva, aunque se conocen casos esporádicos. La mayoría de los enfermos sufren raquitismo en la infancia, aunque existe una forma más leve que no se detecta sino hasta la vida adulta. La alopecia es frecuente y suele asociarse a la forma infantil más grave. Las mutaciones del receptor de vitamina D reducen la reacción hística a la 1,25$(OH)_2D_3$. Las dosis farmacológicas de calcitriol (5 a 30 μg/día) en conjunto con complementación mineral mejorarán los trastornos bioquímicos y la enfermedad ósea, aunque algunos pacientes no reaccionan a las dosis masivas de calcitriol.

Osteomalacia oncogénica

Este síndrome suele ocurrir en adultos con tumores mesenquimatosos muy vascularizados. Los síntomas consisten en dolor óseo y debilidad muscular, que pueden persistir durante años antes de que se establezca el diagnóstico correcto. Más de 90% de los tumores son benignos y se encuentran en los miembros o la región maxilofacial. Las principales anomalías bioquímicas son

hipofosfatiemia secundaria a las pérdidas renales de fosfato y valores reducidos de $1,25(OH)_2D_3$. El calcio sérico y la hormona paratiroidea son normales. El tumor produce sustancias humorales, fosfatoninas, que disminuyen la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal y la actividad de la 1α-hidroxilasa. El FGF-23 es un factor del crecimiento de fibroblastos que se ha identificado como fosfatonina potencial. La resección del tumor da por resultado resolución rápida de la enfermedad. El tratamiento con octreótida reduce la secreción de fosfatoninas y mejora la concentración sérica de fósforo en algunos pacientes con osteomalacia oncogénica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad de Dent

Este trastorno se manifiesta como hipercalciuria, proteinuria de peso molecular bajo, nefrolitiasis de calcio y nefrocalcinosis en niños del sexo masculino. Es frecuente el avance hasta insuficiencia renal. Quizá se encuentren también fosfaturia, glucosuria, aminoaciduria y otras manifestaciones del síndrome de Fanconi. Las mujeres portadoras del gen son asintomáticas a excepción de la proteinuria de peso molecular bajo. La biopsia renal revela atrofia tubular, fibrosis intersticial y calcificaciones medulares. El gen se ha rastreado hasta el brazo corto del cromosoma X y codifica un canal de cloruro con compuerta de voltaje (CLC-5). El tratamiento con diuréticos tiazídicos mejora la hipercalciuria, pero no se sabe si ayuda a preservar la función renal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hipouricemia aislada

(véase también cap. 338) Este trastorno suele heredarse de modo autosómico recesivo. En general se debe a reabsorción deficitaria de urato en el túbulo proximal, aunque algunos enfermos secretan urato en cantidades excesivas. El ácido úrico sérico suele encontrarse por debajo de 120 μmol/L (2 mg/100 ml) y es frecuente la hiperuricosuria, tal vez por la menor eliminación intestinal de urato. Muchas veces la hipouricemia se presenta como un dato casual, puesto que los pacientes no sufren ningún síntoma, salvo el mayor riesgo de nefrolitiasis. Otros trastornos asociados a hipouricemia son síndrome de Fanconi, enfermedad de Wilson, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Hartnup. No se necesita tratamiento, salvo la ingestión generosa de líquidos para prevenir los cálculos renales. Los preparados alcalinos y el alopurinol se han utilizado para evitar la litiasis cuando no basta con la administración de líquidos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos selectos del transporte de aminoácidos

Enfermedad de Hartnup

Este trastorno se caracteriza por decremento de la absorción intestinal y de la reabsorción renal de aminoácidos neutros. El defecto radica en un transportador de aminoácidos situado en el borde en cepillo del yeyuno y el túbulo proximal. La absorción intestinal de los aminoácidos libres se reduce, pero los aminoácidos neutros pueden absorberse en forma de dipéptidos y tripéptidos. La descomposición del triptófano no absorbido por las bacterias intestinales genera ácidos indólicos que se absorben y posteriormente eliminan por la orina en grandes cantidades. El trastorno se hereda como rasgo autosómico recesivo con una incidencia estimada de un caso por cada 24 000 recién nacidos vivos. El análisis de ligamiento sugiere un locus en el cromosoma 5.

La mayoría de las personas con este trastorno no padecen ningún síntoma. Entre 10 y 20% manifiestan síntomas clínicos parecidos a los de la pelagra, es decir, exantema eritematodescamativo fotosensible, ataxia cerebral intermitente, delirio y diarrea. Algunos enfermos tienen talla corta. Los síntomas se atribuyen a la carencia del aminoácido esencial triptófano y a la consiguiente síntesis inadecuada de nicotinamida. La herencia de este trastorno sigue un patrón autosómico recesivo mendeliano, pero para que se presenten los síntomas se requieren otros factores. Alimentación, entorno y rasgos poligénicos que controlan los valores plasmáticos de aminoácidos contribuyen a la manifestación de los síntomas.

Los enfermos con síntomas clínicos se diferencian de aquéllos con pelagra por los antecedentes alimentarios y la presencia de aminoaciduria. El diagnóstico se establece por la detección característica de grandes cantidades de aminoácidos neutros en la orina. Resulta muy fácil diferenciar este trastorno de la aminoaciduria generalizada, ya que la eliminación de prolina es normal. No se presenta ningún otro defecto del túbulo renal, a diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Fanconi. La eliminación urinaria de aminoácidos es normal en los heterocigotos.

Tratamiento

Las personas con síntomas deben recibir nicotinamida por vía oral, en dosis de 40 a 200 mg/día, así como una dieta rica en proteínas que compense la escasa absorción de aminoácidos. Algunos enfermos no responden a la nicotinamida y mejoran con el éster etílico del triptófano, que es liposoluble y puede absorberse sin necesidad de un sistema de transporte activo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Fanconi

Consideraciones genéticas

El síndrome de Fanconi es un defecto generalizado del transporte de aminoácidos, glucosa, fosfato, ácido úrico, sodio, potasio, bicarbonato y proteínas por el túbulo proximal. El síndrome de Fanconi idiopático se puede heredar como rasgo autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. La forma autosómica dominante se ha rastreado hasta el cromosoma 15. Se observan también casos esporádicos. Existen además diversos trastornos generalizados heredados que se relacionan con el síndrome de Fanconi, como enfermedad de Wilson, galactosemia, tirosinemia, cistinosis, intolerancia a la fructosa y síndrome oculocerebral de Lowe. El síndrome puede ser adquirido en caso de mieloma múltiple, enfermedad amiloide, toxicidad por metales pesados y administración de fármacos quimioterapéuticos.

Los enfermos presentan multitud de anomalías de laboratorio, como acidosis tubular renal proximal, glucosuria con glucosa sérica normal, hipofosfatiemia, hipouricemia, hipopotasiemia, aminoaciduria generalizada y proteinuria de bajo peso molecular. Algunas veces no se observa ninguna anomalía en los transportadores de los túbulos proximales; en este caso, las alteraciones de laboratorio son menores. El raquitismo y la osteomalacia son frecuentes debido a la hipofosfatiemia; la producción de calcitriol también se altera. La acidosis metabólica contribuye a la enfermedad ósea. La poliuria, las pérdidas salinas y la hipopotasiemia pueden adquirir bastante gravedad.

Tratamiento

El tratamiento consiste en suplementos de fosfato y calcitriol para curar las lesiones óseas, preparados alcalinos para la acidosis y una ingestión generosa de sal y agua. Los preparados alcalinos, del tipo de las sales de potasio, son muy útiles en los enfermos con RTA e hipopotasiemia. Aminoaciduria, glucosuria, hipouricemia y proteinuria de bajo peso molecular no precisan tratamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Cruz DN et al: Gitelman's syndrome revisited: An evaluation of symptoms and health-related quality of life. Kidney Int 59:710, 2001 [PMID: 11168953]

Hildebrandt F, Otto E: Molecular genetics of nephronophthisis and medullary cystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 11:1753, 2000 [PMID: 10966501]

Igarish P, Somlo S: Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 13:2384, 2002

Jan SM, Levine MA: Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. J Clin Endocrinol Metab 87:2467, 2002

Pirson Y et al: Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 13:269, 2002 [PMID: 11752048]

Seufert J et al: Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. N Engl J Med 345:1883, 2001 [PMID: 11756579]

Soriano JR: Renal tubular acidosis: The clinical entity. J Am Soc Nephrol 13:2160, 2002

Ward CJ et al: The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. Nat Genet 30:259, 2002 [PMID: 11919560]

Wilson FH et al: Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. Science 293:1107, 2001 [PMID: 11498583]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos tubulointersticiales del riñón: introducción

Los trastornos tubulointersticiales primarios del riñón son distintos de los estudiados en los capítulos 264 y 267, y se caracterizan por anomalías histológicas y funcionales que afectan los túbulos y el intersticio en mayor medida que los glomérulos y los vasos renales (cuadro 266-1). La enfermedad tubulointersticial secundaria constituye una secuela de la lesión glomerular o vascular progresiva. Morfológicamente, las formas agudas de estos trastornos se caracterizan por edema intersticial, a menudo asociado a infiltración cortical y medular por células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares, así como por zonas segmentarias de necrosis de las células tubulares. En las formas más crónicas predomina la fibrosis intersticial, las células inflamatorias son normalmente mononucleares y las anomalías de los túbulos tienden a ser más extensas, como lo demuestran la atrofia, la dilatación de la luz y el engrosamiento de las membranas basales del túbulo. Dada la naturaleza inespecífica de la histología, sobre todo de las enfermedades tubulointersticiales crónicas, las muestras de biopsia rara vez permiten establecer un diagnóstico específico. También es improbable que el sedimento urinario resulte diagnóstico, excepto en las formas alérgicas de la enfermedad tubulointersticial aguda, en las que predominan los eosinófilos en el sedimento urinario.

Cuadro 266-1. Principales causas de la enfermedad tubulointersticial del riñón

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA
Medicamentos[a]
Antibióticos (betalactámicos, sulfonamidas, quinolonas, vancomicina, eritromicina, minociclina, rifampicina, etambutol, aciclovir)
Antiinflamatorios no esteroideos
Diuréticos (tiazidas, furosemida, triamtereno)
Anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico)
Varios (captoprilo, bloqueantes del receptor de H_2, omeprazol, mesalazina, indinavir, alopurinol)
Infecciones

Bacterianas (*Streptococcus, Staphylococcus, Legionella, Salmonella, Brucella, Yersinia, Corynebacterium diphteriae*)
Víricas (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, hantavirus, VIH)
Otras (*Leptospira, Rickettsia, Mycoplasma*)
Idiopáticas
Síndrome de nefritis tubulointersticial-uveítis
Enfermedad contra la membrana basal del túbulo
Sarcoidosis
ENFERMEDADES TUBULOINTERSTICIALES CRÓNICAS
Enfermedades renales hereditarias
Enfermedad renal poliquística[a] (cap. 265)
Enfermedad quística medular (cap. 265)
Riñón esponjoso medular (cap. 265)
Toxinas exógenas
Nefropatía por analgésicos[a]
Nefropatía por plomo
Nefrotoxinas diversas (p. ej., litio,[a] ciclosporina,[a] metales pesados, regímenes de adelgazamiento basados en hierbas chinas)
Toxinas metabólicas
Hiperuricemia[a]
Hipercalcemia[a]
Otras toxinas metabólicas (p. ej., hipopotasiemia, hiperoxaluria, cistinosis, enfermedad de Fabry)
Trastornos autoinmunitarios
Síndrome de Sjögren
Trastornos neoplásicos
Leucemia
Linfoma
Mieloma múltiple[a]
Otros trastornos
Nefropatía drepanocítica

Pielonefritis crónica
Obstrucción crónica de las vías urinarias
Reflujo vesicoureteral[a]
Nefritis por radiación
Nefropatía balcánica
Enfermedad tubulointersticial secundaria a enfermedad glomerular y vascular

[a] Común.

A menudo, estas alteraciones de la estructura tubular e intersticial se acompañan de defectos de la función renal (cuadro 266-2). La disfunción del túbulo proximal se manifiesta como un defecto selectivo de la reabsorción que causa hipopotasiemia, aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia, uricosuria o bicarbonaturia (acidosis tubular renal de tipo II o proximal; cap. 265). En conjunto, estos defectos constituyen el *síndrome de Fanconi.* La proteinuria, predominantemente de proteínas de bajo peso molecular, suele ser moderada y raras veces excede de 2 g/día.

Cuadro 266-2. Consecuencias funcionales de la enfermedad tubulointersticial

Defecto	Causas
Reducción del filtrado glomerular[a]	Obliteración de la microcirculación y obstrucción de los túbulos
Síndrome de Fanconi	Alteración de la reabsorción tubular proximal de glucosa, aminoácidos, fosfato y bicarbonato
Acidosis hiperclorémica[a]	1. Producción reducida de amoníaco
	2. Incapacidad de acidificar el líquido del tubo colector (acidosis tubular renal distal)
	3. Pérdida proximal de bicarbonato
Proteinuria tubular o de bajo peso molecular[a]	Defecto de la reabsorción tubular proximal de proteínas
Poliuria, isostenuria[a]	Lesión de los túbulos y los vasos medulares
Hiperpotasiemia[a]	Defectos de la secreción de potasio, incluida la resistencia a la aldosterona
Pérdida de sal	Lesión tubular distal con alteración de la reabsorción de sodio

[a] Común.

Los defectos de la capacidad de acidificación y concentración de la orina representan a menudo las disfunciones tubulares más problemáticas que se encuentran entre los pacientes con enfermedades tubulointersticiales. Con frecuencia aparece acidosis metabólica hiperclorémica en una fase

relativamente precoz de la evolución. Estos pacientes suelen elaborar una orina de máxima acidez (pH ≤5.3). En tales enfermos, el defecto de la eliminación de ácido suele deberse a una reducción de la capacidad de generar y eliminar amoníaco a causa de la pérdida de masa renal. La lesión preferente de los túbulos colectores, como sucede en la amiloidosis o en la neuropatía obstructiva crónica, también predispone a acidosis tubular renal (*renal tubular acidosis*, RTA) de tipo I o distal, que se caracteriza por pH urinario alto (≥5.5) durante la acidosis metabólica espontánea o inducida por NH_4Cl. Los pacientes con enfermedades tubulointersticiales que afectan predominantemente las estructuras medulares y papilares también pueden sufrir defectos de la concentración, con las consiguientes nicturia y poliuria. La nefropatía por analgésicos y la enfermedad drepanocítica son prototipos de esta forma de lesión.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Toxinas

Aunque el riñón es vulnerable a la lesión tóxica, la lesión renal producida por diversas nefrotoxinas suele ser de naturaleza inespecífica y de inicio insidioso. El diagnóstico depende en gran medida de los antecedentes de exposición a una determinada toxina. Se deben considerar de manera especial los antecedentes laborales y valorar además la exposición —actual y remota— a fármacos, en particular antibióticos y analgésicos, así como suplementos dietéticos o productos de fitoterapia. Resulta crucial reconocer cualquier posible vínculo entre la nefropatía del paciente y la exposición a una nefrotoxina, ya que, a diferencia de lo que sucede con muchas otras formas de enfermedad renal, es posible prevenir e incluso corregir la progresión de las anomalías funcionales y morfológicas asociadas a las nefropatías inducidas por toxinas si se evita una nueva exposición.

Toxinas exógenas

Nefropatía por analgésicos

Se ha descrito un síndrome clinicopatológico peculiar que afecta a los consumidores masivos de mezclas de analgésicos que contienen fenacetina junto con ácido acetilsalicílico, paracetamol o cafeína. Desde el punto de vista morfológico, la nefropatía por analgésicos se caracteriza por necrosis papilar e inflamación tubulointersticial. En los primeros estadios, el trastorno de la perfusión de la parte interna de la médula (vasos rectos) induce una reacción inflamatoria intersticial local y, en última instancia, isquemia, necrosis, fibrosis y calcificación papilares. Se cree que la vulnerabilidad de las papilas renales a la lesión por fenacetina se vincula con el establecimiento de un gradiente renal para uno de sus metabolitos, el paracetamol (acetaminofén), que origina concentraciones papilares diez veces mayores que las de la corteza renal. El ácido acetilsalicílico contenido en estos compuestos analgésicos contribuye a la lesión renal al desacoplar la fosforilación oxidativa de las mitocondrias renales e inhibir la síntesis de prostaglandinas renales, potentes hormonas vasodilatadoras renales endógenas.

En la nefropatía por analgésicos, la función renal suele disminuir gradualmente. En ocasiones, la necrosis papilar se asocia a hematuria e incluso cólico renal a causa de la obstrucción de un uréter con tejido necrosado. Más de la mitad de los pacientes con nefropatía por analgésicos tienen piuria, que, si se asocia de manera persistente con orina estéril, proporciona un dato importante para establecer el diagnóstico. Empero, algunos pacientes con nefropatía por analgésicos presentan al mismo tiempo pielonefritis activa. Cuando ocurre, la proteinuria suele ser leve (<1 g/día). Por lo

común los enfermos con nefropatía por analgésicos son incapaces de generar orina concentrada al máximo, lo que refleja la lesión medular y papilar subyacente. Existe una forma adquirida de acidosis tubular renal (cap. 265) distal que puede contribuir a la aparición de *nefrocalcinosis*. Un grado de anemia desproporcionado con respecto al de hiperazoemia también favorece el diagnóstico de nefropatía por analgésicos. Cuando ésta ha evolucionado hasta una insuficiencia renal, en la pielografía intravenosa los dos riñones suelen estar reducidos de tamaño y los cálices aparecen deformados. El "signo del anillo" en la pielografía es patognomónico de necrosis papilar y representa la papila radiolúcida esfacelada y rodeada por el material de contraste radiodenso en el cáliz. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) pone de manifiesto calcificaciones papilares alrededor del complejo sinusal central a modo de "guirnaldas". Como complicación tardía del consumo de analgésicos puede aparecer un carcinoma de células de transición en la pelvis urinaria o en los uréteres.

Aún se debate acerca de si los analgésicos que no son del grupo de la fenacetina, aislados o en combinación, producen enfermedad renal. En un estudio reciente de una cohorte de varones con función renal basal normal no se encontró relación alguna entre el consumo moderado de analgésicos y disfunción renal subsecuente, lo que sugiere que, de existir, el riesgo es bajo. Sin embargo, en tanto se llega a una conclusión definitiva, los médicos deben considerar la conveniencia de investigar a los grandes consumidores de paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) en busca de pruebas de enfermedad renal, y de desalentar el consumo de estos fármacos.

Nefropatía por plomo

(véase también cap. 376) La intoxicación por plomo a veces causa enfermedad renal tubulointersticial crónica. Los niños que ingieren de manera repetida pinturas con plomo (pica) pueden padecer de adultos una enfermedad renal. Algunos trabajos se caracterizan por exposición importante al plomo, como aquéllos en que se calientan metales o pinturas a base de plomo a altas temperaturas, por ejemplo en fábricas de acumuladores eléctricos, fundiciones, depósitos de material reutilizable y campos de tiro. El alcohol destilado ilegalmente en dispositivos fabricados a partir de radiadores de automóviles representa otra causa de intoxicación por plomo. La exposición ambiental al plomo, sobre todo en las regiones industriales, puede alcanzar proporciones suficientes para alterar la función renal.

Los procesos de transporte tubular aumentan la acumulación de plomo en las células renales, en especial en el túbulo contorneado proximal, con lo que se origina degeneración celular, tumefacción mitocondrial y cuerpos de inclusión intranucleares eosinófilos ricos en plomo. Además de degeneración y atrofia tubulares, la nefropatía por plomo se asocia a lesiones isquémicas del glomérulo, fibrosis de la adventicia de las pequeñas arteriolas renales y focos de cicatrización cortical. Finalmente, los riñones se atrofian. Puede aumentar la secreción urinaria de plomo; de los precursores de porfirinas, como ácido aminolevulínico delta (δ) y coproporfirina; y de urubilinógeno. Los pacientes con nefropatía crónica por plomo presentan de manera característica

hiperuricemia como consecuencia de la mayor reabsorción del urato filtrado. La artritis gotosa aguda (la denominada gota saturnina) se detecta en aproximadamente la mitad de los pacientes con nefropatía por plomo, en sorprendente contraste con otras formas de insuficiencia renal crónica en que la gota es rara (véase cap. 338). La hipertensión constituye otra complicación. Por consiguiente, es necesario tener en cuenta el diagnóstico de intoxicación aguda por plomo en el caso de cualquier paciente con insuficiencia renal lentamente progresiva, riñones atróficos, gota e hipertensión. Casi nunca se encuentran signos de intoxicación aguda por plomo (cólico abdominal, anemia, neuropatía periférica y encefalopatía).

Se sospechará el diagnóstico ante una concentración sérica elevada de plomo. No obstante, dado que estas cifras no siempre se elevan, ni siquiera en presencia de una sobrecarga total tóxica, la cuantificación de la eliminación de plomo tras infundir el agente quelante edetato disódico cálcico representa un indicador más fiable de la exposición grave a plomo. Aunque por lo general la eliminación urinaria de más de 0.6 mg/día de plomo se considera indicativa de intoxicación, algunos datos recientes sugieren que basta con una cantidad de 0.15 a 0.6 mg/día para provocar pérdida progresiva de la función renal.

Tratamiento

El tratamiento consiste en apartar al paciente de la fuente de exposición y aumentar la eliminación de plomo con un agente quelante como el edetato disódico cálcico.

Litio

El empleo de sales de litio para tratar el trastorno bipolar (cap. 371) se acompaña de nefropatía tubulointersticial crónica, por lo general manifiesta como desarrollo insidioso de insuficiencia renal crónica. Es frecuente la diabetes insípida nefrógena, que puede ocurrir de manera aislada o como acompañante de insuficiencia renal. Se manifiesta como poliuria y polidipsia y se debe a regulación decreciente inducida por el litio en los canales de agua controlados por vasopresina que se encuentran en el conducto colector. Puede ocurrir proteinuria leve. El dato predominante en la biopsia renal es atrofia tubular con fibrosis intersticial fuera de proporción con la magnitud de la enfermedad glomerular o vascular. Son frecuentes los quistes tubulares y puede observarse glomeruloesclerosis segmentaria focal concomitante.

Debe vigilarse la función renal en los pacientes que toman este fármaco, y se tendrá precaución si se administra litio a pacientes que experimentan enfermedad renal subyacente. Una vez que ha ocurrido el trastorno renal, debe interrumpirse la administración de litio y sustituirse este fármaco por otro. A pesar de la interrupción del litio, la enfermedad renal crónica en estos pacientes es a menudo irreversible y puede avanzar hasta insuficiencia renal terminal.

Agentes nefrotóxicos diversos

La *ciclosporina*, un inmunodepresor, produce lesión renal aguda y crónica. La lesión aguda y el uso de ciclosporina en el trasplante se exponen en el capítulo 263. La lesión crónica se traduce en un

descenso irreversible de la filtración glomerular (GFR) asociado a proteinuria leve e hipertensión arterial. La hiperpotasiemia es una complicación relativamente común y obedece, en parte, a la resistencia tubular a la aldosterona. La hipomagnesemia por pérdida urinaria de magnesio es menos frecuente, aunque puede causar hipocalcemia. Las alteraciones histológicas del tejido renal consisten en fibrosis intersticial segmentaria y atrofia tubular. Por otra parte, en la vascularización intrarrenal se detecta a menudo hialinosis, acompañada en ocasiones de esclerosis glomerular segmentaria y focal. La fibrosis se debe a aumento de la síntesis renal de colágeno inducida por ciclosporina. Los mediadores vasoconstrictores, como angiotensina II o la propia vasoconstricción, contribuyen a la toxicidad crónica de la ciclosporina. Entre los pacientes que reciben este fármaco debido a un trasplante renal (cap. 263), el rechazo crónico y la recidiva de la enfermedad primaria a veces coinciden con una lesión crónica por ciclosporina y, desde el punto de vista clínico, resulta complicado distinguirlas. Se observa también nefrotoxicidad por ciclosporina en los pacientes que se someten a trasplante de corazón o riñón, así como en los que la reciben como agente inmunosupresor por diversos trastornos inflamatorios y autoinmunitarios. La reducción de la dosis parece mitigar la fibrosis renal relacionada con la ciclosporina, pero puede incrementar el riesgo de rechazo y pérdida del injerto. El tratamiento de la hipertensión renal acompañante puede disminuir la lesión renal.

La *nefropatía por hierbas chinas* se caracteriza por fibrosis renal intersticial de rápida progresión en mujeres jóvenes que han ingerido comprimidos para adelgazar de las mencionadas hierbas. Hay por lo menos un ingrediente dañino en estas medicaciones, el ácido aristolóquico. Desde el punto de vista clínico, estas pacientes manifiestan insuficiencia renal crónica progresiva con piuria estéril y anemia desproporcionadamente grave en relación con el nivel de funcionamiento renal. Los datos fisiopatológicos consisten en fibrosis intersticial y atrofia tubular que afecta la corteza renal preferentemente sobre la médula, engrosamiento fibroso de la íntima de las arterias interlobulares y escasez relativa de infiltrados celulares.

Muchos agentes que producen a menudo insuficiencia renal aguda son también capaces de producir lesión tubulointersticial (cap. 260). Entre ellos se encuentran antibióticos (p. ej., aminoglucósidos, anfotericina B), agentes de contraste radiográfico, diversos hidrocarburos (p. ej., tetracloruro de carbono) y metales pesados (p. ej., mercurio, cadmio y bismuto).

Toxinas metabólicas

Nefropatía aguda por ácido úrico

(véase también cap. 313) La producción excesiva aguda de ácido úrico y la hiperuricemia extrema a menudo se traducen en insuficiencia renal rápidamente progresiva, la denominada nefropatía aguda por ácido úrico. Esta enfermedad tubulointersticial suele constituir una parte del síndrome de lisis tumoral que afecta a los pacientes que reciben agentes citotóxicos para el tratamiento de trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos, aunque también se puede detectar antes de iniciar el tratamiento. Las lesiones anatomopatológicas son fundamentalmente el resultado del depósito de

cristales de ácido úrico en los riñones y en sus sistemas colectores, lo que ocasiona obstrucción total o parcial de los conductos colectores, la pelvis renal o los uréteres. Dado que la obstrucción suele afectar ambos riñones, los pacientes habitualmente muestran el curso de una insuficiencia renal aguda, caracterizada por oliguria y concentración sérica de creatinina que aumenta con rapidez. En los estadios iniciales, en la orina se encuentran cristales de ácido úrico, con frecuencia asociados a macrohematuria o microhematuria. Otra causa de insuficiencia renal de cualquier etiología es la hiperuricemia. El dato de una relación ácido úrico-creatinina en la orina mayor de 1 mg/mg (0.7 mol/mol) distingue la nefropatía aguda por ácido úrico de las demás causas de insuficiencia renal.

La prevención de la hiperuricemia en los pacientes de riesgo mediante tratamiento con alopurinol en dosis de 200 a 800 mg/día antes de instaurar un tratamiento citotóxico reduce el riesgo de nefropatía aguda por ácido úrico. No obstante, una vez que aparece la hiperuricemia, se tratará de impedir el depósito de ácido úrico en el seno de las vías urinarias. Al aumentar el volumen de orina con diuréticos potentes (furosemida o manitol) se reduce de manera eficaz la concentración intratubular de ácido úrico, mientras que la alcalinización de la orina hasta un pH de 7 o más, con ayuda de bicarbonato sódico o con un inhibidor de la anhidrasa carbónica (acetazolamida), favorece la solubilidad del ácido úrico. Si con estas medidas, junto con el alopurinol, no se logra evitar la insuficiencia renal aguda, se instaurará diálisis para disminuir la concentración sérica de ácido úrico y para tratar las manifestaciones agudas de la uremia.

Nefropatía gotosa

(véase también cap. 313) Los pacientes con formas menos graves pero prolongadas de hiperuricemia están predispuestos a sufrir un trastorno tubulointersticial más crónico, denominado a menudo *nefropatía gotosa.* La gravedad de la afección renal se relaciona con la duración y la magnitud del aumento de los valores séricos de ácido úrico. Desde una perspectiva histológica, la característica distintiva de la nefropatía gotosa consiste en la presencia de depósitos cristalinos de ácido úrico y de sales de urato monosódico en el parénquima renal. Estos depósitos no sólo provocan obstrucción intrarrenal, sino que también desencadenan una respuesta inflamatoria que da lugar a infiltración linfocítica, reacción de células gigantes por cuerpo extraño y, a la larga, fibrosis, especialmente de las regiones medular y papilar del riñón. Alrededor de la cuarta parte de los pacientes sufren bacteriuria y pielonefritis, quizá como complicación de la estasis urinaria intrarrenal. Dado que los pacientes con gota suelen padecer hipertensión e hiperlipidemia, los cambios degenerativos de las arteriolas renales pueden constituir una sorprendente característica de la anomalía histológica, a menudo desproporcionada con respecto a otros defectos morfológicos. Clínicamente, la nefropatía gotosa supone una causa insidiosa de insuficiencia renal. En los primeros estadios, el filtrado glomerular es casi normal, a menudo a pesar de los cambios morfológicos focales que afectan al intersticio medular y cortical, de la proteinuria y de la menor capacidad de concentración de la orina. Aún queda por demostrar si el decremento de la concentración sérica de ácido úrico con el alopurinol ejerce un efecto beneficioso sobre el riñón. Aunque estas secuelas desagradables de la hiperuricemia, como la gota y los cálculos de ácido

úrico, responden de forma satisfactoria al alopurinol, no se ha demostrado que la administración de este fármaco a los pacientes con hiperuricemia asintomática mejore de manera constante la función renal. Por otra parte, no cabe duda de que los fármacos uricosúricos —como el probenecid—, que incrementan la producción de cálculos de ácido úrico, carecen de importancia para el tratamiento de la enfermedad renal asociada a hiperuricemia.

Nefropatía hipercalcémica

(véase también cap. 332) La hipercalcemia crónica, como la que ocurre en hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, mieloma múltiple, intoxicación por vitamina D o enfermedad ósea metastásica, puede ocasionar lesión tubulointersticial e insuficiencia renal progresiva. La primera lesión renal es un cambio degenerativo focal de los epitelios renales, fundamentalmente de los tubos colectores, los túbulos contorneados distales y las asas de Henle. La necrosis de las células tubulares origina obstrucción de la nefrona y estasis intrarrenal de la orina, lo que favorece la precipitación local de sales de calcio y la infección. En última instancia, ocurren dilatación y atrofia de los túbulos, fibrosis intersticial, infiltración por leucocitos mononucleares y depósito intersticial de calcio (nefrocalcinosis). También se observan depósitos de calcio en los glomérulos y en las paredes de las arteriolas renales.

Desde el punto de vista clínico, el aspecto más sobresaliente es la incapacidad de concentrar la orina al máximo, con poliuria y nicturia resultantes. Este defecto de la concentración se debe a decremento de la reactividad del conducto colector a la vasopresina y a transporte defectuoso de NaCl en la rama ascendente del asa de Henle. La GFR y el flujo sanguíneo renal también disminuyen en los estados de hipercalcemia grave aguda y de hipercalcemia prolongada menos grave. En estos estados crónicos se ha descrito acidosis tubular renal distal, así como pérdida de sodio y potasio. Por último, la hipercalcemia no controlada origina lesión tubulointersticial grave e insuficiencia renal franca. La radiografía abdominal pone de manifiesto nefrocalcinosis y nefrolitiasis, esta última debida a la hipercalciuria que a menudo acompaña a la hipercalcemia.

Tratamiento

Éste consiste en reducir la concentración sérica de calcio hasta los valores normales y en corregir la anomalía primaria del metabolismo del calcio. El tratamiento de la hipercalcemia se expone en el capítulo 332. El pronóstico sobre la recuperación del funcionamiento renal depende de la gravedad de la lesión en el momento en que se corrija la hipercalcemia. La disfunción renal de la hipercalcemia aguda puede ser completamente reversible. No obstante, la insuficiencia renal progresiva relacionada con la hipercalcemia crónica no siempre mejora cuando se trata el trastorno del calcio. Con todo, la concentración sérica de calcio debe normalizarse cuanto antes a fin de reducir al mínimo el deterioro de la función renal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades del parénquima renal asociadas a neoplasia extrarrenal

Con excepción de las glomerulopatías que se observan en caso de linfomas y diversos tumores sólidos (cap. 264), las manifestaciones renales de los procesos neoplásicos extrarrenales primarios quedan confinadas fundamentalmente al intersticio y los túbulos. Aunque la afección metastásica renal por tumores sólidos es poco frecuente, los riñones resultan invadidos a menudo por células neoplásicas en casos de enfermedad maligna hematológica. En los estudios de necropsia de pacientes con *linfoma* y *leucemia* se encuentra afección renal en cerca de la mitad de los casos. Lo más frecuente es la infiltración difusa del parénquima renal por células malignas. Puede haber dolor en el flanco, y las radiografías indicar aumento de tamaño de uno o ambos riñones. Ocurre insuficiencia renal en una minoría de los casos y es rara la uremia franca. El tratamiento de la enfermedad primaria puede mejorar la función renal en estos casos.

Discrasias de las células plasmáticas

Las discrasias de las células plasmáticas pueden asociarse a diversos trastornos glomerulares y tubulointersticiales (cap. 98). La infiltración de los riñones por células de mieloma es rara. Cuando ocurre, el proceso casi siempre es local, por lo que tampoco suele encontrarse insuficiencia renal por esta causa. La lesión más frecuente es el *riñón de mieloma*, que histológicamente se caracteriza por túbulos atróficos, muchos de ellos con cilindros eosinófilos intraluminales, y numerosas células gigantes multinucleadas en el seno de las paredes tubulares y en el intersticio. La observación frecuente de riñón de mieloma en la proteinuria de Bence Jones ha sugerido la existencia de una relación causal entre ambos trastornos. Se cree que las proteínas de Bence Jones provocan el riñón de mieloma al ejercer efectos tóxicos directos sobre las células del túbulo renal. Asimismo, las proteínas de Bence Jones pueden precipitar dentro de la nefrona distal, donde las grandes concentraciones de estas proteínas y la composición ácida del líquido tubular favorecen la formación de cilindros intraluminales y la obstrucción intrarrenal. A veces, los enfermos con mieloma múltiple sufren insuficiencia renal aguda tras una pielografía intravenosa, lo que se ha atribuido a la precipitación de proteínas de Bence Jones inducida por deshidratación previa al estudio radiológico. Por lo tanto, resulta esencial evitar la deshidratación de los pacientes con mieloma múltiple que son preparados para una pielografía intravenosa. El mieloma múltiple también puede afectar los riñones de manera indirecta. La hipercalcemia o la hiperuricemia a veces se traducen en las nefropatías descritas anteriormente. En ocasiones se observan además trastornos de los túbulos proximales, como acidosis tubular renal proximal de tipo II y síndrome de Fanconi.

Amiloidosis

(véanse también caps. 264 y 310) Suele predominar la enfermedad glomerular, que induce proteinuria y hiperazoemia importantes. Sin embargo, también puede estar alterada la función renal, que origina diabetes insípida nefrógena y acidosis tubular renal distal (tipo I). En varios casos, estas anomalías funcionales se correlacionaron con el depósito tubular de amiloide, particularmente en las zonas que rodean los vasos rectos, las asas de Henle y los tubos colectores. Ante un aumento de tamaño de ambos riñones, sobre todo en un paciente con proteinuria masiva y disfunción tubular, se debe considerar la posibilidad de una enfermedad renal amiloidósica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos inmunitarios

Nefritis intersticial alérgica

La reacción tubulointersticial difusa aguda puede deberse a hipersensibilidad a distintos medicamentos, como las sulfamidas, muchas penicilinas y cefalosporinas, los antibióticos derivados de la fluoroquinolona (ciprofloxacina y norfloxacina) y los tuberculostáticos isoniazida y rifampicina. Se ha observado lesión tubulointersticial aguda tras el uso de tiazidas y diuréticos de asa, medicamentos antiulcerosos (cimetidina, ranitidina y omeprazol), alopurinol y NSAID. Cabe destacar que la nefropatía tubulointersticial que afecta a algunos pacientes que toman NSAID puede asociarse a proteinuria en el intervalo nefrótico y datos histológicos de glomerulopatía membranosa o de cambios mínimos. El empleo de mesalazina para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria se acompaña de un trastorno más subagudo en el que ocurre cierto tipo de nefritis intersticial indolente grave varios meses después del inicio de este medicamento. En el estudio macroscópico, los riñones suelen estar aumentados de tamaño, y en el histológico, los glomérulos parecen normales. Las principales anomalías anatomopatológicas se detectan en el intersticio renal, que muestra edema pronunciado e infiltración por leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas y, en algunos casos, grandes cantidades de eosinófilos. Si el proceso es grave, también pueden ocurrir necrosis y regeneración de las células de los túbulos. Los estudios con inmunofluorescencia no han aportado ningún dato de interés o bien han demostrado un patrón lineal de depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de las membranas basales tubulares.

La mayoría de los pacientes no presenta signos de lesión renal sino hasta que transcurren varias semanas de exposición al fármaco. Se han descrito algunos casos excepcionales tras administrar sólo unas dosis o después de un año o más de uso del fármaco. Casi siempre se observa hiperazoemia. La tríada diagnóstica de fiebre, exantema cutáneo y eosinofilia en sangre periférica supone un claro indicio de nefritis tubulointersticial aguda, aunque es raro. El análisis del sedimento urinario revela hematuria y piuria frecuentes, y a veces se observan eosinófilos. La proteinuria suele ser de carácter leve o moderado, salvo en los casos de nefritis tubulointersticial inducida por NSAID asociada a glomerulopatía de cambios mínimos. El cuadro clínico en ocasiones se confunde con una glomerulonefritis aguda, pero cuando la hiperazoemia y la hematuria se acompañan de eosinofilia, exantema cutáneo y antecedentes de exposición al fármaco, se contemplará la posibilidad diagnóstica de que una reacción de hipersensibilidad haya provocado nefritis tubulointersticial

aguda. La interrupción del fármaco casi siempre permite la resolución completa de la lesión renal; en raras ocasiones, ésta resulta irreversible. Cabe la posibilidad de que los glucocorticoides aceleren la recuperación renal, aunque no se ha demostrado su eficacia de forma definitiva.

Síndrome de Sjögren

(véase también cap. 304) Cuando los riñones resultan afectados en este trastorno, los datos histológicos predominantes son los de la enfermedad tubulointersticial crónica. Los infiltrados intersticiales se componen sobre todo de linfocitos, por lo que la histología del parénquima renal de estos pacientes remeda la de las glándulas salivales y lagrimales. Los defectos de la función renal comprenden decremento de la capacidad de concentración de la orina y acidosis tubular renal distal (tipo I). El análisis de orina puede mostrar piuria (predominantemente linfocituria) y proteinuria leve.

Anomalías tubulointersticiales asociadas a la glomerulonefritis

Algunas glomerulopatías primarias se asocian a menudo con lesión de los túbulos y del intersticio. En ocasiones, el trastorno primario afecta los glomérulos y los túbulos de manera directa. Por ejemplo, más de la mitad de los pacientes con la nefropatía del lupus eritematoso generalizado presentan depósitos de inmunocomplejos en las membranas basales del túbulo, habitualmente acompañados de una reacción inflamatoria mononuclear intersticial. Algo similar ocurre en muchos pacientes con glomerulonefritis asociadas con anticuerpos antimembrana basal del glomérulo: los mismos anticuerpos reaccionan también contra las membranas basales tubulares. Casi siempre la lesión tubulointersticial representa una consecuencia secundaria de la disfunción glomerular. La magnitud de la fibrosis tubulointersticial se relaciona estrechamente con el grado de afección renal. Entre los posibles mecanismos por los cuales la enfermedad glomerular puede causar lesión tubulointersticial cabe citar filtración al glomérulo de proteínas plasmáticas tóxicas para las células epiteliales, activación de las células del epitelio tubular por citocinas derivadas del glomérulo, reducción del flujo sanguíneo peritubular (que causa isquemia tubulointersticial en la dirección del flujo) e hiperactividad de los túbulos remanentes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos diversos

Reflujo vesicoureteral

(véase también cap. 270) Cuando se altera el funcionamiento de la unión vesicoureteral, la orina puede volver a los uréteres debido a la elevada presión intravesical que se origina al orinar. Clínicamente suele detectarse reflujo en las radiografías miccional y posmiccional obtenidas en el curso de una pielografía intravenosa, aunque para establecer el diagnóstico definitivo se precisa una cistouretrografía. A veces, una infección de la vejiga asciende por las vías urinarias hasta los riñones a través de esfínteres ureterovesicales defectuosos. Así, no debe extrañar que entre los pacientes con infecciones agudas o crónicas de las vías urinarias se descubra a menudo reflujo. Conforme se acentúa el reflujo (es decir, se dilatan los uréteres y la pelvis) suele producirse una lesión renal progresiva, y aunque a veces persiste una infección activa, se duda que ésta contribuya a la nefroesclerosis de la nefropatía por reflujo. A menudo se detectan proteinuria notable y lesiones glomerulares similares a las de la glomeruloesclerosis focal idiopática (cap. 264) junto con lesiones de la enfermedad tubulointersticial crónica. La corrección quirúrgica del reflujo sólo resulta necesaria en los grados más graves, dado que la lesión renal se relaciona con la magnitud de aquél. Por supuesto, si ya existe glomeruloesclerosis extensa, la reparación urológica no está justificada.

Nefritis por radiación

Cabe esperar que si se administran 23 Gy (2 300 rad) o más de radiación con rayos X a ambos riñones durante un período de cinco semanas o menos se produzca una disfunción renal. El examen histológico de los riñones muestra glomérulos hialinizados, túbulos atróficos, fibrosis intersticial extensa y hialinización de la media de las arteriolas renales. Se cree que la isquemia renal inducida por radiación constituye el principal factor patógeno responsable de la lesión tubulointersticial, que a veces no se manifiesta clínicamente sino hasta varios meses después de finalizada la radioterapia. La presentación de la nefritis aguda por radiación consiste en hiperazoemia rápidamente progresiva, hipertensión moderada o maligna, anemia y proteinuria que puede alcanzar el intervalo nefrótico. Más de la mitad de los casos avanzan hasta insuficiencia renal crónica. Una forma más gradual se caracteriza por hiperazoemia de evolución más lenta, anemia y síndrome nefrótico. Tras la radiación renal unilateral, a veces se detecta hipertensión maligna que remite con la nefrectomía homolateral. La nefritis por radiación ha desaparecido casi por completo, debido a que los radioterapeutas conocen cada vez mejor su patogenia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Gobel U et al: The protean face of renal sarcoidosis. J Am Soc Nephrol 12:616, 2001 [PMID: 11181812]

Harris DC: Tubulointerstitial renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 10:303, 2001 [PMID: 11342791]

Kelly CJ, Neilson EG: Tubulointerstitial diseases, in BM Brenner (ed): *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1483–1512

Markowitz GS et al: Lithium nephrotoxicity: A progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. J Am Soc Nephrol 11:1439, 2000 [PMID: 10906157]

Rexrode KM et al: Analgesic use and renal function in men. JAMA 286:315, 2001 [PMID: 11466097]

Skopouli FN: Kidney injury in Sjogren's syndrome. Nephrol Dial Transplant 16:63, 2001 [PMID: 11568246]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lesiones vasculares renales: introducción

El aporte adecuado de sangre a la red capilar glomerular es crucial para la filtración glomerular y para el equilibrio global de sal y agua. Por eso, además de amenazar la viabilidad del tejido renal, la lesión vascular del riñón puede poner en peligro el mantenimiento del volumen y la composición del líquido corporal. La afección de los vasos renales por trastornos ateroescleróticos, hipertensivos, embólicos, inflamatorios y hematológicos suele ser la manifestación de un proceso vascular generalizado. En este capítulo se consideran las respuestas morfológicas y clínicas a estas agresiones, así como la vasculopatía renal peculiar que se asocia con las toxemias del embarazo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades tromboembólicas de las arterias renales

La trombosis de las principales arterias renales o de sus ramas es una importante causa de deterioro de la función renal, especialmente en ancianos. A menudo es difícil de diagnosticar y requiere un alto índice de sospecha. La trombosis puede ser el resultado de daño intrínseco de los vasos renales (postraumático, ateroesclerótico o inflamatorio) o de una embolia originada a distancia, más a menudo embolias de grasa, del hemicardio izquierdo (trombos murales tras un infarto de miocardio, endocarditis bacteriana o vegetaciones asépticas) o una embolia "paradójica" que pase desde el lado derecho de la circulación a través de un agujero oval permeable o de una comunicación interauricular. En 15 a 30% de los casos las embolias renales son bilaterales.

La presentación clínica es variable y depende de la evolución temporal así como de la magnitud de la oclusión. La trombosis aguda y el infarto, por ejemplo después de embolización, pueden causar dolor profundo repentino del flanco así como hipersensibilidad, fiebre, hematuria, leucocitosis, náuseas y vómitos. Si se produce un infarto, pueden elevarse las enzimas renales, a saber, transaminasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST), lactodeshidrogenasa (*lactate dehydrogenase*, LDH) y fosfatasa alcalina, que aumentan y disminuyen en el orden enumerado. También la LDH y la fosfatasa alcalina urinarias pueden aumentar el infarto. La función renal se deteriora de manera aguda y ocasiona insuficiencia renal aguda oligúrica en caso de producirse trombosis bilateral. Una oclusión más gradual (esto es, ateroesclerótica) de una sola arteria renal puede pasar inadvertida. Hay un espectro de presentación clínica entre estos dos extremos. Después del infarto renal suele producirse hipertensión como resultado de la liberación de renina en la zona periinfarto. La hipertensión suele ser transitoria, pero puede ser persistente. El diagnóstico se establece por arteriografía renal.

Tratamiento

El tratamiento de la trombosis arterial renal aguda consiste en intervención quirúrgica, aplicación de anticoagulantes, tratamiento conservador y de apoyo y control de la hipertensión. La elección del tratamiento depende fundamentalmente de: 1) el estado del paciente, en particular de su capacidad para soportar una cirugía mayor, y 2) la magnitud de la oclusión renovascular y la cantidad de masa renal con riesgo de infarto. En general, el tratamiento de apoyo y los anticoagulantes están indicados en la enfermedad unilateral. En la trombosis bilateral *aguda*, los tratamientos médico y quirúrgico producen resultados comparables. Veinticinco por ciento de los pacientes mueren durante el episodio agudo, generalmente por complicaciones extrarrenales. En la enfermedad renal

isquémica crónica es más probable que la revascularización quirúrgica preserve y mejore la función renal y controle la hipertensión (véase más adelante en este capítulo).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad ateroembólica de las arterias renales

La enfermedad ateroembólica renal es parte de un síndrome generalizado caracterizado por embolización con cristales de colesterol. La lesión renal es resultado de embolización de estos cristales desde placas ateroescleróticas que se encuentran en grandes arterias, como la aorta, hasta arterias más pequeñas del árbol renal. La enfermedad renal ateroembólica es una causa cada vez más frecuente y diagnosticada de manera deficiente de insuficiencia renal en los ancianos. Una revisión de 372 necropsias permitió identificar émbolos de colesterol en 2.4% de las muestras de tejido renal. Factores predisponentes importantes que se encuentran en 85% de los casos son género masculino, edad avanzada, hipertensión y diabetes mellitus. Los pacientes con síndrome de embolización por colesterol suelen tener también antecedentes de enfermedad cardiovascular isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal. Existe asociación significativa entre estenosis de la arteria renal y enfermedad renal ateroembólica. En alrededor de la mitad de los casos es posible identificar sucesos desencadenantes, como operaciones vasculares, arteriografía, angioplastia, anticoagulación con heparina y tratamiento trombolítico. Los procedimientos arteriográficos constituyen la causa más frecuente de embolización por colesterol.

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer uno a 14 días después del suceso desencadenante, pero su inicio puede ser más insidioso. Ocurren manifestaciones diseminadas en menos de la mitad de los pacientes, y consisten en fiebre, mialgias, cefaleas y pérdida de peso. Hay signos cutáneos como *livedo reticularis*, dedos de los pies "purpúreos" y gangrena de éstos en 50 a 90% de los pacientes, y son los datos extrarrenales más frecuentes. Otros blancos de la embolización con colesterol son retina, sistema musculoesquelético, sistema nervioso central e intestino. Hay hipertensión acelerada o lábil en la mitad de los casos. Se ha descrito la ocurrencia de hipertensión maligna. La insuficiencia renal suele ser subaguda y avanza de manera escalonada durante varias semanas. Sin embargo, puede ser subaguda y oligúrica. En alrededor de 40% de los pacientes se desarrollan signos y síntomas urémicos que requieren tratamiento con diálisis, y sólo la mitad de ellos recuperan la función renal lo suficiente para que se interrumpa la diálisis después de un año. Datos más recientes sugieren un deterioro menos inexorable con posibilidad de recuperar la función renal en cerca de la tercera parte de los pacientes después de períodos variables de apoyo dialítico. Es raro el infarto renal secundario a embolización con colesterol. Se ha informado también enfermedad embólica con colesterol en los aloinjertos renales, y este trastorno puede originarse en el donador o en el receptor.

Es difícil el diagnóstico de las embolias renales ateroescleróticas antes de la muerte. Es de utilidad demostrar la presencia de émbolos de colesterol en la retina, pero se establece un diagnóstico firme sólo al demostrar la presencia de cristales de colesterol en las arterias más pequeñas y las arteriolas en la biopsia renal. Pueden encontrarse también en el músculo esquelético y la piel asintomáticos. La enfermedad renal ateroembólica se acompaña de una tasa de mortalidad de 64 a 81 por ciento.

Tratamiento

No se dispone de tratamiento eficaz para la enfermedad renal ateroembólica. Puede ser útil interrumpir la anticoagulación. En algunos individuos la función renal ha mejorado después de incluso un período prolongado de insuficiencia renal. Pueden mejorar también los resultados los fármacos que disminuyen la concentración sanguínea de colesterol. Un abordaje terapéutico enérgico con medidas de sostén ajustadas a las necesidades del paciente tiene probabilidades de lograr un resultado clínico más favorable.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trombosis de la vena renal

La trombosis de una o ambas venas renales principales se produce en diversas circunstancias (cuadro 267-1). El síndrome nefrótico que acompaña a la glomerulopatía membranosa y a ciertos carcinomas parece predisponer a la aparición de trombosis de la vena renal (*renal vein thrombosis*, RVT), que ocurre en 10 a 50% de los pacientes que padecen estos trastornos. La RVT puede exacerbar una proteinuria preexistente, pero casi nunca es la causa del síndrome nefrótico.

Cuadro 267-1. Afecciones asociadas con trombosis venosa renal

Traumatismo
Compresión extrínseca (ganglios linfáticos, aneurisma aórtico, tumor)
Invasión por carcinoma de células renales
Deshidratación (lactantes)
Síndrome nefrótico
Embarazo o anticonceptivos orales

Las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad y la rapidez de instauración. Los casos agudos normalmente corresponden a niños, y se caracterizan por pérdida repentina de la función renal, a menudo acompañada de fiebre, escalofríos, dolorimiento lumbar (con aumento del tamaño renal), leucocitosis y hematuria. El infarto hemorrágico y la rotura renal a veces ocasionan choque hipovolémico. En adultos jóvenes, la RVT suele sospecharse por un deterioro inesperado y relativamente agudo o subagudo de la función renal, o por exacerbación de la proteinuria y de la hematuria en las circunstancias clínicas apropiadas, o por ambas cosas. En los casos de trombosis gradual, que habitualmente se da en los ancianos, la única manifestación puede consistir en émbolos pulmonares recurrentes o en hipertensión. Se han descrito un síndrome similar al de Fanconi y acidosis tubular renal proximal.

El diagnóstico definitivo se puede establecer sólo mediante venografía renal selectiva con visualización del trombo oclusivo. Además de la angiografía, técnicas como ultrasonido Doppler, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) intensificada con contraste y resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) suelen hacer posible la comprobación definitiva de la presencia de un trombo.

Tratamiento

El tratamiento consiste en anticoagulación, cuyo principal propósito es prevenir la embolización pulmonar, aunque algunos autores también han señalado una mejoría del funcionamiento renal y de la proteinuria. Han habido informes alentadores con respecto al empleo de la estreptocinasa. También se ha observado la recanalización espontánea con mejoría clínica. El tratamiento anticoagulante resulta más eficaz en las trombosis agudas que afectan a las personas más jóvenes. En niños con infarto renal que amenace la vida se aconseja la nefrectomía. En algunos casos es eficaz la trombectomía.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estenosis de arteria renal (RAS) y enfermedad renal isquémica

Hay enfermedad renal isquémica subyacente en 15 a 20% de los pacientes urémicos mayores de 50 años de edad. La estenosis del tronco de la arteria renal, de sus ramas principales o de ambas estructuras es responsable de 2 a 5% de los casos de hipertensión (cap. 230). La causa habitual en personas de mediana edad y en ancianos es una placa ateromatosa situada en el origen de la arteria renal. En una amplia serie de autopsias sin ningún tipo de selección de las muestras, se encontró una estenosis causante de reducción de más de la mitad del diámetro de la arteria renal en 18% de las personas de entre 65 y 74 años y en 42% de las mayores de 75 años. Hubo lesión bilateral en la mitad de los casos afectados en los dos grupos de edad. Debe tenerse en cuenta esta posibilidad en las personas ancianas, sobre todo en las que presentan hipertensión, diabetes y arteriopatía ateroesclerótica en otro sitio. En esta población, la incidencia de estenosis arterial renal puede ser hasta de 40%. Las placas establecidas avanzan en más de 50% de los casos durante cinco años (desde 15% hasta la oclusión total). Se identifica hipertrofia renal en 20% de los riñones afectados. En mujeres más jóvenes la estenosis se debe a anormalidades de la pared arterial causadas por lesiones de un grupo heterogéneo que se denominan de manera global *displasia fibromuscular.* En el cuadro 267-2 se indican las situaciones en que es necesario considerar la posibilidad de estenosis de arteria renal (*renal artery stenosis*, RAS).

Cuadro 267-2. Datos clínicos relacionados con estenosis de la arteria renal

Hipertensión
Inicio repentino de hipertensión antes de los 50 años (sugiere displasia fibromuscular)
Inicio repentino de hipertensión a los 50 años o después (sugiere estenosis ateroesclerótica de la arteria renal)
Hipertensión acelerada o maligna
Hipertensión refractaria (que no reacciona al tratamiento con ≥3 fármacos)
Anormalidades renales
Hiperazoemia inexplicable (sugiere estenosis ateroesclerótica de la arteria renal)
Hiperazoemia inducida por tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
Riñón pequeño unilateral
Hipopotasiemia inexplicable

Otros datos
Soplo abdominal, soplo en el flanco o ambas cosas
Retinopatía grave
Vasculopatía carotídea, coronaria o periférica
Insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar agudo inexplicables

Fuente: Con autorización de Safian y Textor.

Diagnóstico

La valoración diagnóstica cuando se sospecha RAS importante debe iniciarse con procedimientos no cruentos. Una prueba inicial de investigación es la ecografía Doppler, que ofrece información sobre velocidad del flujo (gasto) sanguíneo y ondas de presión en las arterias renales; este estudio es de utilidad cuando es positivo. Sin embargo, sus limitaciones son dependencia significativa del operador, dificultades técnicas en pacientes obesos y poca sensibilidad en presencia de arterias renales múltiples, estenosis distales y oclusión total. La medición del índice de resistencia (*resistance index*, RI) intrarrenal mediante ecografía Doppler ofrece información valiosa sobre la magnitud de la pérdida de tejido parenquimatoso en los riñones con arterias estenóticas o no estenóticas y, de este modo, sobre el pronóstico para la recuperación funcional después de los procedimientos de revascularización.

La ausencia de hipertrofia compensatoria en el riñón contralateral debe despertar la sospecha de estenosis bilateral o enfermedad del parénquima renal superpuesta, más a menudo nefropatía hipertensiva o diabética. Como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) amplifican el trastorno del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) causada por estenosis funcionalmente importante de la arteria renal, el empleo de estos fármacos en conjunto con renografía con ácido pentético (*diethylenetriamine pentaacetic acid*, DTPA) o mertiatida (MAG_3) marcados con ^{99m}Tc mejora la precisión diagnóstica y tiene valor de predicción adicional. La angiografía de resonancia magnética (*magnetic resonance angiography*, MRA) tridimensional intensificada con gadolinio ha reemplazado a las modalidades previas como el estudio más sensible (>90%) y específico (95%) para el diagnóstico de RAS. El procedimiento diagnóstico más definitivo es la arteriografía intensificada con material de contraste. Las técnicas intraarteriales de sustracción digital hacen mínimas las necesidades de material de contraste y reducen el riesgo de toxicosis renal.

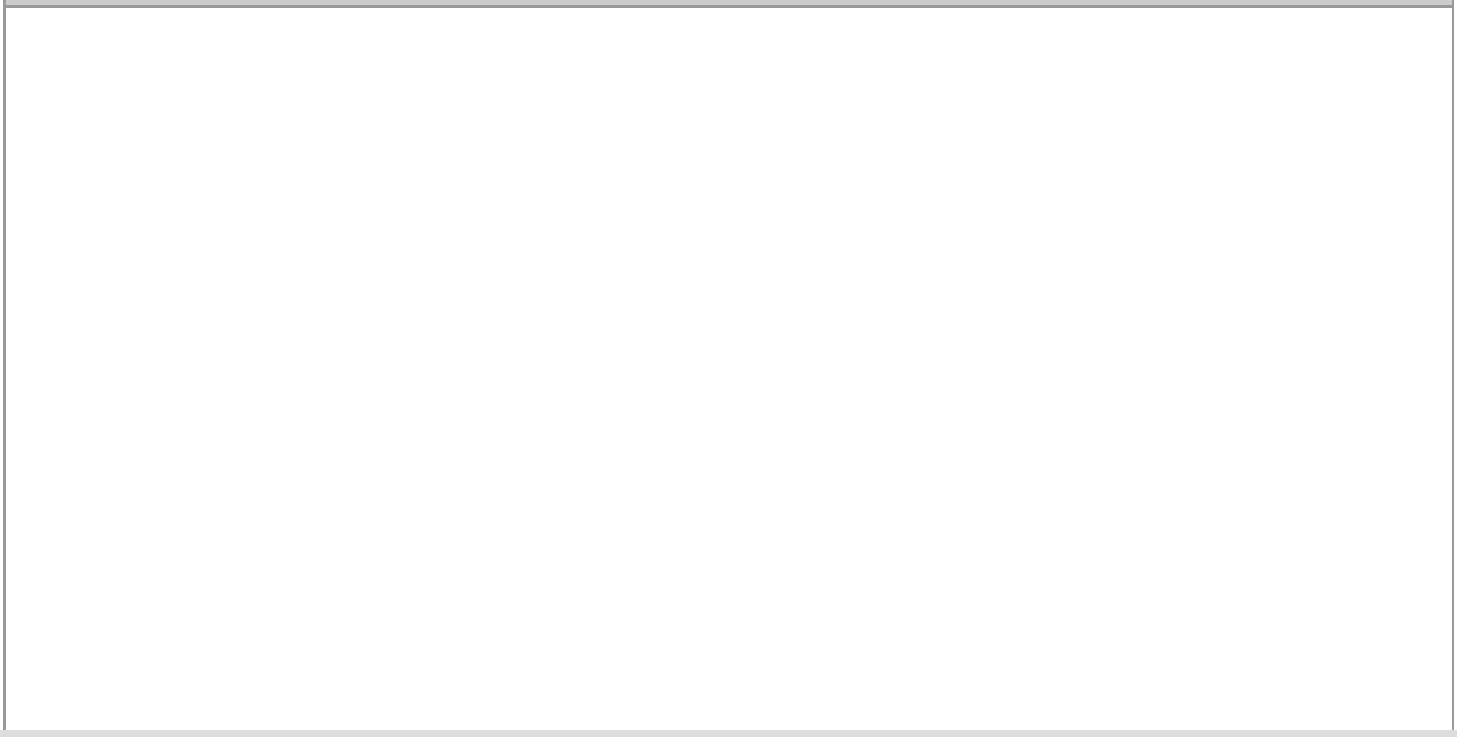
Tratamiento

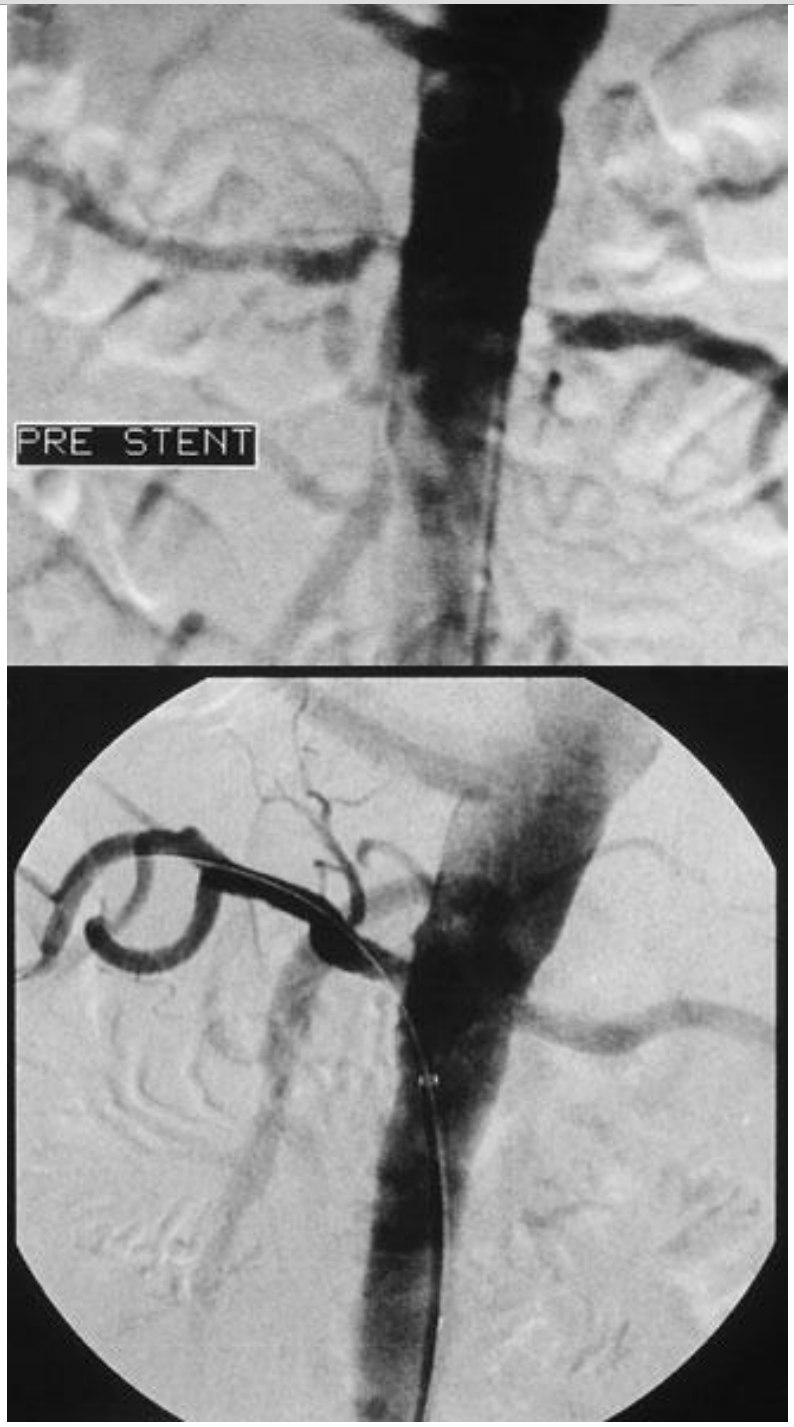
En la RAS el tratamiento intervencionista (es decir, cirugía o angioplastia) supera al tratamiento médico. Las tasas de éxito de la angioplastia transluminal percutánea ordinaria en los pacientes jóvenes con displasia fibromuscular alcanzan una proporción de 50% de curaciones y una de 30% de mejoría del control de la presión arterial. En el caso de las lesiones ateroescleróticas, la angioplastia con globo ordinaria se acompaña de tasas de reestenosis elevadas (hasta de 47%), y

se recomiendan la instalación de endoprótesis o la intervención quirúrgica. Alrededor de la mitad de los casos que tienen reducida la función renal como resultado de RAS mejoran después de la angioplastia o la cirugía, incluso cuando la arteriografía previa a la intervención ofrece pocas indicaciones de perfusión cortical. En presencia de RAS unilateral y GFR global normal, la decisión de efectuar revascularización angiográfica o quirúrgica puede depender de los resultados de los estudios del flujo fraccional y de la filtración glomerular de cada riñón con ^{99m}Tc DTPA o ^{99m}Tc MAG_3. Estas técnicas se pueden emplear también para valorar la manera en que el paciente ha reaccionado a la revascularización. La supervivencia a tres años se ve influida por la función renal basal; es de 94% cuando ésta es normal y disminuye a 52% en los pacientes que tienen concentración sérica de creatinina mayor de 177 μmol/L (más de 2.0 mg/100 ml). La lesión del parénquima renal, estimada según las técnicas de imágenes no invasoras y el grado de proteinuria, es el principal factor de predicción de los resultados funcionales, y debe emplearse para estratificar el riesgo. El deterioro rápido del funcionamiento renal se relaciona con una reacción favorable a la intervención.

A pesar de los riesgos que entraña la intervención quirúrgica, los estudios de vigilancia a largo plazo han demostrado una ventaja del tratamiento quirúrgico sobre la angioplastia tanto con respecto a la incidencia de reestenosis como en cuanto a la preservación o la mejoría de la GFR. La operación quirúrgica, sin embargo, se restringe a los pacientes en los que no es posible la angioplastia con instalación de endoprótesis. Como sucede con la angioplastia coronaria, cada vez se recurre más a la instalación de endoprótesis en las arterias renales después de la angioplastia con globo. Los resultados son muy alentadores, con tasas de reestenosis menores de 15% a un año. Se observa recuperación de la función renal o estabilización de ésta en cerca de 70% de los pacientes. En la figura 267-1 se presenta un ejemplo ilustrativo de instalación de endoprótesis arterial renal.

FIGURA 267-1.





Estenosis grave de ambas arterias renales antes y después de la dilatación con catéter de globo y la colocación de una endoprótesis en un caso de hipertensión intensa e insuficiencia renal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome hemolítico urémico y púrpura trombocitopénica trombótica

(véase también cap. 101) El síndrome hemolítico urémico (*hemolytic uremic syndrome*, HUS) y la púrpura trombocitopénica trombótica (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP), coagulopatías de consumo que se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, tienen una particular predilección por el riñón y por el sistema nervioso central; la TTP, especialmente por este último. A menudo los riñones de los pacientes con HUS o TTP muestran un aspecto de "picaduras de pulgas", resultado de múltiples infartos hemorrágicos corticales. Las principales localizaciones de la afección son las pequeñas arterias renales y las arteriolas aferentes, que están casi ocluidas debido a la intensa hiperplasia de la íntima (particularmente en la TTP) y a los depósitos de fibrina en las regiones bajo la íntima. Cuando el proceso obstructivo vascular es extenso puede haber necrosis cortical bilateral. Además se pueden ver microaneurismas arteriolares, infartos glomerulares o cambios focales inespecíficos. En concordancia con la naturaleza focal de las lesiones vasculares se producen zonas circunscritas de edema intersticial, necrosis tubular y, finalmente, fibrosis. Mediante la tinción por inmunofluorescencia en las arteriolas se pueden demostrar componentes del complemento e inmunoglobulinas y se localizan depósitos de fibrinógeno en las arterias, las arteriolas y las asas capilares glomerulares.

La lesión de la célula endotelial parece ser el suceso fisiopatológico iniciador en caso de HUS y TTP. Los agentes lesivos son toxinas bacterianas (del tipo de la toxina de Shiga), principalmente de genotipos específicos de *Escherichia coli*, endotoxinas (lipopolisacáridos [*lipopolysaccharides*], LPS), neuraminidasas bacterianas, inmunocomplejos y fármacos. Entre estos últimos, los relacionados con mayor frecuencia con HUS y TTP son agentes quimioterapéuticos, ciclosporina, clopidogrel y quinina. Están también implicadas en la lesión de la célula endotelial ciertas anormalidades intrínsecas del sistema de complemento y de las vías del factor de von Willebrand, lo que puede explicar adecuadamente la predisposición genética observada en las formas familiares de la enfermedad.

La insuficiencia renal es frecuente tanto en el HUS como en la TTP, y suele manifestarse por hiperazoemia, proteinuria leve y hematuria macroscópica o microscópica. Los pacientes con HUS padecen una insuficiencia renal más grave, a menudo caracterizada por oligoanuria e hipertensión, y que suele avanzar a insuficiencia renal crónica. El pronóstico del HUS es mejor en los niños que en los adultos. En la TTP, cuya evolución puede durar desde días hasta meses, la insuficiencia renal suele ser menos grave.

Tratamiento

En la TTP, los glucocorticoides en dosis altas y la plasmaféresis a menudo consiguen una remisión completa o la curación. La plasmaféresis debe iniciarse lo más pronto posible y los ciclos de tratamiento pueden repetirse si recurre la trombocitopenia. En los pacientes con TTP también se han empleado esplenectomía y tratamiento antiplaquetario, con diversos grados de éxito. El éxito de la plasmaféresis en los adultos con HUS es menor que en la TTP.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Nefroesclerosis arteriolar

(véanse también caps. 224 y 230) Ya se trate de hipertensión "esencial" o con etiología conocida, la exposición persistente de la circulación renal a presiones intraluminales elevadas induce lesiones intrínsecas de las arteriolas renales (arteriolosclerosis hialina), que finalmente ocasionan la pérdida de función (nefroesclerosis). La nefroesclerosis se divide en dos entidades distintas: "benigna" y "maligna" (o acelerada).

Nefroesclerosis arteriolar benigna

La nefroesclerosis arteriolar benigna se observa en pacientes con hipertensión prolongada (presión arterial superior a 150/90 mmHg), pero cuya hipertensión no ha avanzado a una forma maligna (descrita más adelante). A menudo se descubre la hipertensión de dichos pacientes (que habitualmente pertenecen al grupo de mayor edad) en una exploración física de rutina, o como resultado de síntomas inespecíficos (como cefaleas, debilidad, palpitaciones).

El tamaño del riñón es normal o está reducido, con pérdida de masa cortical que da lugar a una fina granulación. Aunque las grandes arterias pueden mostrar cambios ateroescleróticos, la afección característica afecta las arteriolas aferentes, que tienen paredes engrosadas debido al depósito de material eosinófilo homogéneo (arterioloesclerosis hialina). Se produce estrechamiento de la luz vascular, con la consiguiente lesión isquémica de túbulos y glomérulos.

La nefroesclerosis que acompaña a la hipertensión arterial generalizada de larga duración es sólo una manifestación de un proceso generalizado que afecta al sistema cardiovascular. La exploración física, por tanto, puede revelar cambios en los vasos de la retina (estenosis arteriolar o hemorragias en llama), hipertrofia cardíaca y, posiblemente, signos de insuficiencia cardíaca congestiva. La enfermedad renal puede manifestarse en la forma de una elevación leve o moderada de la concentración de creatinina sérica, una hematuria microscópica o una ligera proteinuria. En general, la evaluación clínica no revela anomalías renales significativas. Una exploración más especializada puede poner de manifiesto aumento de la eliminación urinaria de albúmina, ahusamiento y pérdida de calibre de los vasos intrarrenales en la arteriografía, y natriuresis excesiva en respuesta a una prueba de inducción con líquidos. Los pacientes con nefroesclerosis benigna mantienen un GFR casi normal a pesar de la reducción del flujo sanguíneo renal.

Nefroesclerosis arteriolar maligna

Los pacientes con hipertensión benigna de larga duración o aquéllos que no se sabía que fueran

hipertensos pueden sufrir hipertensión maligna que se caracteriza por aumento repentino (acelerado) de la presión arterial (la diastólica suele sobrepasar los 130 mmHg) acompañada por edema de papila, manifestaciones del sistema nervioso central, descompensación cardíaca y deterioro agudo y progresivo de la función renal. La ausencia de papiledema no descarta el diagnóstico en un paciente con tensión arterial muy elevada y función renal en rápido descenso. Los riñones se caracterizan porque parecen estar picados por pulgas, debido a las hemorragias de los capilares de superficie. Histológicamente pueden verse dos lesiones vasculares distintas. La primera, que afecta las arteriolas, es una necrosis fibrinoide, es decir, una infiltración de las paredes arteriolares por material eosinófilo y fibrina. Hay engrosamiento de las paredes de los vasos y, ocasionalmente, un infiltrado inflamatorio (arteriolitis necrosante). La segunda lesión, que afecta las arterias interlobulillares, es una proliferación hiperplásica concéntrica de los elementos celulares de la pared vascular con depósito de colágeno para formar una arteriolitis hiperplásica (lesión en piel de cebolla). A veces, la necrosis fibrinoide se extiende a los glomérulos, que también pueden experimentar cambios proliferativos o necrosis total. Una gran parte de los cambios glomerulares y tubulares son secundarios a la isquemia y al infarto. La secuencia de acontecimientos que conduce a hipertensión maligna está poco definida. Dos alteraciones fisiopatológicas parecen esenciales para su inicio, su perpetuación o ambas: 1) aumento de la permeabilidad de las paredes vasculares a la invasión por componentes del plasma, particularmente por fibrina, que activa los mecanismos de coagulación originando una anemia hemolítica microangiopática y perpetuando de este modo la lesión vascular, y 2) activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en algún punto del proceso de la enfermedad, que contribuye a acelerar y mantener el aumento de la presión arterial y, a su vez, la lesión vascular.

La hipertensión maligna tiene más probabilidades de presentarse en un individuo previamente hipertenso, por lo común en el tercer o cuarto decenio de la vida. Es mayor la incidencia entre los varones, particularmente entre los negros. Los síntomas de presentación suelen ser neurológicos (mareo, cefalea, visión borrosa, alteración del estado de conciencia y convulsiones locales o generalizadas). La descompensación cardíaca y la insuficiencia renal aparecen a continuación. Las anomalías renales consisten en aumento rápido de la creatinina sérica, hematuria (a veces macroscópica), proteinuria y cilindros de hematíes y de leucocitos en el sedimento. Puede haber síndrome nefrótico. La elevación de los valores plasmáticos de aldosterona produce alcalosis metabólica hipopotasiémica en las primeras fases. Finalmente, la acidosis urémica y la hiperpotasiemia enmascaran estos datos. A menudo se ven índices hematológicos de anemia hemolítica microangiopática (es decir, esquistocitos).

Tratamiento

El control de la hipertensión es el objetivo principal del tratamiento de las formas benignas y malignas. El momento de inicio del tratamiento, su eficacia y el cumplimiento por parte del paciente son factores cruciales para detener el avance de la nefroesclerosis benigna. Si no se tratan, la mayoría de estos pacientes sucumben a las complicaciones extrarrenales de la hipertensión. Por el

contrario, la hipertensión maligna es una urgencia médica: su curso natural acarrea una tasa de mortalidad de 80 a 90% un año después del inicio, debido casi siempre a la uremia. Hay que instaurar medidas de apoyo para controlar las complicaciones neurológicas, cardíacas y de otro tipo de la insuficiencia renal aguda, pero la clave del tratamiento es la reducción drástica y enérgica de la presión arterial; si tiene éxito, esto puede corregir todas las complicaciones en la mayoría de los pacientes. En la actualidad, la supervivencia a cinco años es de 50%, y algunos pacientes tienen datos que indican resolución parcial de las lesiones vasculares y la práctica normalización de la función renal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Esclerodermia (esclerosis generalizada progresiva)

(véase también cap. 303) La afección renal puede presentarse de dos formas, dependiendo de si la hipertensión maligna se superpone a la lesión renal: 1) Las *anomalías urinarias persistentes*, con o sin hipertensión, tienden a seguir un curso lento con proteinuria leve, cilindros ocasionales, elementos celulares en el sedimento urinario y tendencia a la hipertensión. Al principio no hay hiperazoemia, pero cuando ocurre se requiere diálisis en el plazo de un año. 2) La *crisis renal de la esclerodermia* (*scleroderma renal crisis*, SRC) supone un rápido deterioro de la función renal, que suele ir acompañado de hipertensión maligna, oliguria, retención de líquido, anemia hemolítica microangiopática y afección del sistema nervioso central. Ocurre en 5 a 15% de los pacientes, con más frecuencia durante los cinco años siguientes al diagnóstico, de manera particular en sujetos con afección cutánea difusa. Pueden ocurrir SRC en individuos con enfermedad renal previa no demostrable o lentamente progresiva. Sin tratamiento, culmina en insuficiencia renal crónica en plazo de días a meses.

Tratamiento

El pronóstico de la enfermedad esclerodérmica renal suele ser adverso, en particular después de iniciarse la hiperazoemia. El tratamiento antihipertensivo enérgico puede ser eficaz para retardar el avance de la insuficiencia renal. El tratamiento oportuno de las SRC con inhibidores de la ACE suele revertir la insuficiencia renal aguda. Hace poco se demostró, en un estudio prospectivo con resultados a corto y a largo plazos de SRC en pacientes que recibieron inhibidores de la ACE, que 61% de ellos habían tenido resultados favorables (sin diálisis o con ésta sólo temporal) con una tasa de supervivencia a ocho años de 80 a 85%, semejante a la de los pacientes con esclerodermia difusa que no habían experimentado crisis renales. Asimismo, más de la mitad de los pacientes con SRC que requirieron inicialmente diálisis y se trataron de manera enérgica mediante inhibidores de la ACE pudieron interrumpirla tres a 18 meses después, lo que sugiere que estos individuos deben seguir tomando inhibidores de la ACE incluso después de iniciada la diálisis con la esperanza de poderla interrumpir. Existe una relación indudable entre el tratamiento previo con grandes dosis de glucocorticoides y el desarrollo de crisis renales de esclerodermia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Nefropatía drepanocítica

(véase también cap. 91) La enfermedad drepanocítica (falciforme) produce complicaciones renales que surgen fundamentalmente como resultado de la deformación en hoz de parte de los hematíes de la microcirculación. El entorno hipertónico y relativamente hipóxico de la médula renal, junto con el lento flujo sanguíneo en los vasos rectos, favorecen la nueva forma de los hematíes, provocando infarto local (necrosis papilar). Es probable que los defectos tubulares renales de los pacientes con enfermedad drepanocítica sean el resultado de la lesión isquémica parcial de los túbulos renales.

Además de la alteración microvascular intrarrenal descrita antes, los pacientes jóvenes con enfermedad drepanocítica se caracterizan por padecer hiperperfusión renal, hipertrofia glomerular e hiperfiltración. Finalmente, muchas de estas personas llegan a sufrir una glomerulopatía que ocasiona proteinuria (presente hasta en 30%) y, en algunos casos, síndrome nefrótico. La herencia concomitante de microsupresiones en el gen de la globina alfa (talasemia alfa) parece conferir protección contra el desarrollo de nefropatía, relacionada con presión arterial media más baja y menor proteinuria.

Pueden desarrollarse también hiperazoemia e hiperuricemia leves. Ocurren insuficiencia renal avanzada y uremia en 4 a 18% de los casos. El estudio anatomopatológico muestra la lesión característica de la "nefropatía por hiperfiltración", a saber, esclerosis glomerular focal y segmentaria. Por eso se ha propuesto que la hiperfiltración infantil inducida por la anemia es la causa principal de glomerulopatía en el adulto. La pérdida de nefronas secundaria a la lesión isquémica también contribuye a la hiperazoemia en estos pacientes.

Entre las complicaciones renales de la enfermedad drepanocítica, aparte de la glomerulopatía ya descrita, están las siguientes: *infartos corticales*, que pueden producir pérdida de la función, hematuria persistente y hematomas periféricos; *infartos papilares*, demostrados radiológicamente en 50% de los pacientes con rasgo drepanocítico, que dan lugar a un aumento del riesgo de infección bacteriana en los tejidos renales cicatriciales y a anomalías de la función tubular. La hematuria macroscópica indolora aparece con más frecuencia en el rasgo drepanocítico que en la enfermedad drepanocítica, y quizá es el resultado de episodios de infarto en la médula renal. Las *anomalías funcionales tubulares*, como la diabetes insípida nefrógena, se deben a la importante reducción del flujo de sangre en los vasos rectos, combinada con lesión isquémica tubular. Este defecto de la concentración confiere a estos pacientes un mayor riesgo de deshidratación y, por tanto, de crisis drepanocítica. El defecto de concentración también aparece en sujetos con rasgo

drepanocítico. Otros defectos tubulares afectan la eliminación de potasio y de iones hidrógeno, que a veces provocan acidosis metabólica hiperpotasiémica y un defecto en la eliminación de ácido úrico; éste, combinado con el aumento de la síntesis de purina por la médula ósea, produce hiperuricemia.

El tratamiento de la nefropatía drepanocítica no se diferencia del general (cap. 91). Además, no obstante, el uso de inhibidores de la ACE se ha asociado con una mejoría de la glomerulopatía por hiperfiltración. La supervivencia a tres años del injerto y del paciente cuando el receptor del trasplante renal tiene enfermedad de células falciformes (drepanocitosis) es menor que para otras causas de enfermedad renal terminal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Toxemias del embarazo

(véase también cap. 6)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Necrosis cortical bilateral

La necrosis cortical bilateral aguda se asocia con abortos sépticos, desprendimiento de placenta y preeclampsia. La coagulación en los vasos y arteriolas corticales causa necrosis del tejido renal. Más tarde sobrevienen anuria e insuficiencia renal, las cuales pueden ser irreversibles. En otros casos la función renal se recupera parcialmente, pero en el seguimiento a largo plazo la mayoría de las pacientes avanzan poco a poco hacia la uremia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Boudewijn G et al: Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: A meta-analysis. Ann Intern Med 135:401, 2001

Carey RM et al: Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. Hypertension 35:155, 2000 [PMID: 10642292]

Chatziantoniou C, Dussaule JC: Endothelin and renal vascular fibrosis: Of mice and men. Curr Opin Nephrol Hypertens 9:31, 2000 [PMID: 10654822]

Ghanious VE et al: Evaluating patients with renal failure for renal artery stenosis with gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography. Am J Kidney Dis 33:36, 1999

Greenberg A et al: Focal segmental glomerulosclerosis associated with nephrotic syndrome in cholesterol atheroembolism. Clinicopathologic correlations. Am J Kidney Dis 29:344, 1997

Grist TM: Magnetic resonance angiography of renal artery stenosis. Am J Kidney Dis 24:700, 1994 [PMID: 7942831]

Harden RN et al: Effect of renal artery stenting on progression of renovascular renal failure. Lancet 349:1133, 1997 [PMID: 9113012]

Modi KS et al: Atheroembolic renal disease. J Am Soc Nephrol 12:1781, 2001 [PMID: 11461954]

Muray S et al: Rapid decline in renal function reflects reversibility and predicts the outcome after angioplasty in renal artery stenosis. Am J Kidney Dis 39:60, 2002 [PMID: 11774103]

Phuong-Thu T. Pham et al: Renal abnormalities in sickle cell disease. Kidney Intl 157:1, 2000

Radermacher J et al: Techniques for predicting a favourable response to renal angioplasty in patients with renovascular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 10:799, 2001 [PMID: 11706308]

Redman CWG: Hypertension in pregnancy, in *Medical Disorders in Obstetric Practice*, M DeSwiet (ed). Oxford, Blackwell Scientific, 1995

Ruggenenti P et al: Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Kidney Intl 60:831, 2001 [PMID: 11532079]

Saborio P et al: Sickle cell nephropathy. J Am Soc Nephrol 10:187, 1999 [PMID: 9890326]

Safian RD, Textor SC: Renal-artery stenosis. N Engl J Med 344:431, 2001 [PMID: 11172181]

Scolari F et al: Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. Am J Kidney Dis 36:1089, 2000 [PMID: 11096032]

Symposium on Ischemic Renal Disease: Am J Kidney Dis 24:614, 1994

Tuttle KR, Raabe RD: Endovascular stents for renal artery revascularization. Curr Opin Nephrol Hypertens 7:695, 1998 [PMID: 9864668]

Uzo T et al: Prevalence and predictions of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. Am J Kidney Dis 29:733, 1997

Wright JR et al: A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. Am J Kidney Dis 39:1153, 2002 [PMID: 12046025]

Yudd M, Llach F: Disorders of the renal arteries and veins, in BM Brenner (ed): *The Kidney*, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1571–1600

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tipos de cálculos

Sales de calcio, ácido úrico, cistina y estruvita ($MgNH_4PO_4$) son la base de la mayor parte de los cálculos renales detectados en el hemisferio occidental. Los cálculos de oxalato cálcico y los de fosfato cálcico constituyen 75 a 85% del total (cuadro 268-1), y ambos compuestos pueden estar mezclados en el mismo cálculo. El fosfato de calcio de los cálculos suele ser hidroxiapatita [$Ca_5(PO_4)_3OH$] o, con menos frecuencia, brushita ($CaHPO_4H_2O$).

Cuadro 268-1. Principales causas de los cálculos renales

Tipos de cálculos y causas	Porcentaje de todos los cálculos[a]	Porcentaje de las causas específicas[a]	Proporción de varones y mujeres	Etiología	Diagnóstico	Tratamiento
Cálculos de calcio	75-85		2:1 a 3:1			
Hipercalciuria idiopática		50-55	2:1	¿Hereditaria?	Normocalcemia, hipercalciuria inexplicable[b]	Diuréticos tiazídicos
Hiperuricosuria		20	4:1	Por dieta	Ácido úrico en orina >750 mg por día (mujeres) y >800 mg por día (varones)	Alopurinol o dieta
Hiperparatiroidismo primario		5	3:10	Neoplasia	Hipercalcemia inexplicable	Intervención quirúrgica
Acidosis tubular renal distal		Rara	1:1	Hereditaria	Acidosis hiperclorémica, pH urinario mínimo >5.5	Reposición de álcalis
Hiperoxaluria alimentaria		10-30	1:1	Alimentación rica en oxalato o baja en calcio	Oxalato urinario >50 mg por día	Dieta baja en oxalato
Hiperoxaluria intestinal		Alrededor de 1-2	1:1	Cirugía intestinal	Oxalato urinario >75 mg por día	Colestiramina o sobrecarga oral de calcio
Hiperoxaluria hereditaria		Rara	1:1	Hereditaria	Oxalato urinario y aumento de los ácidos glicólico o L-glicérico	Líquidos y piridoxina
Hipocitraturia		15-60	2:1 a 5:1	¿Hereditaria?, dieta	Citrato urinario <320 mg por día	Suplementos de álcalis
Enfermedad idiopática por cálculos		20	2:1	Desconocida	Ninguno de los anteriores	Fosfato oral, líquidos

Cálculos de ácido úrico	5-8					
Gota		Alrededor de 50	3:1 a 4:1	Hereditaria	Diagnóstico clínico	Álcalis y alopurinol
Idiopáticos		Alrededor de 50	1:1	¿Hereditaria?	Cálculos de ácido úrico, sin gota	Álcalis y alopurinol si el ácido úrico urinario diario es >1 000 mg
Deshidratación		¿?	1:1	Intestinal, hábito	Antecedentes, pérdida intestinal de líquidos	Álcalis, líquidos, corrección de la causa
Síndrome de Lesch-Nyhan		Rara	Sólo varones	Hereditaria	Descenso de la concentración de fosforribosiltransferasa de hipoxantina y guanina	Alopurinol
Tumores malignos		Rara	1:1	Neoplasia	Diagnóstico clínico	Alopurinol
Cálculos de cistina	1		1:1	Hereditaria	Tipos de cálculo; aumento de la eliminación de cistina	Líquidos masivos, álcalis, D-penicilamina en caso necesario
Cálculos de estruvita	10-15		2:10	Infección	Tipo de cálculo	Antimicrobianos y cirugía justificada

[a] Los valores indican porcentajes de pacientes que forman un tipo particular de cálculo y que presentan una causa específica.

[b] Calcio urinario mayor de 300 mg en 24 h (varones), 250 mg en 24 h (mujeres) o 4 mg/kg/día en cualquier sexo. Hipertiroidismo, síndrome de Cushing, sarcoidosis, tumores malignos, inmovilización, intoxicación por vitamina D, enfermedad ósea rápidamente progresiva y enfermedad de Paget producen hipercalciuria y deberán excluirse del diagnóstico de hipercalciuria idiopática.

Los *cálculos de calcio* son más frecuentes en los varones; la edad media de inicio es del tercero al cuarto decenios de la vida. Alrededor de 50% de las personas que producen un solo cálculo de calcio acaban desarrollando otro en los 10 años siguientes. La cifra media de formación de nuevos cálculos en pacientes que antes han formado uno es de aproximadamente un cálculo cada dos o tres años. Con frecuencia la litiasis de calcio es una enfermedad familiar. Los *cálculos de ácido úrico* son radiolúcidos y también más frecuentes en varones. La mitad de los pacientes que los sufren experimentan gota; la litiasis de ácido úrico suele ser familiar, con gota o sin ella. Los *cálculos de cistina* son poco frecuentes; su radioopacidad se debe al azufre que contienen. Aparecen en la orina como placas hexagonales planas. Los *cálculos de estruvita* son frecuentes y potencialmente peligrosos. Estos cálculos, que se forman casi siempre en mujeres o en enfermos que precisan cateterismo crónico de vejiga, son el resultado de una infección de las vías urinarias por bacterias productoras de ureasa, generalmente especies de *Proteus.* Los cálculos pueden crecer hasta alcanzar un gran tamaño y llenar la pelvis y los cálices renales, en la forma de "asta de venado". Son radiopacos y tienen densidad interna variable. En la orina, los cristales de estruvita son prismas rectangulares que han sido comparados con tapas de ataúdes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones de los cálculos

Según crecen los cálculos sobre la superficie de las papilas renales o en el interior del sistema colector, no producen síntomas necesariamente. Se pueden descubrir cálculos asintomáticos al hacer estudios radiográficos por otras razones. Los cálculos son una de las causas más frecuentes de hematuria aislada, junto con las neoplasias benignas y malignas, los quistes renales y la tuberculosis genitourinaria. La mayor parte de las veces, sin embargo, los cálculos se desprenden y entran en el uréter u ocluyen la unión ureteropélvica, originando dolor y obstrucción.

Eliminación de los cálculos

Un cálculo puede atravesar el uréter sin producir síntomas, pero en ocasiones induce dolor y hemorragia. El dolor es de comienzo gradual, más a menudo en la fosa renal, pero aumenta los siguientes 20 a 60 min hasta alcanzar una intensidad tal que suele ser necesario administrar narcóticos para controlarlo. El dolor puede permanecer en la fosa renal o irradiarse hacia abajo y hacia delante en dirección de la ingle o el testículo homolaterales o hacia la vulva. Un dolor que emigra hacia abajo siempre indica que el cálculo ha alcanzado el tercio inferior del uréter, pero si el dolor no se irradia no es posible predecir la posición de la piedra. Un cálculo situado en la porción del uréter que atraviesa la pared de la vejiga produce polaquiuria, tenesmo y disuria, que pueden confundirse con infección de las vías urinarias. La amplia mayoría de los cálculos de menos de 0.5 cm de diámetro albergados en los uréteres se eliminan con la orina de manera espontánea.

Hasta hace poco tiempo era habitual basar el diagnóstico de cólico renal agudo en la pielografía intravenosa; no obstante, la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) helicoidal sin contraste es el procedimiento preferido actualmente. Las ventajas de la CT son identificación de los cálculos de ácido úrico además de los cálculos radiopacos tradicionales, ausencia de exposición al riesgo de los materiales de contraste, y posible diagnóstico de otras causas de dolor abdominal en un paciente en el que se sospecha que el cólico renal que sufre se debe a cálculos. El ultrasonido no es tan sensible como la CT para identificar los cálculos renales o ureterales.

Otros síndromes

Cálculos en asta de venado

Los cálculos de estruvita, cistina y ácido úrico suelen crecer demasiado para entrar en el uréter. Llenan gradualmente la pelvis renal y se pueden extender hacia fuera a través del infundíbulo hasta los propios cálices.

Nefrocalcinosis

Los cálculos de calcio crecen sobre las papilas renales. Una gran parte se desprenden y producen cólicos, pero a veces permanecen en su sitio, de modo que en la radiografía se encuentran múltiples calcificaciones papilares, situación que se conoce como *nefrocalcinosis.* La nefrocalcinosis papilar es muy frecuente en la acidosis tubular renal (*renal tubular acidosis*, RTA) distal hereditaria y en otros tipos de hipercalciuria grave. En la enfermedad de riñón esponjoso medular (cap. 265) pueden producirse calcificaciones en los conductos colectores distales, que están dilatados.

Arenilla

Una cantidad suficiente de ácido úrico o cistina puede taponar ambos uréteres con precipitado. Los cristales de oxalato cálcico no lo hacen, porque diariamente se eliminan menos de 100 mg de oxalato por la orina, incluso en estados graves de hiperoxaluria, en comparación con los 1 000 mg de ácido úrico en pacientes con hiperuricosuria y los 400 a 800 mg de cistina en los pacientes con cistinuria. Los cristales de fosfato cálcico pueden tornar lechosa la orina, pero no taponan las vías urinarias.

Infección

Aunque la infección de las vías urinarias no es una consecuencia directa de la enfermedad calculosa, puede producirse tras instrumentación o cirugía de la vía urinaria, que son frecuentes en el tratamiento de la litiasis. La enfermedad calculosa y la infección urinaria pueden agravarse e interferir en el tratamiento. La obstrucción por un cálculo de un riñón infectado ocasiona sepsis y lesión extensa del tejido renal, dado que la porción de vía urinaria proximal a la obstrucción se transforma en un espacio cerrado o parcialmente cerrado donde es posible el desarrollo de un absceso. Los cálculos pueden albergar bacterias en su matriz; ésta es una causa de infección urinaria repetida. Por otro lado, algunas formas de infección por bacterias que poseen la enzima ureasa pueden producir cálculos compuestos de estruvita.

Actividad de la enfermedad por cálculos

El término enfermedad activa significa que se están formando nuevos cálculos o que están creciendo los ya formados. Para documentar el crecimiento o la aparición de nuevos cálculos, así como asegurar que los cálculos que se mueven realmente son nuevos y no existían con anterioridad, se precisan radiografías secuenciales de los riñones.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia de los cálculos

Los cálculos urinarios suelen ser el resultado de la rotura de un delicado equilibrio. Los riñones deben conservar agua, pero también han de eliminar materiales de baja solubilidad. Estos dos requisitos opuestos deben equilibrarse durante la adaptación a dieta, clima y actividad. El problema se mitiga hasta cierto punto por el hecho de que la orina contiene sustancias que inhiben la cristalización de las sales de calcio, y otras que se unen a éste para formar complejos solubles. Pero estos mecanismos protectores no son perfectos. Cuando la orina se sobresatura con materiales insolubles por excreción excesiva o porque la conservación de agua es extrema, se forman cristales que crecen y se agregan hasta formar un cálculo.

Sobresaturación

En una solución con cristales de oxalato cálcico en equilibrio, se conoce como *producto de solubilidad del equilibrio* el producto de las actividades químicas de los iones de calcio y de oxalato en la solución. Si se retiran los cristales y se añaden iones calcio u oxalato a la solución, aumenta el producto de actividad, pero la solución permanece clara; no se forman nuevos cristales. A una solución así se la considera *metaestablemente sobresaturada.* Si se añaden nuevos cristales de siembra de oxalato de calcio, éstos aumentarán de tamaño. Finalmente, el producto de actividad alcanza un valor crítico en el cual empieza a aparecer una fase sólida de manera espontánea. Este valor se conoce como *límite superior de metaestabilidad.* Para crecer en la vía urinaria, un cálculo necesita una orina que, por término medio, esté por encima del producto de solubilidad del equilibrio. La sobresaturación excesiva es común a la formación de la mayor parte de los cálculos.

El calcio, el oxalato y el fosfato forman muchos complejos solubles estables combinados entre sí y con otras sustancias de la orina, como el citrato. El resultado es que su actividad como iones libres está por debajo de sus concentraciones químicas y sólo se puede medir mediante técnicas indirectas. La reducción de ligandos como el citrato puede aumentar la actividad del ion sin cambios mensurables en el calcio urinario total. La sobresaturación urinaria se incrementa por deshidratación o por excreción excesiva de calcio, oxalato, fosfato, cistina o ácido úrico. El pH de la orina es también importante; fosfato y ácido úrico son ácidos débiles que se disocian en seguida cuando el pH de la orina está por encima de su valor fisiológico. Una orina alcalina contiene más fosfato disociado, lo que favorece los depósitos de brushita y de apatita. Por debajo de un pH urinario de 5.5 predominan los cristales de ácido úrico (p*K* 5.47), mientras que escasean los cristales de fosfato. La solubilidad del oxalato cálcico, por otra parte, no depende de los cambios del

pH de la orina. Es probable que las mediciones de la sobresaturación que se hacen en una muestra de orina de 24 h infravaloren el riesgo de precipitación. La deshidratación transitoria, los cambios del pH urinario o los episodios posprandiales de supereliminación pueden dar como resultado valores considerablemente por encima de la media.

Nucleación

En una orina sobresaturada respecto al oxalato cálcico, estos dos iones forman cúmulos. La mayoría de los cúmulos pequeños terminan por dispersarse debido a que las fuerzas internas que los mantienen unidos son demasiado débiles para vencer la tendencia aleatoria de los iones a separarse. Los cúmulos iónicos grandes pueden permanecer estables porque las fuerzas de atracción se equilibran con las pérdidas de superficie. Una vez que se estabilizan, los núcleos pueden crecer a niveles de sobresaturación inferiores a los necesarios para su creación. Desechos celulares, calcificaciones de las papilas renales y concreciones renales de otros tipos sirven como núcleos para la formación de cristales, proceso que se conoce como *nucleación heterogénea.* La nucleación heterogénea disminuye el nivel de sobresaturación requerido para la formación de cristales, y es el mecanismo probable por el que se forman cálculos urinarios en el ser humano.

Inhibidores de la formación de cristales

Para que un cálculo se produzca con importancia clínica, los núcleos estables deben crecer y agregarse. La orina contiene potentes inhibidores de nucleación, crecimiento y agregación de oxalato cálcico y fosfato cálcico, pero no de ácido úrico, cistina ni estruvita. El pirofosfato inorgánico es un potente inhibidor que parece afectar más los cristales de fosfato cálcico que los de oxalato cálcico. El citrato inhibe el crecimiento y la nucleación, aunque la mayor parte de la actividad inhibitoria se debe a que reduce la sobresaturación de la orina por formar complejos con el calcio. Otros componentes de la orina, como las glucoproteínas, inhiben tres procesos de formación de los cálculos de oxalato cálcico. Como consecuencia de la presencia de estos inhibidores, el crecimiento de cristales en la orina es lento en comparación con el observado en soluciones simples de sal, y el límite superior de la metaestabilidad es mayor.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evaluación y tratamiento de los pacientes con nefrolitiasis

La mayoría de los pacientes con nefrolitiasis padecen trastornos metabólicos remediables que se pueden detectar por análisis químicos del suero y de la orina. Es preciso evaluar a los adultos con nefrolitiasis recidivante y a los niños con cálculos renales, aunque sea sólo uno de éstos. Una evaluación ambulatoria práctica consiste en tomar dos o tres muestras de orina durante 24 h, cada una con su correspondiente muestra de sangre; se miden calcio, ácido úrico, electrólitos y creatinina en suero y en orina, así como pH, volumen, oxalato y citrato en orina. Como el riesgo de litiasis depende de dieta, actividad y entorno, se debe tomar al menos una muestra de orina del fin de semana, cuando el enfermo se encuentra en casa, y otra en un día laborable. Cuando sea posible, hay que determinar la composición de los cálculos renales, dado que el tratamiento depende del tipo de cálculo (cuadro 268-1). Sin importar los trastornos que se encuentren, todos los pacientes deben recibir el consejo de evitar la deshidratación y de beber cantidades copiosas de agua. La eficacia de la ingestión de grandes cantidades de líquidos se confirmó en un estudio prospectivo de individuos que habían formado cálculos urinarios por primera vez. El incremento del volumen de orina a 2.5 L al día dio por resultado reducción de 50% de las recurrencias de los cálculos en comparación con lo ocurrido en el grupo testigo. Como el tratamiento es prolongado, debe justificarse el empleo de medicaciones por la actividad y la gravedad de la litiasis y la importancia de ofrecer protección contra la formación de nuevos cálculos.

Tratamiento

Los cálculos que ya están presentes en los riñones o en las vías urinarias requieren tratamiento médico y quirúrgico combinado. El tratamiento específico depende de la localización del cálculo, la magnitud de la obstrucción, la función del riñón afectado y la del sano, la presencia o ausencia de infección de las vías urinarias, el avance del cálculo y el riesgo de una operación o de la anestesia, dado el estado clínico global del paciente. En general, las indicaciones para extirpar un cálculo son obstrucción grave, infección, dolor intratable o hemorragia considerable.

Antiguamente, los cálculos se extraían por cirugía o introduciendo una cesta flexible hasta arriba del uréter desde la vejiga, en el curso de una cistoscopia. En la actualidad existen tres alternativas. La *litotricia extracorpórea* produce la fragmentación *in situ* de los cálculos del riñón, de la pelvis renal o del uréter proximal, al exponerlos a ondas de choque. Se centra el riñón que tiene el cálculo en el punto de enfoque de los reflectores parabólicos y se crean ondas de choque de alta densidad mediante una descarga de alto voltaje. Las ondas se transmiten al paciente utilizando agua como

conductor; para ello se coloca al enfermo en una bañera o se disponen almohadas rellenas de agua entre el enfermo y los generadores de la onda de choque. Tras múltiples descargas, la mayor parte de los cálculos quedan reducidos a un polvo que sale por el uréter hasta la vejiga. La *litotricia ultrasónica percutánea* requiere el paso de un instrumento parecido a un cistoscopio rígido hasta la pelvis renal a través de una pequeña incisión en el flanco. Los cálculos pueden ser pulverizados con un pequeño transductor de ultrasonido o un láser de holmio. El tercer método es la *litotricia con láser a través de un ureteroscopio* para extraer los cálculos ureterales. Estas diferentes formas de litotricia han reemplazado en gran medida la pielolitotomía y la ureterolitotomía.

Cálculos de calcio

Hipercalciuria idiopática

(véase también cap. 332) Esta afección parece ser hereditaria y su diagnóstico es sencillo (cuadro 268-1). En algunos pacientes, la hiperabsorción intestinal primaria de calcio produce una hipercalcemia posprandial transitoria que suprime la secreción de hormona paratiroidea. Los túbulos renales se ven privados del potente estímulo normal para reabsorber calcio a la vez que aumenta la carga filtrada de calcio. En otros pacientes, la reabsorción de calcio por los túbulos renales parece ser defectuosa, y se produce un hiperparatiroidismo secundario a las pérdidas urinarias de calcio. Aumenta la síntesis renal de 1,25-dihidroxivitamina D, que induce la hiperabsorción intestinal de calcio. En el pasado se distinguía entre las formas "de absorción" y "renal" de hipercalciuria como guía del tratamiento. Sin embargo, quizá no se trate de entidades distintas, sino de los extremos de un mismo problema. La hiperactividad de la vitamina D, por sus valores excesivos o de su receptor, constituye una posible explicación de la hipercalciuria de muchos de estos enfermos. La hipercalciuria contribuye a la formación de cálculos elevando la saturación de la orina respecto a oxalato cálcico y fosfato cálcico.

Tratamiento

Durante muchos años, el tratamiento ordinario de la hipercalciuria consistió en restricción del calcio de la dieta. Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que las dietas bajas en calcio incrementan el riesgo de formación incidental de cálculos urinarios. Además, los individuos formadores de cálculos hipercalciúricos tienen reducida la densidad mineral ósea e incrementado el riesgo de sufrir fracturas en comparación con los miembros de la población que no forman cálculos. La ingestión deficiente de calcio contribuye tal vez a la densidad ósea mineral baja. En un estudio prospectivo reciente se comparó la eficacia de una dieta baja en calcio con la de otra baja en proteínas y sodio y con contenido normal de calcio para prevenir la producción de cálculos en varones que formaban cálculos urinarios de este material. El grupo de la dieta baja en calcio manifestó una tasa mucho más elevada de reaparición de los cálculos. De manera global, las dietas bajas en calcio no parecen tener tanta eficacia y entrañan un riesgo a largo plazo de producir enfermedad ósea en la población formadora de cálculos. Las dietas bajas en sodio y proteínas son opciones superiores para las personas que producen cálculos urinarios. Si el tratamiento dietético

no es suficiente para prevenir los cálculos, pueden emplearse diuréticos tiazídicos. Estos reducen la concentración urinaria de calcio en la hipercalciuria idiopática y evitan la formación de cálculos. En tres ensayos aleatorizados de tres años de duración los grupos tratados con tiazidas experimentaron un descenso a la mitad en la formación de cálculos, con relación a los controles tratados con un placebo. El efecto terapéutico exige una ligera contracción del volumen extracelular; la administración masiva de NaCl reduce la actividad terapéutica. La hipopotasiemia inducida por tiazidas debe corregirse de manera enérgica, puesto que reducirá la concentración urinaria de citrato, incrementando la del ion calcio.

Hiperuricosuria

Alrededor de 20% de las personas que forman cálculos de oxalato cálcico padecen hiperuricosuria, debido fundamentalmente a una excesiva ingestión de purina procedente de la carne, el pescado y las aves de corral. Quizá el mecanismo de formación de los cálculos consiste en la sustitución del oxalato cálcico por urato. Es deseable una dieta baja en purina, pero muchos pacientes tienen dificultades para seguirla. La alternativa es el alopurinol, cuya eficacia ha quedado demostrada en un ensayo controlado y aleatorizado. Suele bastar con una dosis de 100 mg dos veces al día.

Hiperparatiroidismo primario

(véase también cap. 332) El diagnóstico de esta afección se establece documentando la presencia de una hipercalcemia que no puede explicarse de otra forma, acompañada de concentraciones séricas de hormona paratiroidea inadecuadamente elevadas. La hipercalciuria, que suele estar presente, aumenta la sobresaturación de la orina por fosfato cálcico o por oxalato cálcico (cuadro 268-1). Es importante un diagnóstico rápido, ya que la paratiroidectomía debe realizarse antes de que ocurra lesión renal u ósea.

Acidosis tubular renal distal

(véase también cap. 265) En esta afección, el trastorno parece residir en la nefrona distal, que no logra establecer un gradiente de pH normal entre la orina y la sangre, lo que da lugar a una acidosis hiperclorémica. El diagnóstico lo sugiere un pH urinario mínimo superior a 5.5 en presencia de acidosis generalizada. Si se duda del diagnóstico porque las anomalías metabólicas son discretas, la sobrecarga oral con 1.9 mmol/kg de NH_4Cl no reducirá el pH urinario por debajo de 5.5 en un enfermo con RTA distal. Hipercalciuria, orina alcalina y citrato urinario bajo producen sobresaturación con respecto al fosfato cálcico. Se forman cálculos de este compuesto, la nefrocalcinosis es frecuente y pueden aparecer osteomalacia o raquitismo. La lesión renal es común y el filtrado glomerular disminuye gradualmente.

El tratamiento con suplementos de álcalis corrige la hipercalciuria y limita la producción de nuevos cálculos. La dosis habitual de bicarbonato es de 0.5 a 2.0 mmol/kg de peso corporal al día dividida en cuatro o seis dosis. El suplemento de citrato potásico representa una alternativa que se aplica en la misma dosis diaria, aunque repartida en tan sólo tres o cuatro tomas. La RTA incompleta es un trastorno sin acidosis diseminada pero con pH urinario que no baja de 5.5 tras una sobrecarga de

un ácido exógeno, como el cloruro amónico. La RTA incompleta puede aparecer en algunos pacientes que forman cálculos de oxalato cálcico debido a hipercalciuria idiopática; se desconoce la importancia de la RTA en la producción de cálculos en esta afección, y el tratamiento con tiazidas supone una alternativa razonable. Algunos pacientes con RTA incompleta forman cálculos de fosfato cálcico a causa de citrato urinario bajo y orina anormalmente alcalina; el tratamiento óptimo consiste en la administración de álcalis, como si la RTA fuese completa. Cuando se administran agentes alcalinizantes, es prudente vigilar los cambios de la concentración de citrato y el pH urinarios. Si el pH de la orina aumenta sin que lo haga la concentración de citrato, ocurrirá sobresaturación de fosfato de calcio y tenderá a empeorar la enfermedad litiásica.

Hiperoxaluria

El oxalato es un producto metabólico en el ser humano. El oxalato urinario se deriva de la dieta y de la producción metabólica endógena; provienen de los alimentos proporciones de 40 a 50% de éste. El límite superior normal de excreción de oxalato se considera, en general, de 40 a 50 mg al día. La hiperoxaluria leve (50 a 80 mg/día) suele deberse a ingestión excesiva de alimentos que contienen oxalato en abundancia como espinacas, nueces y chocolate. Además, las dietas bajas en calcio pueden promover la hiperoxaluria, y cuando se utilizan hay menos calcio fijando oxalato en el intestino, lo que incrementa la cantidad disponible de este último para su absorción. La hiperoxaluria intestinal es una consecuencia de enfermedad del intestino delgado que da por resultado malabsorción de grasas. A menudo la excreción de oxalato pasa de 100 mg al día. La hiperoxaluria intestinal puede ser causada por operaciones de derivación yeyunoileal para corregir la obesidad, síndromes de proliferación bacteriana, insuficiencia pancreática o afección extensa del intestino delgado por enfermedad de Crohn. Con la malabsorción de grasa el calcio del intestino delgado se fija en ácidos grasos en vez de hacerlo en oxalato, que queda libre para su absorción en el colon. La descarga de ácidos grasos no absorbidos y de sales biliares en el colon puede lesionar la mucosa de este segmento del intestino e intensificar la absorción de oxalato. Los estados de hiperoxaluria hereditaria son causas raras de hiperoxaluria grave, que a menudo pasa de 150 mg al día. Los pacientes suelen sufrir formación recurrente de cálculos de oxalato de calcio durante la infancia. La hiperoxaluria hereditaria del tipo I se hereda como rasgo autosómico recesivo y se debe a deficiencia de la enzima peroxisómica aminotransferasa de alanina y glicoxilato. La del tipo II se debe a deficiencia de deshidrogenasa D-glicérica. La hiperoxaluria grave de cualquier causa puede producir nefropatía tubulointersticial (cap. 266) e inducir la formación de cálculos.

Tratamiento

Los pacientes con hiperoxaluria leve a moderada deben tratarse con una dieta baja en oxalato e ingestión normal de calcio y magnesio, a fin de reducir la absorción de oxalato. La hiperoxaluria de origen intestinal se puede tratar con: 1) la resina fijadora de oxalato colestiramina en dosis de 8 a 16 g/día, 2) corrección de la malabsorción de grasa y 3) dieta baja en grasas y oxalato. Los suplementos de calcio, administrados con las comidas, precipitan el oxalato en la luz intestinal y suponen un tratamiento alternativo. El tratamiento de la hiperoxaluria hereditaria se basa en una

ingestión abundante de líquidos, fosfato neutro y piridoxina (25 a 200 mg/día). El suplemento de citrato puede ayudar. A menudo se produce una insuficiencia renal irreversible, incluso con un tratamiento enérgico, debido a la recidiva litiásica. El trasplante segmentario de hígado (para corregir el defecto enzimático) junto con el de riñón se ha aplicado con éxito en enfermos con hiperoxaluria hereditaria.

Hipocitraturia

El citrato en la orina evita la aparición de cálculos de calcio porque forma un complejo soluble con éste el cual reduce de manera eficaz el calcio urinario libre. La hipocitraturia afecta a 15 a 60% de los pacientes formadores de cálculos, ya sea de manera aislada o asociada a otras anomalías metabólicas. Puede ser también secundaria a procesos generalizados como RTA, enfermedad diarreica crónica o hipopotasiemia, o bien aparecer de forma primaria, en cuyo caso se denomina *hipocitraturia idiopática.*

Tratamiento

El tratamiento se realiza con álcalis, que aumentan la eliminación de citrato en la orina; en general, se utilizan sales de bicarbonato o citrato. Se prefieren las sales de potasio porque la sobrecarga de sodio aumenta la eliminación urinaria de calcio y reduce la eficacia del tratamiento. En dos estudios de distribución al azar controlados con placebo se demostró la eficacia de los complementos de citrato para tratar a los individuos que forman cálculos de oxalato de calcio.

Litiasis de calcio idiopática

Algunos pacientes carecen de una causa metabólica de la formación de cálculos a pesar de la valoración metabólica concienzuda a que se someten (cuadro 268-1). El mejor tratamiento parece ser la ingestión de cantidades elevadas de líquidos a fin de que la densidad de la orina se conserve en 1.005 o menos durante las 24 h. El tratamiento con diuréticos tiazídicos, alopurinol y citrato puede ser de utilidad para disminuir la cristalización de sales de calcio, pero no se han efectuado estudios prospectivos con pacientes de esta población. La administración oral de fosfato en dosis de 2 g de fósforo al día puede disminuir la concentración urinaria de calcio e incrementar la de pirofosfato, y de este modo reducir la tasa de recurrencias. El ortofosfato produce náuseas y diarrea leves, pero su tolerancia suele mejorar con la administración sostenida.

Cálculos de ácido úrico

Estos cálculos se forman debido a que la orina se sobresatura con ácido úrico no disociado que está protonado en su posición N-9. En la gota, en la litiasis idiopática por ácido úrico y en la deshidratación, el pH promedio habitualmente está por debajo de 5.4 y a menudo por debajo de 5.0. Por tanto, el ácido úrico no disociado predomina y es soluble en la orina sólo en concentraciones de 100 mg/L. Las concentraciones superiores a esta cifra constituyen la sobresaturación que hace que se formen cristales y cálculos. La hiperuricosuria, cuando existe, aumenta la sobresaturación, pero una orina de pH bajo puede estar sobresaturada con ácido úrico

no disociado, incluso aunque la cifra de eliminación diaria sea normal. Los síndromes mieloproliferativos, la quimioterapia de los tumores malignos y el síndrome de Lesch-Nyhan dan como resultado una producción tan elevada de ácido úrico (con la consiguiente hiperuricosuria) que se forman cálculos y arenilla de ácido úrico hasta incluso a un pH urinario normal. La obstrucción de los túbulos colectores renales por cristales de ácido úrico puede provocar insuficiencia renal aguda.

Tratamiento

Los dos objetivos del tratamiento son aumentar el pH de la orina y reducir la eliminación excesiva de ácido úrico a menos de 1 g/día. Se administran 1 a 3 mmol/kg de peso corporal al día de suplementos de álcalis repartidos en tres o cuatro dosis uniformemente espaciadas, una de las cuales se administra al acostarse. La forma del álcali puede ser importante. El citrato potásico reduce el riesgo de que las sales de calcio cristalicen cuando aumente el pH de la orina, mientras que el citrato sódico o el bicarbonato sódico aumentan este riesgo. Si el pH de la primera orina de la mañana es inferior a 5.5, hay que aumentar la dosis de bicarbonato de la tarde, o añadir 250 mg de acetazolamida al acostarse. En las personas productoras de cálculos de ácido úrico con hiperuricosuria debe instaurarse una dieta baja en purinas. Aquellos pacientes que continúen formando cálculos de ácido úrico a pesar del tratamiento con líquidos, álcalis y una dieta baja en purinas deberán tomar además alopurinol. Si también se detecta hipercalciuria, se tratará de manera específica, puesto que los álcalis solos pueden inducir la formación de cálculos de fosfato cálcico.

Cistinuria y cálculos de cistina

(véase también cap. 343) En este trastorno autosómico recesivo, el transporte tubular proximal y yeyunal de la cistina y de los aminoácidos dibásicos lisina, arginina y ornitina es defectuoso, y se pierden cantidades excesivas en la orina. La enfermedad clínica se debe exclusivamente a la insolubilidad de la cistina, que forma cálculos.

Patogénesis

Ocurre cistinuria a causa de transporte defectuoso de aminoácidos dibásicos por el borde en cepillo del epitelio del túbulo renal y de las células del epitelio intestinal. La enfermedad se ha clasificado clásicamente en tres tipos con base en las diferencias del destino intestinal de los aminoácidos en familias. Sin embargo, los estudios genómicos sugieren que las cistinurias de los tipos II y III se deben a defectos en la misma proteína. Se han identificado mutaciones causantes de la enfermedad en un transportador heteromérico de aminoácidos de cadenas pesadas y ligeras que reside en el túbulo proximal renal. Asimismo, en la cistinuria de tipo I se ha identificado que es anormal un gen localizado en el cromosoma 2, y designado *SLC3A1*, que codifica la cadena pesada del transportador. La cistinuria que no es del tipo I se debe a mutaciones en el gen *SCL7A9* situado en el cromosoma 19, que codifica la cadena ligera del transportador heteromérico.

Diagnóstico

Sólo pacientes con cistinuria forman cálculos de cistina; sin embargo, 10% de los cálculos formados por ellos no contienen cistina, por lo que es necesario evaluar a todos los formadores de cálculos por si tuvieran la enfermedad. En muchos pacientes con cistinuria homocigótica el sedimento de una muestra de la primera orina de la mañana presenta los típicos cristales de cistina: placas hexagonales planas. La cistinuria también puede detectarse mediante la prueba del nitroprusiato sódico en una muestra de orina. Dada la sensibilidad de la prueba, ésta resulta positiva en muchos pacientes asintomáticos heterocigotos para la cistinuria. Una prueba del nitroprusiato positiva o la detección de cristales de cistina en el sedimento urinario son datos que obligan a medir la eliminación diaria de cistina. Los adultos normales eliminan entre 40 y 60 mg de cistina por gramo de creatinina, los heterocigotos suelen eliminar menos de 300 mg/g, y los pacientes con cistinuria homocigótica casi siempre eliminan más de 250 mg/gramo de creatinina.

Tratamiento

El tratamiento consiste en una ingestión abundante de líquidos, incluso de noche. El volumen diario de orina debe ser superior a los 3 L. Conviene elevar el pH urinario con álcalis a más de 7.5. Una dieta hiposódica (100 mmol/día) reduce la eliminación de cisteína hasta un 40%. Dada la frecuencia de efectos secundarios, medicamentos como penicilamina y tiopronina, que forman complejos solubles con el disulfuro de cisteína, sólo deben utilizarse cuando el tratamiento con líquidos, la reducción salina y los álcalis sean ineficaces. El captoprilo, que posee un grupo sulfhidrilo libre el cual se une a la cisteína, se ha empleado en algunos pacientes con cierto éxito. Las dietas bajas en metionina no han demostrado ser prácticas para su uso clínico, pero el paciente debe evitar los excesos de proteínas.

Cálculos de estruvita

Estos cálculos son el resultado de la infección urinaria por bacterias, generalmente especies de *Proteus*, que poseen ureasa, una enzima que degrada la urea a NH_3 y CO_2. El NH_3 se hidroliza a NH_4^+ y eleva el pH a 8 o 9. El CO_2 se hidrata a H_2CO_3 y luego se disocia a CO_3^{2-}, que precipita con el calcio en forma de $CaCO_3$. El NH_4^+ precipita el PO_4^{3-} y el Mg^{2+} para formar $MgNH_4PO_4$ (estruvita). El resultado es un cálculo de carbonato cálcico mezclado con estruvita. La estruvita no se forma en la orina en ausencia de infección, debido a que la concentración de NH_4^+ es baja cuando la orina se torna alcalina en respuesta a estímulos fisiológicos. La infección crónica por *Proteus* puede deberse a alteración del drenaje urinario, instrumentación urológica o cirugía, y sobre todo al tratamiento antibiótico crónico, que puede favorecer la aparición de *Proteus* como flora predominante de las vías urinarias.

Tratamiento

La extracción completa del cálculo, con esterilización posterior de la vía urinaria, representa el tratamiento de elección de los enfermos que no toleran otras intervenciones. La cirugía abierta ayuda a reducir la masa litiásica y mejora la función renal en caso de obstrucción; sin embargo, en 25% de estos enfermos el cálculo recidiva. La irrigación de la pelvis y los cálices renales con

hemiacidrina, una solución que disuelve la estruvita, puede disminuir las recidivas posoperatorias. Procedimientos modernos como la litotricia y la nefrolitotomía percutánea, solos o combinados, prácticamente han reemplazado a la cirugía abierta. Se han descrito tasas de eliminación de cálculos de 50 a 90% con estas intervenciones. El tratamiento antimicrobiano debe reservarse para las infecciones agudas y el mantenimiento de una orina estéril después de la cirugía. El antibiótico se elegirá según los resultados del urocultivo y el cultivo de los fragmentos litiásicos extraídos en la intervención. En los pacientes que no reúnen las condiciones para la extracción quirúrgica del cálculo a veces se emplea ácido acetohidroxámico, un inhibidor de la ureasa. Pese a su eficacia en la urolitiasis, el ácido acetohidroxámico tiene múltiples efectos secundarios del tipo de cefalea, temblor y tromboflebitis, que reducen su utilidad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bushinsky DA: Kidney stones. Adv Intern Med 47:219, 2001 [PMID: 11795076]

Chillaron J et al: Heteromeric amino acid transporters: Biochemistry, genetics, and physiology. Am J Physiol Renal Physiol 281:F995, 2001

Fowler KA et al: Ultrasound for detecting renal calculi with nonenhanced CT as a reference standard. Radiology 222:09, 2002

Holmes RP et al: Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. Kidney Int 59:270, 2001 [PMID: 11135080]

Lauderdale DS et al: Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Bone Miner Res 16:1893, 2001 [PMID: 11585355]

Parks JH et al: A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. J Urol 167:1607, 2002 [PMID: 11912373]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definiciones

Las infecciones urinarias agudas pueden subdividirse en dos categorías anatómicas generales: infecciones bajas (uretritis y cistitis) e infecciones altas (pielonefritis aguda, prostatitis y abscesos intrarenales y perinéfricos). Estas infecciones pueden presentarse juntas o de manera independiente, y ser asintomáticas o constituir uno de los síndromes clínicos que se describen aquí. Las infecciones de la uretra y de la vejiga a menudo se consideran superficiales (o de la mucosa), mientras que prostatitis, pielonefritis y supuración renal implican la invasión de los tejidos.

Desde una perspectiva microbiológica, existe una infección urinaria (*urinary tract infection*, UTI) cuando se detectan microorganismos patógenos en orina, uretra, vejiga, riñón o próstata. En gran parte de los casos, la presencia de más de 10^5 microorganismos por mililitro de una muestra adecuada de orina tomada de la mitad del chorro con total asepsia indica una infección. No obstante, en algunos casos de verdadera infección urinaria no se detecta bacteriuria importante. En concreto, en los pacientes sintomáticos, una cantidad más reducida de bacterias (10^2-10^4/ml) indica infección. En las muestras de orina obtenidas mediante aspiración suprapúbica o sondaje "instantáneo" y en las muestras tomadas de pacientes con un catéter permanente, las cifras de 10^2-10^4 colonias/ml por lo general implican infección. Por el contrario, cifras >10^5/ml en la orina de la mitad del chorro en ocasiones obedecen a una contaminación de la muestra, sobre todo si se encuentran varias especies distintas.

Las infecciones que recidivan tras la administración de antibioticoterapia se deben a la persistencia de la cepa infectante original (a juzgar por especie, antibioticograma, serotipo y tipo molecular) o a la reinfección por una nueva cepa. Las infecciones recidivantes por la "misma cepa" que se manifiestan a las dos semanas de interrumpir el tratamiento suelen ser consecuencia de una infección renal o prostática no curada (*recidiva*) o de una colonización vaginal o intestinal persistente que ocasiona la rápida reinfección de la vejiga.

Los síntomas de disuria, tenesmo y polaquiuria que no se acompañan de bacteriuria notable reciben el nombre de *síndrome uretral agudo*. Aunque su uso está muy extendido, este término carece de precisión anatómica, ya que muchos casos así denominados constituyen en realidad una infección de la vejiga. Es más, dado que en la mayoría de estos pacientes es posible identificar el agente causal, la palabra *síndrome* —que implica una causa desconocida— es inadecuada.

La expresión *pielonefritis crónica* define una nefritis intersticial crónica atribuida a una infección

bacteriana del riñón (cap. 266). Otras muchas enfermedades no infecciosas también provocan una nefritis intersticial imposible de distinguir de la pielonefritis crónica desde una perspectiva anatomopatológica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones urinarias agudas: uretritis, cistitis y pielonefritis

Epidemiología

Desde el punto de vista epidemiológico, las infecciones urinarias se subdividen en asociadas a la sonda (hospitalarias) y no asociadas a la sonda (contraídas en la comunidad). Todas ellas pueden ser sintomáticas o asintomáticas. Las infecciones contraídas en la comunidad son muy comunes y suponen más de siete millones de consultas médicas anuales en Estados Unidos. Estas infecciones afectan a 1 a 3% de las niñas en edad escolar y su incidencia se eleva luego notablemente en la adolescencia, con el comienzo de las relaciones sexuales. Una amplia mayoría de las infecciones sintomáticas agudas afectan a mujeres jóvenes; en un estudio prospectivo se demostró una incidencia anual de 0.5 a 0.7 infecciones por pacientes-año en este grupo. Las infecciones urinarias sintomáticas agudas son infrecuentes en los varones menores de 50 años. La aparición de bacteriuria asintomática sigue un curso paralelo al de la infección sintomática y es rara entre los varones menores de 50 años, pero frecuente en las mujeres de entre 20 y 50. La bacteriuria asintomática es más común en varones y mujeres ancianos, y las tasas alcanzan hasta 40 a 50% en algunos estudios.

Etiología

Existen numerosos microorganismos que pueden infectar las vías urinarias, aunque los más comunes son con mucho los bacilos gramnegativos. *Escherichia coli* causa alrededor de 80% de las infecciones agudas de los pacientes que no portan sondas y que carecen de anomalías urológicas y de cálculos. Otros bacilos gramnegativos, en especial *Proteus* y *Klebsiella* y, en ocasiones, *Enterobacter*, provocan un porcentaje menor de infecciones no complicadas. Estos microorganismos, además de *Serratia* y *Pseudomonas*, revisten importancia cada vez mayor en las infecciones recidivantes y en las asociadas a manipulación, cálculos u obstrucción urológicos. Tienen un cometido fundamental en las infecciones hospitalarias asociadas a sondas (véase más adelante en este capítulo). *Proteus (*gracias a la producción de ureasa) y *Klebsiella* (mediante la formación de moco extracelular y polisacáridos), predisponen a la formación de cálculos y se aíslan con gran frecuencia de los enfermos con litiasis.

En las infecciones urinarias, los cocos grampositivos desempeñan una función menos importante. No obstante, *Staphylococcus saprophyticus*, una especie coagulasanegativa y resistente a la novobiocina, provoca 10 a 15% de las infecciones sintomáticas agudas de las mujeres jóvenes. En

ocasiones, los enterococos inducen cistitis no complicada en mujeres. Es frecuente que enterococos y *Staphylococcus aureus* causen infecciones a pacientes con nefrolitiasis o que se han sometido a instrumentación o cirugía con anterioridad. El aislamiento de *S. aureus* de la orina debe despertar las sospechas de infección bacteriémica renal.

Alrededor de la tercera parte de las mujeres con disuria y polaquiuria presentan un número insignificante de bacterias en los cultivos de orina tomados a la mitad del chorro o bien cultivos completamente estériles, aunque con anterioridad se hubiera determinado que presentaban síndrome uretral. Cerca de las tres cuartas partes de estas mujeres sufren piuria, mientras que la otra cuarta parte no presenta este trastorno y apenas muestra signos objetivos de infección. En las mujeres con piuria, dos grupos de patógenos ocasionan la mayor parte de las infecciones. En las muestras de orina de casi todas estas pacientes se detectan cifras reducidas (10^2-10^4 bacterias por mililitro) de los uropatógenos bacterianos típicos, como *E. coli, S. saprophyticus, Klebsiella* o *Proteus.* Parece probable que estas bacterias sean los agentes causales de esas infecciones, ya que a menudo se aíslan de aspirados suprapúbicos, se asocian a piuria y son susceptibles a una antibioticoterapia adecuada. Para otras mujeres con síntomas urinarios agudos, piuria y orina estéril (incluso obtenida mediante aspiración suprapúbica), los agentes productores de uretritis y transmitidos por contacto sexual, como *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae* y el virus del herpes simple revisten gran importancia etiológica. Estos agentes se detectan con mucha frecuencia entre las mujeres jóvenes y sexualmente activas que cambian de pareja.

Apenas se conoce la importancia de los patógenos no bacterianos en las infecciones urinarias. Con frecuencia se ha aislado *Ureaplasma urealyticum* de la uretra y la orina de pacientes con disuria aguda y polaquiuria, aunque este patógeno también se encuentra en las muestras de muchos pacientes sin síntomas urinarios. Los ureaplasmas probablemente expliquen algunos casos de uretritis y cistitis. Se han aislado *U. urealyticum* y *Mycoplasma hominis* de los tejidos prostáticos y renales de enfermos con prostatitis aguda y pielonefritis, respectivamente; es probable que estos agentes sean responsables también de algunas de esas infecciones. Los adenovirus causan cistitis hemorrágica aguda en niños y en algunos adultos jóvenes, a menudo durante una epidemia. Aunque se han aislado otros virus de la orina (p. ej., citomegalovirus), se cree que no provocan infección urinaria. Es frecuente la colonización por *Candida* y otras especies micóticas de la orina de los pacientes diabéticos o que portan una sonda, y en ocasiones avanza a una infección invasora sintomática (cap. 187). → ***Las infecciones micobacterianas del aparato genitourinario se exponen en el capítulo 150.***

Patogenia y fuentes de infección

Las vías urinarias deben considerarse una sola unidad anatómica conectada por una columna continua de orina que se extiende desde la uretra hasta el riñón. En la amplia mayoría de infecciones urinarias, las bacterias acceden a la vejiga a través de la uretra. Después ascienden desde la vejiga, lo que con toda probabilidad constituye el mecanismo de casi todas las infecciones parenquimatosas renales.

El introito vaginal y la uretra distal suelen estar colonizados por difteroides, especies estreptocócicas, lactobacilos y especies estafilocócicas, aunque no por los bacilos intestinales gramnegativos que a menudo provocan infecciones urinarias. No obstante, entre las mujeres propensas a sufrir cistitis, los microorganismos intestinales gramnegativos que residen en el intestino colonizan el introito, la piel periuretral y la uretra distal antes y durante los episodios de bacteriuria. Aún no se conocen bien los factores que predisponen a la colonización periuretral por bacilos gramnegativos, aunque parece ser que la alteración de la microflora vaginal normal por antibióticos, otras infecciones genitales o anticonceptivos (en especial los espermicidas) tienen una participación esencial. La pérdida de los lactobacilos productores de H_2O_2 que normalmente predominan en la microflora vaginal facilita en principio la colonización por *E. coli.* Con frecuencia, una pequeña cantidad de bacterias periuretrales accede a la vejiga, un proceso que en algunos casos es favorecido por la fricción uretral durante el coito. La consiguiente lesión vesical dependerá de los efectos de la patogenicidad de la cepa, el tamaño del inóculo y los mecanismos de defensa local y general del sujeto.

En circunstancias normales, las bacterias ubicadas en la vejiga se eliminan con rapidez, en parte por los efectos de limpieza y dilución de la micción y también como consecuencia de las propiedades antibacterianas de la orina y de la mucosa vesical. La orina de la vejiga de muchas personas sanas inhibe o destruye las bacterias, debido sobre todo a la gran concentración de urea y a la elevada osmolaridad. Las secreciones prostáticas también poseen propiedades antibacterianas. Los leucocitos polimorfonucleares entran en el epitelio de la vejiga, y la orina elaborada poco después de la infección interviene en la eliminación de la bacteriuria. Aún no está clara la importancia de los anticuerpos locales.

La pielonefritis hematógena afecta con frecuencia a los pacientes debilitados que presentan una enfermedad crónica o reciben tratamiento inmunodepresor. Las bacteriemias y las micosis se siguen en ocasiones de candidosis o infecciones estafilocócicas metastásicas del riñón que se diseminan desde focos infecciosos lejanos a hueso, piel, vasos u otros órganos.

Circunstancias que repercuten en la patogenia

Sexo y actividad sexual

La uretra femenina parece especialmente propensa a la colonización por bacilos colónicos gramnegativos dada su proximidad al ano, su corta longitud (unos 4 cm) y su desembocadura bajo los labios. El coito propicia la introducción de bacterias en la vejiga y se asocia temporalmente al inicio de cistitis; por lo tanto, parece esencial en la patogenia de las infecciones urinarias de las mujeres jóvenes. La micción poscoital disminuye el riesgo de cistitis, debido probablemente a que favorece la eliminación de las bacterias introducidas durante el coito. Asimismo, el uso de compuestos espermicidas con un diafragma o tapón cervicouterino o de preservativos recubiertos de espermicida modifica en grado considerable la microflora bacteriana normal del introito y se ha asociado a un pronunciado aumento de la colonización vaginal por *E. coli* y del riesgo de infección

urinaria.

En los varones menores de 50 años que nunca han practicado el coito anal (heterosexual ni homosexual), las infecciones urinarias son muy infrecuentes y su diagnóstico debe ponerse en duda en ausencia de signos evidentes. Un factor esencial que predispone a la bacteriuria de los varones es la obstrucción del uréter por hipertrofia prostática. El coito anal también se asocia a un mayor riesgo de cistitis de los varones que realizan la parte activa. Los varones (y las mujeres) infectados por el VIH y con cifras de linfocitos T CD4+ <200/μl corren mayor riesgo de padecer bacteriuria e infecciones urinarias sintomáticas. Por último, la ausencia de circuncisión se ha identificado como un factor de riesgo para las infecciones urinarias de los niños recién nacidos y de los varones jóvenes.

Embarazo

Se detectan infecciones urinarias en 2 a 8% de las mujeres embarazadas. En particular, las infecciones sintomáticas de las vías altas tienen una frecuencia inusitada durante la gestación; entre 20 y 30% de las embarazadas con bacteriuria sintomática terminan sufriendo pielonefritis. Esta susceptibilidad a las infecciones altas durante la gestación se debe a decremento del tono ureteral, menor peristaltismo ureteral e insuficiencia temporal de las válvulas vesicoureterales. El sondaje de la vejiga durante o después del parto induce otras infecciones. Las infecciones urinarias durante el embarazo, en especial de las vías altas, elevan el número de lactantes de bajo peso al nacer, los partos prematuros y la mortalidad neonatal.

Obstrucción

Cualquier obstáculo impuesto al flujo de orina (tumor, estenosis, cálculo o hipertrofia prostática) se traduce en hidronefrosis y una frecuencia mucho mayor de infecciones urinarias. La infección asociada a obstrucciones urinarias ocasiona la destrucción rápida del tejido renal. Por consiguiente, resulta de vital importancia identificar y reparar las lesiones obstructivas cada vez que se produzca una infección. Por otra parte, cuando la obstrucción es leve y no tiene carácter progresivo ni se asocia a ninguna infección, han de extremarse las precauciones antes de proceder a la corrección quirúrgica. En tales casos, introducir una infección puede resultar más perjudicial que dejar sin tratar una obstrucción leve que no altere en grado notable el funcionamiento renal.

Disfunción vesical neurógena

Los trastornos de inervación de la vejiga, como sucede en lesión de médula espinal, tabes dorsal, esclerosis múltiple, diabetes y otras enfermedades, en ocasiones se asocian a infecciones urinarias. La infección puede desencadenarse por el empleo de catéteres para el drenaje de la vejiga y es favorecida por el estancamiento prolongado de orina en este órgano. Otro factor que interviene en estos casos es la desmineralización ósea causada por la inmovilización, que se traduce en hipercalciuria, litiasis y uropatía obstructiva.

Reflujo vesicoureteral

El reflujo vesicoureteral se define como el reflujo de orina desde la vejiga hasta los uréteres y, en ocasiones, hasta la pelvis renal, y se produce al orinar o cuando se eleva la presión de la vejiga urinaria. En la práctica, este proceso se demuestra por la detección de un movimiento retrógrado de material radioopaco o radiactivo durante un cistouretrograma miccional. La lesión anatómica de la unión vesicoureteral facilita el reflujo de las bacterias y, por lo tanto, la infección de las vías altas. No obstante, dado que existe un flujo permanente que conecta la vejiga y el riñón, incluso en el aparato urinario normal es probable que durante la infección ocurra algún movimiento retrógrado de bacterias, aunque no se detecte con las técnicas radiológicas.

El reflujo vesicoureteral es frecuente entre los niños con anomalías anatómicas de las vías urinarias y en aquéllos con vías urinarias normales pero infectadas. En este último grupo, el reflujo desaparece con la edad y se atribuye a factores distintos de la infección urinaria. Gracias al seguimiento prolongado de los niños con infección y reflujo se ha establecido que la lesión renal se relaciona con reflujo notable, pero no con infección.

Para facilitar la detección sistemática de reflujo en niños pequeños se precisan nuevas pruebas no invasoras especiales. Mientras no se disponga de nuevas técnicas, parece razonable comprobar la presencia de reflujo de cualquier niño que presente falta de crecimiento renal no explicada o riñón cicatricial, ya que la infección urinaria no basta para explicar estas anomalías. Por otra parte, no está claro que deba someterse a todos los niños con infecciones urinarias recidivantes, pero con un aparato urinario normal según la pielografía, a una cisteroureterografía miccional con el único fin de detectar los casos raros de reflujo considerable que no se ponen de manifiesto con la pielografía intravenosa.

Factores bacterianos de virulencia

No todas las cepas de *E. coli* tienen la misma capacidad de infectar las vías urinarias intactas. Los factores bacterianos de virulencia influyen de manera considerable en la probabilidad de que determinada cepa, una vez introducida en la vejiga, provoque una infección urinaria. Casi todas las cepas de *E. coli* que causan infecciones asintomáticas a pacientes no sondados pertenecen a un pequeño número de serogrupos específicos O, K y H. Estos clones uropatógenos han acumulado una serie de genes de virulencia que a menudo se encuentran estrechamente ligados en el cromosoma bacteriano en "islotes de virulencia". La adherencia de las bacterias a las células uroepiteliales es un primer paso crítico para desencadenar la infección. *E. coli* y *Proteus* disponen de fimbrias (apéndices proteináceos de superficie con forma de pelo) que facilitan su unión a los receptores específicos de las células epiteliales. La unión de las bacterias a las células uroepiteliales inicia una serie de acontecimientos básicos en el epitelio de la mucosa, como la secreción de interleucina (IL-6 e IL-8) y la inducción de apoptosis y descamación de las células epiteliales. Además de fimbrias, las cepas uropatógenas de *E. coli* a menudo sintetizan hemolisina y aerobactina (un sideróforo que impide la oxidación del hierro) y son resistentes a la acción bactericida del suero humano. Casi todas las cepas de *E. coli* que provocan pielonefritis aguda y gran parte de las que causan cistitis aguda son uropatógenas. En cambio, las infecciones de los

pacientes con anomalías estructurales o funcionales de las vías urinarias por lo general obedecen a cepas bacterianas que carecen de estas propiedades uropatógenas; se colige así que estas propiedades no son necesarias para infectar las vías urinarias debilitadas.

Factores genéticos

Cada vez se dispone de más datos que indican que los factores genéticos del anfitrión repercuten en la vulnerabilidad a las infecciones urinarias. Las mujeres que han sufrido infecciones recidivantes presentan con mayor frecuencia antecedentes maternos de UTI que los testigos. El número y el tipo de receptores de las células uroepiteliales a las que se unen las bacterias son determinados por la genética, al menos en alguna medida. Muchas de estas estructuras forman parte de los antígenos del grupo sanguíneo y están presentes en los eritrocitos y en las células uroepiteliales. Por ejemplo, la fimbria P facilita la unión de *E. coli* a los eritrocitos P positivos y se detecta en casi todas las cepas que provocan pielonefritis aguda no complicada. Por el contrario, las personas sin el grupo sanguíneo P, que carecen de estos receptores, presentan menor probabilidad de sufrir pielonefritis. Se ha demostrado asimismo que quienes no secretan antígenos del grupo sanguíneo corren mayor riesgo de padecer infecciones urinarias recidivantes; esta predisposición se relaciona con un perfil distinto de glucolípidos determinados genéticamente y localizados en las células uroepiteliales. Las mutaciones en los genes del anfitrión que son parte integral de la reacción inmunitaria (receptores del interferón ϒ y otros) pueden influir también en la susceptibilidad a las infecciones de las vías urinarias.

Localización de la infección

Por desgracia, los métodos disponibles para diferenciar entre infecciones del parénquima renal y cistitis no son fiables ni cómodos para emplearlos en clínica de manera sistemática. La pielonefritis aguda a menudo se acompaña de fiebre o de elevación de las cifras de proteína C reactiva; estos factores no se detectan habitualmente en la cistitis aunque sí aparecen en infecciones distintas de la pielonefritis.

Presentación clínica

Cistitis

Los pacientes con cistitis refieren a menudo disuria, polaquiuria, tenesmo y dolor suprapúbico. De ordinario, la orina se opacifica y se torna maloliente, y es sanguinolenta en alrededor de 30% de los casos. En el examen de la orina sin centrifugar casi siempre se detectan leucocitos y bacterias. No obstante, algunas mujeres con cistitis presentan sólo 10^2 a 10^4 bacterias por mililitro de orina; en estos casos no resulta posible visualizar las bacterias en un preparado teñido con técnica de Gram de orina sin centrifugar. Por lo general, la exploración física sólo pone de manifiesto dolor a la palpación de la uretra o de la región suprapúbica. Si existen signos de lesión genital o de secreción vaginal, en particular junto con una cifra inferior a 10^5 bacterias por mililitro en el urocultivo, se considerará la posibilidad de que existan patógenos que causen la uretritis, vaginitis o cervicitis, como *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, Trichomonas, Candida* y el virus del herpes simple. Las

manifestaciones generales prominentes, por ejemplo fiebre superior a 38.3°C, náuseas y vómitos, a menudo indican una infección renal concomitante, al igual que el dolor a la palpación de la fosa lumbar. Sin embargo, la ausencia de estos signos no garantiza que la infección esté limitada a vejiga y uretra.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15972728]

Pielonefritis aguda

Por lo general, los síntomas de pielonefritis aguda se desarrollan con rapidez, en unas horas o un día, y comprenden fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos y diarrea. A veces se detectan síntomas de cistitis. Además de fiebre, taquicardia y dolorimiento muscular generalizado, la exploración física revela dolor notable a la presión en una o ambas fosas lumbares o a la palpación abdominal profunda. En algunos pacientes predominan los signos y síntomas de septicemia por patógenos gramnegativos. Casi todos los enfermos sufren leucocitosis notable y presentan bacterias que se detectan en la orina sin centrifugar teñida con técnica de Gram. La orina de algunos pacientes contiene cilindros leucocíticos, cuya detección es patognomónica. A veces se demuestra hematuria durante la fase aguda de la enfermedad; si persiste cuando remiten las manifestaciones agudas de la infección, se considerará la posibilidad de litiasis, un tumor o tuberculosis.

Las manifestaciones de la pielonefritis aguda suelen responder al tratamiento en 48-72 h, salvo en los casos de necrosis papilar, formación de abscesos u obstrucción urinaria. Con todo, pese a la ausencia de síntomas, a veces persisten la bacteriuria o la piuria. En la pielonefritis intensa, la fiebre cede con mayor lentitud y a veces tarda varios días en desaparecer, a pesar de que se haya instaurado una antibioticoterapia adecuada.

Uretritis

En alrededor de 30% de las mujeres con disuria aguda, polaquiuria y piuria los urocultivos de la mitad del chorro el recuento bacteriano es insignificante o nulo. Desde una perspectiva clínica, no siempre resulta posible distinguir a estas mujeres de las que presentan cistitis. En esta situación es preciso diferenciar entre las mujeres infectadas por agentes patógenos transmitidos por contacto sexual, como *C. trachomatis, N. gonorrhoeae* o el virus del herpes simple, y las que sufren una infección de la uretra y la vejiga por estreptococos o por títulos bajos de *E. coli.* Se sospechará una infección gonocócica o por clamidia en las mujeres con comienzo gradual de la enfermedad, síntomas de más de siete días y ausencia de hematuria y de dolor suprapúbico. Si esta persona ha cambiado recientemente de pareja sexual (en particular si la nueva pareja ha sufrido hace poco uretritis gonocócica o por clamidia), aumentan las posibilidades de que se trate de una infección de transmisión sexual, y lo mismo sucede si se detecta cervicitis mucopurulenta (cap. 115). La presencia de macrohematuria y dolor suprapúbico, una enfermedad de comienzo brusco y de menos de tres días de duración, así como los antecedentes de infección urinaria, respaldan el diagnóstico de UTI por *E. coli.*

Infecciones urinarias asociadas a sondas

(véase también cap. 116) Entre 10 y 15% de los pacientes hospitalizados que portan una sonda permanente en la uretra sufren bacteriuria. El riesgo de infección es de aproximadamente 3 a 5% por día de sondaje. *E. coli, Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Serratia*, los estafilococos, los enterococos y *Candida* a menudo provocan estas infecciones. Muchas de las cepas infecciosas muestran una resistencia a los antimicrobianos mucho mayor que la de los microorganismos que originan las infecciones urinarias contraídas en la comunidad. Los factores asociados al mayor riesgo de infección por sonda comprenden sexo femenino, sondaje prolongado, enfermedad subyacente grave, desconexión de la sonda del tubo de drenaje, otros defectos de las sondas y ausencia de tratamiento antimicrobiano general.

Se produce la infección cuando las bacterias llegan a la vejiga por una de estas dos vías: migración a través de la columna de orina en la luz de la sonda (vía intraluminal) o ascenso desde la sonda a través de la mucosa (vía periuretral). Los agentes patógenos contraídos en el hospital llegan a la sonda o al sistema de colecta de orina del paciente a través del personal hospitalario, de soluciones o irrigaciones contaminadas y de instrumentos o desinfectantes contaminados. Las bacterias normalmente entran en la sonda a través de la unión entre ésta y el tubo de drenaje o el orificio de la bolsa de drenaje. A continuación, los microorganismos ascienden a través de la luz hasta la vejiga en un plazo de 24 a 72 h. Otra alternativa es que la microflora intestinal del propio paciente colonice la piel del periné y la región periuretral y que acceda a la vejiga a través de la superficie externa de la sonda. Esta vía es especialmente frecuente en las mujeres. Se ha demostrado en varios estudios la importancia de la fijación de las bacterias a la superficie de la sonda y su multiplicación en ella para la patogenia de las infecciones urinarias asociadas a las sondas. Tales proliferaciones bacterianas en las biopelículas de la sonda se traducen con el tiempo en incrustaciones formadas por bacterias, glucocálices bacterianos, proteínas urinarias del anfitrión y sales urinarias. Estas incrustaciones proporcionan un refugio a las bacterias contra los antimicrobianos y los fagocitos.

Desde una perspectiva clínica, gran mayoría de las infecciones asociadas a sondas apenas inducen síntomas, no se acompañan de fiebre y a menudo remiten al suspenderse el sondaje. Se ignora la frecuencia de las infecciones de las vías altas asociadas a bacteriuria inducida por sonda. La bacteriemia por gramnegativos, que sigue a la bacteriuria asociada a sondas en 1 a 2% de los casos, es la complicación más importante de las infecciones urinarias asociadas a este dispositivo. Se ha demostrado en repetidas ocasiones que las vías urinarias sondadas constituyen la fuente más frecuente de bacteriemia por gramnegativos que afecta a los pacientes hospitalizados y, en general, representa 30% de los casos.

A veces se pueden evitar las infecciones urinarias de este tipo entre los pacientes que portan sondas durante menos de dos semanas si se emplea un sistema colector cerrado y estéril, si se conserva una asepsia total durante la colocación y el mantenimiento de la sonda y si se toman medidas para reducir al mínimo las infecciones cruzadas. Se han utilizado otras medidas

preventivas eficaces, al menos en un ensayo controlado, pero no se recomienda su uso general; cabe destacar la administración de ciclos cortos de antimicrobianos diseminados, la aplicación tópica de pomadas antimicrobianas periuretrales, el uso de unidades sonda-tubo de drenaje conectadas previamente, el empleo de sondas impregnadas con antimicrobianos y la adición de antibióticos a la bolsa de drenaje. Pese a todas las precauciones adoptadas, la mayoría de los pacientes sondados durante más de dos semanas terminan sufriendo bacteriuria. Por ejemplo, algunos pacientes hospitalizados o ingresados en residencias precisan un sondaje prolongado o semipermanente debido a lesión medular, incontinencia u otros factores. Las medidas aplicadas para impedir las infecciones apenas han resultado eficaces, y en esencia todos los pacientes sondados a largo plazo terminan sufriendo bacteriuria. Si es factible, el sondaje intermitente realizado por un enfermero o por el propio paciente reduce la incidencia de bacteriuria y de complicaciones asociadas. Se recomienda tratar a los enfermos que presenten infecciones sintomáticas, mientras que el tratamiento de la bacteriuria asintomática no aporta ninguna ventaja.

Pruebas diagnósticas

La determinación del número y del tipo de bacterias en la orina es un procedimiento diagnóstico de vital importancia. La orina de los pacientes sintomáticos muestra una gran cantidad de bacterias ($\geq 10^5$/ml). En el caso de los enfermos asintomáticos, se debe efectuar un examen bacteriológico de dos muestras consecutivas de orina en las que se demuestre una cantidad $\geq 10^5$ bacterias de una misma especie por mililitro antes de instaurar cualquier tratamiento. Como el número tan elevado de bacterias que contiene la orina de la vejiga obedece, en parte, a la multiplicación bacteriana durante su permanencia en la cavidad vesical, las muestras de orina de los uréteres o de la pelvis renal a veces contienen $<10^5$ bacterias por mililitro y aun así indican infección. Igualmente, la presencia de bacteriuria de cualquier grado en los aspirados suprapúbicos o $\geq 10^2$ bacterias por mililitro de orina obtenida mediante sondaje suele indicar infección. En determinadas circunstancias (antibioticoterapia, concentración elevada de urea, osmolaridad alta, pH bajo) la orina impide la multiplicación de las bacterias, lo que determina que el título de bacterias sea reducido a pesar de la infección. Por esta causa, se desaconseja el empleo de soluciones antisépticas para lavar la región periuretral antes de tomar las muestras de orina. La diuresis forzada y la micción reciente también disminuyen las cifras de bacterias en la orina.

El estudio microscópico de la orina de pacientes sintomáticos posee gran valor diagnóstico. Se detecta bacteriuria microscópica (de manera óptima en muestras de orina sin centrifugar y teñidas con Gram) en más de 90% de las muestras de enfermos cuya infección se asocia a cifras de colonias de al menos 10^5/ml; se trata de un dato sumamente específico. No obstante, no siempre resulta posible descubrir la presencia de bacterias al microscopio en infecciones con cifras más bajas de colonias (10^2 a 10^4/ml). La detección de bacterias en el estudio microscópico de la orina constituye entonces un signo evidente de infección, aunque la ausencia de bacterias detectables al microscopio no descarta el diagnóstico. Cuando se busca cuidadosamente con ayuda de un microscopio con cámara de recuento, la piuria representa un indicador sumamente sensible de infección urinaria en los pacientes sintomáticos. Se demuestra piuria en casi todas las infecciones

bacterianas agudas, y su ausencia pone el diagnóstico en duda. El método de las "tiras reactivas" con esterasa leucocítica es menos sensible para identificar la piuria que el estudio microscópico, pero constituye una alternativa de gran utilidad cuando no se dispone de esta prueba. La piuria en ausencia de bacteriuria (piuria estéril) indica infección por una bacteria poco común, como *C. trachomatis, U. urealyticum* y *Mycobacterium tuberculosis* o por hongos. Otras veces se demuestra piuria estéril en enfermedades urológicas no infecciosas, como litiasis, anomalías anatómicas, nefrocalcinosis, reflujo vesicoureteral, nefritis intersticial o enfermedad poliquística.

Aunque muchos expertos recomiendan que se practiquen urocultivos y pruebas de sensibilidad antimicrobiana a todos los pacientes con posible infección urinaria, sería más práctico y rentable tratar a las mujeres con síntomas característicos de cistitis aguda sin complicaciones antes de proceder al urocultivo. En general, se han empleado dos métodos de tratamiento provisional. En el primero, el tratamiento se instaura sólo cuando existen antecedentes típicos o datos característicos en la exploración física. En el segundo, se trata a las mujeres con síntomas y signos de cistitis aguda y sin factores de complicación mediante estudio microscópico de la orina (o, en otras ocasiones, mediante una prueba de esterasa leucocítica). Los resultados positivos de piuria o bacteriuria son un dato que indica la presencia de infección y permiten omitir el urocultivo y el antibioticograma y tratar a la paciente de manera empírica. No obstante, se recomienda cultivar la orina cuando los síntomas y el examen de la orina de una paciente pongan en duda el diagnóstico de cistitis. También resultan esenciales los cultivos y los antibioticogramas antes del tratamiento en los enfermos con posible infección de las vías altas o con factores de complicación, ya que en estas situaciones son muchos los patógenos que pueden estar implicados y conviene ajustar la antibioticoterapia al microorganismo causal.

Tratamiento

Los siguientes principios subyacen al tratamiento de las infecciones urinarias:

1. Se practica urocultivo cuantitativo, tinción con técnica de Gram u otra prueba de diagnóstico rápido para confirmar la infección antes de instaurar el tratamiento, salvo en las mujeres con cistitis aguda sin complicaciones. Cuando se disponga de los resultados del cultivo, se efectuará un antibioticograma para elegir el tratamiento.

2. Es preciso identificar y corregir, en la medida de lo posible, los factores que predisponen a la infección, como obstrucción y litiasis.

3. El alivio de los síntomas clínicos no siempre indica la curación bacteriológica.

4. Una vez finalizado cada ciclo de tratamiento, se le clasifica como fracaso (persistencia de los síntomas o la bacteriuria durante el tratamiento y en el cultivo inmediatamente posterior) o curación (resolución de los síntomas y eliminación de la bacteriuria). Se clasificarán las infecciones recidivantes en función de la cepa causal (una cepa o cepas distintas) y del momento de aparición (precoz —en las dos semanas siguientes al final del tratamiento— o tardía).

5. En general, las infecciones no complicadas que se limitan a las vías urinarias bajas responden a ciclos cortos de tratamiento, mientras que las de las vías altas precisan un régimen más prolongado. Una vez concluido el tratamiento, las recidivas precoces provocadas por la misma cepa pueden obedecer a un foco infeccioso de las vías altas que no ha cedido, aunque a menudo (en especial tras un tratamiento corto de la cistitis) son el resultado de colonización vaginal persistente. Las recidivas que se producen más de dos semanas después de interrumpir el tratamiento casi siempre representan reinfección por una nueva cepa o por la misma cepa que ha persistido en la flora vaginal y rectal.

6. A pesar de que la resistencia es cada vez mayor, las infecciones contraídas en la comunidad (en especial las primarias) habitualmente son causadas por cepas más sensibles a los antibióticos.

7. Entre los pacientes con infecciones repetidas sometidos a instrumentación u hospitalizados recientes debe sospecharse la presencia de cepas resistentes a los antibióticos. Aunque muchos agentes antimicrobianos alcanzan concentraciones elevadas en la orina, la resistencia *in vitro* a ellos suele pronosticar una tasa sustancialmente más elevada de fracasos.

La ubicación anatómica de la infección urinaria repercute en gran medida en la respuesta o el fracaso de un determinado régimen terapéutico. La bacteriuria vesical (cistitis) puede eliminarse con cualquier antimicrobiano al que sea sensible la cepa infecciosa; en el pasado se demostró que basta con una sola dosis de 500 mg de kanamicina por vía intramuscular para erradicar la bacteriuria de la vejiga. No obstante, en el caso de las infecciones de las vías altas, el tratamiento con una sola dosis es insuficiente casi siempre, y en muchas ocasiones los ciclos de siete días no resultan eficaces. En determinadas circunstancias se precisan tratamientos más prolongados (dos a seis semanas) para erradicar un foco persistente de infección.

Por lo que se refiere a la *cistitis aguda no complicada*, más de 90 a 95% de las infecciones obedecen a uno de estos dos microorganismos: *E. coli* o *S. saprophyticus.* Aunque los patrones de resistencia varían en las distintas regiones geográficas y pese a que la resistencia ha aumentado en muchas áreas, una gran parte de las cepas son sensibles a muchos antibióticos. En casi todas las regiones de Estados Unidos, más de la cuarta parte de las cepas de *E. coli* que provocan cistitis aguda son resistentes a amoxicilina, sulfamidas y cefalexina, y la resistencia a trimetoprim (TMP) y a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) se acerca poco a poco a estos niveles. En algunos otros países se han comprobado tasas sustancialmente más elevadas a la combinación TMP-SMX, como ha sucedido con la resistencia a las fluoroquinonas.

Muchos expertos defienden el tratamiento de la cistitis aguda con una sola dosis. Sus ventajas residen en mayor economía, cumplimiento garantizado, reducción de los efectos secundarios y, quizá, menor presión a favor de la selección de microorganismos resistentes de la microflora intestinal, vaginal o perineal. Empero, las recidivas inmediatas son más frecuentes que después de tres días de tratamiento; por otra parte, el tratamiento con una dosis no erradica la colonización vaginal por *E. coli* con la misma eficacia que los regímenes más prolongados. Un ciclo de tres días con TMP-SMX, TMP, norfloxacina, ciprofloxacina u ofloxacina mantiene en principio una incidencia baja de efectos secundarios, como tras un tratamiento con dosis únicas, y además mejora la

eficacia (cuadro 269-1); así, en la actualidad se prefieren los regímenes de tres días para el tratamiento de la cistitis aguda. En las regiones en que la resistencia a TMP-SMX pasa de 20%, pueden emplearse una fluoroquinolona o nitrofurantoína (cuadro 269-1). No deben emplearse dosis únicas ni tratamientos de tres días en las mujeres con síntomas o signos de pielonefritis, anormalidades o cálculos de vías urinarias o infecciones previas por microorganismos resistentes a antibióticos. Los varones con infección urinaria presentan con frecuencia anomalías urológicas o lesión prostática, por lo que no son candidatos al tratamiento con dosis únicas ni de tres días. De manera empírica, por lo general deben recibir un ciclo de siete a 14 días con una fluoroquinolona (cuadro 269-1).

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16271900]

Cuadro 269-1. Regímenes terapéuticos para las infecciones urinarias bacterianas

Enfermedad	Agentes patógenos característicos	Circunstancias atenuantes	Tratamiento empírico recomendado[a]
Cistitis aguda no complicada en mujeres	*Escherichia coli, Staphylococcus saprophyticus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae*	Ninguna	Regímenes de tres días: TMP-SMX, TMP, quinolona por vía oral; régimen de siete días: nitrofurantoína macrocristalina[b]
		Diabetes, síntomas durante >7 días, UTI reciente, uso de diafragma, edad >65 años	Considerar un régimen de siete días: TMP-SMX, TMP, quinolona por vía oral[b]
		Embarazo	Considerar un régimen de siete días: amoxicilina, nitrofurantoína macrocristalina, proxetilo de cefpodoxima o TMP-SMX[b] por vía oral[b]
Pielonefritis aguda no complicada en mujeres	*E. coli, P. mirabilis, S. saprophyticus*	Enfermedad leve o moderada, ausencia de náuseas y vómitos; tratamiento ambulatorio	Quinolona por vía oral[c] durante siete a 14 días (si se desea, dosis inicial IV) o una dosis IV de ceftriaxona (1 g) o gentamicina (3-5 mg/kg) IV seguida de TMP-SMX[b] oral durante 14 días

		Enfermedad grave o posible urosepsis: hospitalización	Quinolona, gentamicina (± ampicilina), ceftriaxona o aztreonam por vía parenteral[d] hasta la mejoría; después, quinolona, cefalosporina o TMP-SMX por vía oral[c] durante 14 días
UTI complicadas en varones y mujeres	*E. coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas, Serratia*, enterococos, estafilococos	Enfermedad leve o moderada, ausencia de náuseas y vómitos: tratamiento ambulatorio	Quinolona por vía oral[c] durante 10-14 días
		Enfermedad grave o posible urosepsis: hospitalización	Ampicilina y gentamicina, quinolona, ceftriaxona, aztreonam, ticarcilina/ ácido clavulánico o imipenem-cilastatina por vía parenteral[d] hasta la mejoría; después, quinolona o TMP-SMX por vía oral[c] durante 10-21 días

[a] Los tratamientos enumerados son los que se prescriben antes de conocer el agente etiológico; la tinción de Gram ayuda a seleccionar el tratamiento empírico, que puede modificarse una vez identificado el microorganismo infeccioso. Se evitará el empleo de fluoroquinolonas durante el embarazo. Está muy extendido el uso de TMP-SMX, aunque no está aprobado en la gestación. La gentamicina debe emplearse con cautela durante el embarazo, ya que puede afectar al desarrollo del octavo par craneal del feto.

[b] Los regímenes orales de muchos días para el tratamiento de la cistitis son los siguientes: TMP-SMX, 160/800 mg c/12 h; TMP, 100 mg c/12 h; norfloxacina, 400 mg c/12 h; ciprofloxacina, 250 mg c/12 h; ofloxacina, 200 mg c/12 h; levofloxacina, 250 mg/día; gatifloxacina, 200 o 400 mg/día; moxifloxacina, 400 mg/día; lomefloxacina, 400 mg/ día; enoxacino, 400 mg c/12 h; nitrofurantoína macrocristalina, 100 mg c/6 h; amoxicilina, 250 mg c/8 h; proxetilo de cefpodoxima, 100 mg c/12 horas.

[c] Los regímenes orales para la pielonefritis y las infecciones de vías urinarias complicadas son: TMP-SMX, 160/800 mg c/12 h; ciprofloxacina, 500 mg c/12 h; ofloxacina, 200 a 300 mg c/12 h; lomefloxacina, 400 mg/ día; enoxacino, 400 mg c/12 h; gatifloxacina, 400 mg/día; levofloxacina, 200 mg c/12 h; moxifloxacina, 400 mg/día; amoxicilina, 500 mg c/8 h; proxetilo de cefpodoxima, 200 mg c/12 horas.

[d] Los regímenes parenterales son los siguientes: ciprofloxacina, 400 mg c/12 h; ofloxacina, 400 mg c/12 h; gatifloxacina, 400 mg/día; levofloxacina, 500 mg/día; gentamicina, 1 mg/kg c/8 h; ceftriaxona, 1-2 g/día; ampicilina, 1 g c/6 h; imipenem con cilastatina, 250-500 mg c/6-8 h; ticarcilina con clavulanato, 3.2 g c/8 h; aztreonam, 1 g c/8-12 horas.

Nota: UTI, infección de las vías urinarias; TMP, trimetoprim; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

La elección del tratamiento de las mujeres con uretritis aguda dependerá del agente etiológico

implicado. En la infección por clamidia, se recomiendan azitromicina (1 g en una sola dosis por vía oral) o doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía oral durante siete días). Las mujeres con disuria aguda, polaquiuria y resultados negativos en los urocultivos, pero sin piuria, no suelen responder a los antimicrobianos.

En la mayoría de los casos, la *pielonefritis aguda no complicada* de las mujeres que no se acompaña de signos clínicos de cálculos ni de enfermedad urológica es causada por *E. coli.* Pese a que aún no se ha establecido la vía de administración ni la duración óptimas del tratamiento, por lo general resulta adecuado un ciclo de siete a 14 días con una fluoroquinolona, un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación. No debe administrarse ampicilina ni TMP-SMX como tratamiento inicial, ya que más de 25% de las cepas de *E. coli* que provocan pielonefritis son resistentes a estos fármacos *in vitro*. Al menos durante los primeros días de tratamiento, los antibióticos se administran por vía intravenosa a la mayoría de los enfermos, aunque aquéllos con síntomas leves pueden recibir un antibiótico por vía oral durante siete a 14 días (habitualmente ciprofloxacina u ofloxacina), con o sin una dosis inicial por vía parenteral (cuadro 269-1). Es preciso evaluar a los pacientes que no respondan en un plazo de 72 h y a aquéllos que presenten una recidiva tras el tratamiento, en busca de focos de supuración, cálculos o enfermedad urológica no reconocidos.

Las *infecciones urinarias complicadas* (las que ocurren debido a sondaje, instrumentación, anomalías urológicas anatómicas o funcionales, litiasis, obstrucción, inmunodepresión, enfermedad renal o diabetes) suelen ser causadas por bacterias contraídas en el hospital, como *E. coli, Klebsiella, Proteus, Serratia, Pseudomonas*, enterococos y estafilococos. Muchas de las cepas infecciosas son resistentes a los antibióticos. La antibioticoterapia empírica ideal es la que confiere protección frente a una amplia variedad de estos patógenos. Se puede administrar una fluoroquinolona por vía oral (como ciprofloxacina u ofloxacina) a los pacientes con síntomas mínimos o leves hasta que se disponga de los resultados del cultivo y se conozca la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos. Cuando la gravedad sea mayor, como en la pielonefritis aguda o la posible urosepsis, se hospitalizará al enfermo y se le aplicará tratamiento por vía parenteral. Los regímenes empíricos empleados más a menudo son imipenem solo, una penicilina o cefalosporina más un aminoglucósido y (cuando la infección enterocócica es poco probable) ceftriaxona o ceftazidima. Una vez conocido el patrón de sensibilidad antimicrobiana de la cepa infecciosa, se elegirá un régimen antimicrobiano más específico. El tratamiento se mantendrá por lo general de 10 a 21 días y la duración exacta dependerá de la gravedad de la infección y de la sensibilidad de la cepa infecciosa. Se recomienda practicar cultivos de seguimiento unas dos a cuatro semanas después de finalizar el tratamiento, para comprobar la curación.

No se ha establecido la necesidad de tratamiento, así como el tipo óptimo de éste y su duración, para los *pacientes con cateterismo que tienen bacteriuria asintomática.* El retiro de la sonda de manera conjunta con un ciclo breve de antibióticos a los que es susceptible el microorganismo constituye, probablemente, el mejor criterio y casi siempre erradica la bacteriuria. El tratamiento de

la bacteriuria asintomática relacionada con las sondas urinarias puede brindar un beneficio máximo a las mujeres ancianas, que desarrollan más a menudo síntomas si se dejan sin tratamiento. Si no se puede retirar la sonda, el tratamiento antibiótico solerá carecer de buenos resultados y podría, en realidad, dar por resultado infección por una cepa más resistente. En esta situación, debe hacerse caso omiso de la bacteriuria a menos que la paciente desarrolle síntomas o se encuentre en gran riesgo de experimentar bacteriemia. En los casos de esta clase, el empleo de antibióticos por vía general o de antisépticos para la vejiga urinaria puede reducir el grado de bacteriuria y la probabilidad de bacteriemia.

En el *embarazo*, la cistitis aguda puede abordarse con un tratamiento de siete días a base de amoxicilina, nitrofurantoína o una cefalosporina. Es preciso practicar a todas las gestantes pruebas de detección de bacteriuria asintomática durante el primer trimestre; si se obtienen resultados positivos, se aplicará uno de los regímenes enumerados en el cuadro 269-1. Tras el tratamiento, se efectuará un cultivo para garantizar la curación y se repetirá todos los meses hasta el momento del parto. El tratamiento de la pielonefritis aguda durante el embarazo se basa en la hospitalización de la paciente y la administración de antibioticoterapia por vía parenteral, por lo común con una cefalosporina o una penicilina de amplio espectro. Las mujeres con infecciones recidivantes durante la gestación recibirán un tratamiento profiláctico continuo con dosis reducidas de nitrofurantoína.

Es frecuente la *bacteriuria asintomática* en pacientes no cateterizados, en especial ancianos, aunque la evolución de esta enfermedad sólo es desfavorable en el embarazo. Por lo tanto, no es necesario aplicar antimicrobianos, que en la mayoría de los enfermos con bacteriuria asintomática pueden favorecer la aparición de cepas resistentes. Algunos pacientes de alto riesgo con neutropenia, trasplante renal, obstrucción u otras complicaciones precisan tratamiento cuando sufren bacteriuria asintomática. Se comenzará con un fármaco por vía oral al que el microorganismo sea sensible y se mantendrá durante siete días. Si la bacteriuria no cede, en gran parte de los centros basta con vigilarla, sin necesidad de aplicar tratamiento adicional. Algunos pacientes de alto riesgo con bacteriuria asintomática persistente han de recibir tratamiento a largo plazo (cuatro a seis semanas).

Estudio urológico

Muy pocas mujeres con infecciones urinarias recidivantes presentan lesiones descubiertas en una cistoscopia o una pielografía intravenosa que puedan corregirse, por lo que estos procedimientos no deben realizarse de manera sistemática. El estudio urológico se reservará para casos muy concretos: mujeres con infección recidivante, antecedentes de infecciones infantiles, litiasis o hematuria indolora o bien pielonefritis recidivante. En la mayoría de los varones con UTI se considerará la posibilidad de infección complicada y se procederá a su estudio urológico. Entre las posibles excepciones cabe mencionar a los varones jóvenes con cistitis transmitida por vía sexual, a los no circuncidados y a los que sufren SIDA. Los varones o las mujeres que presenten una infección aguda y signos o síntomas que sugieran obstrucción o litiasis deben someterse a estudio urológico inmediato, por lo general mediante ecografía.

Pronóstico

El tratamiento de la cistitis o la pielonefritis no complicadas habitualmente consigue la resolución total de los síntomas. Las infecciones de las vías bajas en las mujeres son un motivo de preocupación, sobre todo porque se asocian a molestias, morbilidad, absentismo laboral y costes sanitarios elevados. La cistitis puede provocar además infección de las vías altas o bacteriemia (en especial durante la instrumentación quirúrgica), aunque no se ha demostrado que se siga de una lesión renal. Cuando se producen episodios repetidos de cistitis, normalmente se trata de reinfecciones y no de recidivas.

La pielonefritis aguda no complicada de los adultos rara vez avanza hacia disfunción renal o enfermedad renal crónica. Las infecciones repetidas de las vías altas a menudo representan una recidiva y no una reinfección, y es preciso buscar con ahínco cálculos renales o una anomalía urológica subyacente. Si no se encuentra ninguna de ellas se aplicará quimioterapia durante seis semanas para erradicar el foco infeccioso persistente.

Las infecciones urinarias sintomáticas repetidas de los niños y de los adultos con uropatía obstructiva, vejiga neurógena, enfermedad renal estructural o diabetes avanzan hacia enfermedad renal crónica con frecuencia inusitada. La bacteriuria asintomática de estos grupos así como la de los adultos sin enfermedad urológica ni obstrucción predispone a sufrir un número mayor de infecciones sintomáticas, pero en la mayoría de los casos no induce alteraciones renales.

Prevención

Las mujeres que sufren con frecuencia infecciones urinarias sintomáticas (media anual ≥3) son candidatas a la administración prolongada de dosis reducidas de antibióticos para prevenir las recidivas. Se recomendará a estas mujeres que eviten el uso de espermicidas y que orinen después del coito. La administración diaria o tres veces a la semana de una dosis única de TMP-SMX (80/400 mg), TMP solo (100 mg) o nitrofurantoína (50 mg) ha resultado especialmente eficaz. También se han aplicado norfloxacina y otras fluoroquinolonas como profilaxis. Sólo se instaurarán medidas profilácticas cuando se haya erradicado la bacteriuria con un régimen terapéutico completo. Estos mismos regímenes profilácticos se pueden emplear tras el coito para impedir los episodios sintomáticos cuando la infección urinaria guarde relación temporal con éste. Otros casos para los que se recomienda la profilaxis son los varones con prostatitis crónica; los enfermos sometidos a prostatectomía, tanto durante la intervención como en el posoperatorio; y las embarazadas con bacteriuria asintomática. Se realizarán pruebas de detección de bacteriuria a todas las gestantes en el primer trimestre y, si los resultados son positivos, se aplicará tratamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Necrosis papilar

Cuando se presenta una infección de las pirámides renales asociada a vasculopatía renal o a obstrucción de las vías urinarias, es probable que ocurra necrosis papilar renal. Los enfermos con diabetes, anemia drepanocítica, alcoholismo crónico y vasculopatía son especialmente propensos a esta complicación. Los síntomas iniciales más frecuentes consisten en hematuria, dolor de la fosa renal o del abdomen y escalofríos y fiebre. En ocasiones ocurre insuficiencia renal aguda con oliguria o anuria. En casos excepcionales de infección urinaria crónica se esfacela la pirámide, aunque sin provocar síntomas; el diagnóstico se establece cuando se excreta el tejido necrosado con la orina o cuando se le identifica como una "sombra anular" en la pielografía. Si la función renal de una persona diabética o con obstrucción crónica se deteriora de manera repentina, se tendrá en cuenta el diagnóstico de necrosis papilar renal, aun en ausencia de fiebre o dolor. La necrosis papilar suele afectar ambos riñones; no obstante, cuando es unilateral, la nefrectomía constituye un tratamiento de la infección masiva el cual puede salvar la vida del enfermo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pielonefritis y cistitis enfisematosas

Estas enfermedades clínicas poco frecuentes casi siempre afectan a las personas diabéticas y a menudo se acompañan de obstrucción urinaria e infección crónica. La pielonefritis enfisematosa habitualmente se caracteriza por evolución clínica rápida, con fiebre alta, leucocitosis, necrosis del parénquima renal y acumulamiento de gases de fermentación en el riñón y en los tejidos perinéfricos. La mayor parte de los enfermos presentan además piuria y glucosuria. *E. coli* provoca la mayor parte de los casos, aunque a veces se aíslan otras enterobacterias. En las radiografías simples a menudo se detecta gas en los tejidos, cuya presencia se confirma y localiza mediante tomografía computadorizada. En la pielonefritis enfisematosa normalmente se precisa la resección quirúrgica del tejido afectado además de la administración generalizada de antimicrobianos, para prevenir la mortalidad.

La cistitis enfisematosa también se detecta en los pacientes diabéticos, por lo común asociada a *E. coli* o a otros bacilos gramnegativos facultativos y, con frecuencia, relacionada con obstrucción de la salida de la vejiga. La gravedad de estos pacientes es menor y la progresión más lenta que en caso de pielonefritis enfisematosa. Los enfermos suelen referir dolor abdominal, disuria, polaquiuria y, en algunos casos, neumaturia. La tomografía computadorizada muestra gas en la luz y en la pared de la vejiga. Suele resultar eficaz el tratamiento conservador con antimicrobianos por vía general y el alivio de la obstrucción, aunque algunos pacientes no responden a estas medidas y precisan una cistectomía.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Absceso renal y perinéfrico

Véase cap. 112.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prostatitis

El término *prostatitis* se ha empleado para definir diversas enfermedades inflamatorias que afectan la próstata, incluidas infecciones agudas y crónicas por bacterias específicas y, con mayor frecuencia, los casos en que se observan signos y síntomas de inflamación prostática, pero no se detecta ningún microorganismo específico. Habitualmente se identifica a los enfermos con prostatitis bacteriana aguda porque presentan los síntomas y signos típicos de piuria y bacteriuria. Para identificar correctamente a los pacientes con posible prostatitis crónica es preciso cultivar muestras de orina de la primera micción de la mañana y a mitad del chorro, así como muestras en el momento del masaje prostático y después, y contar el número de leucocitos. Con base en los resultados de estos estudios y de otras consideraciones, un comité de los National Institutes of Health ha recomendado que los pacientes en los que se sospecha prostatitis crónica se clasifiquen como casos de prostatitis bacteriana crónica, síndrome de dolor pélvico crónico o prostatitis inflamatoria asintomática. A continuación se considera cada uno de estos grupos.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16409145]

Prostatitis bacteriana aguda

Cuando ocurre de manera espontánea, esta enfermedad por lo general afecta a varones jóvenes; no obstante, también puede asociarse a una sonda uretral permanente en varones ancianos. Se caracteriza por fiebre, escalofríos, disuria y una próstata tensa o voluminosa e hipersensible. Aunque el masaje de la próstata a menudo produce secreciones purulentas y un gran número de bacterias en el cultivo, a veces aparece bacteriemia debido a la manipulación de la glándula inflamada. Por este motivo, y dado que casi siempre se identifica al agente etiológico mediante tinción de Gram y urocultivo, se deben evitar los masajes enérgicos de la próstata. En los casos no asociados a sonda, la infección casi siempre es provocada por patógenos gramnegativos comunes de las vías urinarias (*E. coli* o *Klebsiella*). Puede administrarse inicialmente una fluoroquinolona intravenosa, una cefalosporina de tercera generación o un aminoglucósido. La reacción a los antibióticos en caso de prostatitis bacteriana aguda suele sobrevenir con prontitud, quizá porque estos fármacos penetran con más facilidad en el tejido prostático inflamado de manera aguda. En los casos relacionados con sondas urinarias el espectro de agentes etiológicos es más amplio, y se incluyen en su grupo bastoncillos y enterococos gramnegativos adquiridos en el hospital. Puede tener utilidad particular en estos casos la tinción de Gram del sedimento urinario. Deben emplearse

imipenem, un aminoglucósido, una fluoroquinolona o una cefalosporina de tercera generación para el tratamiento inicial hasta que se haya aislado el microorganismo causante y se haya identificado su susceptibilidad a los antimicrobianos. El pronóstico a largo plazo es favorable, aunque en algunos casos la infección aguda da por resultado formación de abscesos, epididimoorquitis, vesiculitis seminal, septicemia y prostatitis bacteriana crónica residual. Desde el advenimiento de los antibióticos ha disminuido en grado notable la frecuencia de la prostatitis bacteriana aguda.

Prostatitis bacteriana crónica

Esta enfermedad es muy poco común en la actualidad, aunque debe considerarse entre los varones con antecedentes de bacteriuria recidivante. Los síntomas remiten entre episodios y la próstata parece normal a la palpación. Algunos pacientes presentan síntomas de obstrucción o dolor perineal. En ocasiones la infección se propaga hasta la vejiga y provoca polaquiuria, tenesmo y disuria. Un patrón de infecciones recidivantes de un varón de mediana edad indica firmemente prostatitis bacteriana crónica. Por lo general, el diagnóstico se establece mediante el cultivo de *E. coli, Klebsiella, Proteus* u otras bacterias uropatógenas en la muestra prostática expresada con el masaje o en la orina evacuada después, cuando la cantidad es mayor que la detectada en la primera orina de la mañana o la que se colecta a la mitad del chorro. Los antibióticos alivian con rapidez los síntomas asociados a las reagudizaciones, aunque son menos eficaces para erradicar el foco de infección crónica de la próstata. La ineficacia relativa de los antimicrobianos para la curación prolongada obedece, en parte, a que casi todos estos fármacos apenas penetran en la próstata. Las fluoroquinolonas resultan mucho más eficaces que otros antimicrobianos, aunque por lo general es necesario administrarlos durante un mínimo de 12 semanas. Los pacientes con episodios frecuentes de cistitis aguda que no responden a ningún tratamiento curativo pueden recibir ciclos prolongados de antimicrobianos (por lo común una sulfamida, TMP o nitrofurantoína) a fin de eliminar los síntomas y mantener estéril la orina de la vejiga. La prostatectomía total logra evidentemente la curación de la prostatitis crónica, pero se asocia a morbilidad considerable. La prostatectomía transuretral es más innocua, pero sólo resulta curativa en la tercera parte de los casos.

Síndrome de dolor pélvico crónico

Los pacientes que experimentan síntomas de prostatitis (dolor perineal y dorsal bajo intermitente, síntomas de micción obstructiva), pocos signos en la exploración, ausencia de proliferación bacteriana en los cultivos y antecedentes negativos de crisis recurrentes de prostatitis bacteriana se clasifican como casos de síndrome de dolor pélvico crónico (*chronic pelvic pain syndrome*, CPPS). Los pacientes con CPPS se clasifican en subgrupos inflamatorio y no inflamatorio con base en la presencia o ausencia de inflamación prostática. Cabe considerar que hay inflamación prostática cuando la secreción prostática exprimida y la orina que se colecta después del masaje contienen como mínimo más de 10 veces el número de leucocitos presentes en la orina de primera micción y chorro medio, o cuando la secreción prostática exprimida contiene 1 000 leucocitos o más por microlitro.

El probable factor etiológico del CPPS acompañado de inflamación sería un agente infeccioso, pero

aún no se ha identificado éste. Se han ofrecido pruebas de la participación tanto de *U. urealyticum* como de *C. trachomatis*, pero no son concluyentes. Como la mayor parte de los casos de CPPS ocurren en varones jóvenes sexualmente activos, y dado que muchos casos ocurren después de una crisis de uretritis inespecífica, podría ser que el agente causante se transmitiera de manera sexual. Sigue siendo incierta la eficacia de los agentes antimicrobianos en este trastorno. Algunos pacientes se benefician con un ciclo de tratamiento de cuatro a seis semanas de duración con eritromicina, doxiciclina, TMP-SMX o una fluoroquinolona, pero se carece de estudios con testigos. Los pacientes que experimentan síntomas y signos de prostatitis pero sin pruebas de inflamación prostática (recuentos de leucocitos normales) y urocultivos negativos se clasifican como casos de CPPS no inflamatorio. A pesar de sus síntomas, lo más probable es que estos pacientes no experimenten infección prostática, por lo que no deberán administrárseles antibióticos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Agace W et al: Host resistance to urinary tract infection, in *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management,* HLT Mobley, JW Warren (eds). Washington, DC, ASM Press, 1996, pp 221–245

Fihn SD et al: Clinical practice: Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med 349:259, 2003 [PMID: 12867610]

Gupta K et al: Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. Ann Intern Med 135:41, 2001 [PMID: 11434731]

Gupta K et al: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. JAMA 281:736, 1999 [PMID: 10052444]

Hooton TM, Stamm WE et al: A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 335:468, 1996 [PMID: 8672152]

Hooton TM, Stamm WE et al: Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. JAMA 273:41, 1995 [PMID: 7654268]

Hooton TM, Stamm WE: Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 11:551, 1997 [PMID: 9378923]

Johnson JR: Treatment and prevention of urinary tract infections, in *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management,* HLT Mobley, JW Warren (eds). Washington, DC, ASM Press, 1996, pp 95–118

Mulvey MA et al: Bad bugs and beleaguered bladders: Interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. Proc Natl Acad Sci USA 97:8829, 2000 [PMID: 10922042]

Saint S et al: Enhancing the safety of critically ill patients by reducing urinary and central venous catheter–related infections. Am J Respir Crit Care Med 165:1475, 2002 [PMID: 12045119]

Stamm WE, Schaeffer AJ (eds): *The State of the Art in the Management of Urinary Tract Infections*. Am J Med 113(Suppl 1A):1S–84S, 2002

Talan DA et al: Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women. JAMA 283:1583, 2000 [PMID: 10735395]

Warren JW et al: Guidelines for antimicrobial therapy of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 29:745, 1999 [PMID: 10589881]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Obstrucción de las vías urinarias: introducción

La obstrucción del flujo de orina, con estasis y aumento de la presión concomitantes en la vía urinaria, altera las funciones renal y conductora de la orina y es una causa frecuente de insuficiencia renal aguda y crónica. Si la obstrucción se alivia de manera oportuna, los defectos de la función suelen desaparecer por completo. No obstante, la obstrucción crónica puede producir una profunda y permanente pérdida de masa renal (atrofia renal) y de la capacidad de eliminación, así como un aumento de la susceptibilidad a infecciones locales y a la formación de cálculos. Por tanto, el diagnóstico precoz y el tratamiento rápido son esenciales para reducir al mínimo los efectos de la obstrucción sobre la estructura y función renales, que resultan devastadores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

La obstrucción del flujo urinario puede ser el resultado de un *bloqueo mecánico intrínseco* o *extrínseco*, así como de *defectos funcionales* no asociados con una oclusión fija del sistema de drenaje de la orina. La obstrucción mecánica se puede producir a cualquier nivel de la vía urinaria, desde los cálices renales hasta el meato uretral externo. Los puntos normales de estrechamiento, como las uniones ureteropélvica y ureterovesical, el cuello de la vejiga y el meato uretral, son localizaciones frecuentes de la obstrucción. Cuando el bloqueo está por encima del nivel de la vejiga se produce una dilatación unilateral del uréter (*hidrouréter*) y del sistema pielocalizal renal (*hidronefrosis*)*;* cuando la lesión se localiza en la vejiga o por debajo de ésta, la afección bilateral es la regla.

Las formas frecuentes de obstrucción se enumeran en el cuadro 270-1. Entre las causas observadas durante la infancia están *malformaciones congénitas* como estrechamiento de la unión uteropélvica y localización anómala (retrocava) del uréter. Las válvulas uretrales posteriores son las causas más frecuentes de hidronefrosis bilateral en varones. La disfunción vesical puede ser secundaria a estrechez uretral congénita, estenosis del meato uretral u obstrucción del cuello vesical. En adultos, la obstrucción de las vías urinarias se debe principalmente a *defectos adquiridos.* Predominan tumores pélvicos, cálculos y estrecheces uretrales. La ligadura del uréter durante las operaciones de la región pélvica o el colon puede causar hidronefrosis que, si es unilateral, a menudo persiste relativamente silenciosa y sin identificar. *Schistosoma haematobium* y tuberculosis genitourinaria son causas infecciosas de obstrucción ureteral. La uropatía obstructiva puede ser también resultado de trastornos neoplásicos (carcinoma de cuello uterino o de colon) o inflamatorios extrínsecos. Es necesario distinguir la fibrosis retroperitoneal, un trastorno inflamatorio de varones de edad madura, de otras causas retroperitoneales de obstrucción ureteral, en particular linfomas y neoplasias pélvicas.

Cuadro 270-1. Causas mecánicas frecuentes de obstrucción de las vías urinarias

Uréter	Salida de la vejiga	Uretra
CONGÉNITAS		
Estrechamiento u obstrucción de la unión ureteropélvica	Obstrucción del cuello vesical	Válvulas uretrales posteriores
Estrechamiento u obstrucción de la unión ureterovesical	Ureterocele	Válvulas uretrales anteriores
Ureterocele		Constricción
Uréter retrocavo		Estenosis del meato
		Fimosis
DEFECTOS INTRÍNSECOS ADQUIRIDOS		
Cálculos	Hipertrofia prostática benigna	Constricción
Inflamación	Cáncer de próstata	Tumor
Traumatismo	Cáncer de vejiga	Cálculos
Papilas desprendidas	Cálculos	Traumatismos
Tumor	Neuropatía diabética	Fimosis
Coágulos	Enfermedad de la médula espinal	
Cristales de ácido úrico	Fármacos anticolinérgicos y antagonistas alfa-adrenérgicos	
DEFECTOS EXTRÍNSECOS ADQUIRIDOS		
Útero grávido	Carcinoma de cuello uterino o colon	Traumatismos
Fibrosis retroperitoneal	Traumatismos	
Aneurisma aórtico		
Leiomiomas uterinos		
Carcinoma de útero, próstata, vejiga, colon, recto		
Linfoma, enfermedad inflamatoria pélvica		
Ligadura quirúrgica accidental		

El *trastorno funcional del flujo de orina* suele ser resultado de afecciones que abarcan tanto el uréter como la vejiga. Entre las causas están vejiga neurógena, a menudo con uréter adinámico, y reflujo vesicoureteral. Es más frecuente en niños el reflujo de orina desde la vejiga hacia uno o ambos uréteres, y puede dar por resultado hidrouréter e hidronefrosis unilaterales o bilaterales. La causa más común es la inserción anormal del uréter en la vejiga. El reflujo vesicoureteral en ausencia de infección de vías urinarias o de obstrucción del cuello vesical no suele tener como consecuencia lesión del parénquima renal, y casi siempre se resuelve espontáneamente con el paso de la edad. Está indicada la reinserción del uréter en la vejiga si el reflujo es grave y tiene pocas probabilidades de mejorar de manera espontánea, si se deteriora la función renal o si recurren las

infecciones de las vías urinarias a pesar del tratamiento antimicrobiano crónico. Es frecuente la hidronefrosis durante el embarazo, tanto a causa de compresión ureteral por el útero aumentado de tamaño como por los efectos funcionales de la progesterona.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

En el cuadro 270-2 se resumen la fisiopatología y los aspectos clínicos de la obstrucción de vías urinarias. El *dolor*, síntoma que lleva con más frecuencia al paciente a buscar asistencia médica, se debe a distensión del sistema colector o de la cápsula renal. La importancia del dolor depende más de la velocidad con que aparece la distensión que del grado de ésta. La obstrucción supravesical aguda, como la producida por un cálculo alojado en un uréter (cap. 268), se asocia con dolor atroz al que se suele llamar *cólico nefrítico.* Este dolor es relativamente firme y continuo, con escasa fluctuación de su intensidad, y a menudo se irradia a hipogastrio, testículos o labios vulvares. Por el contrario, otras causas más insidiosas de obstrucción, como el estrechamiento crónico de la unión ureteropélvica, pueden producir escaso o ningún dolor y a pesar de ello motivar la destrucción completa del riñón afectado. Un dolor en la fosa renal que sólo ocurre al orinar es patognomónico de reflujo vesicoureteral.

Cuadro 270-2. Fisiopatología de la obstrucción ureteral bilateral

Efectos hemodinámicos	Efectos tubulares	Características clínicas
AGUDA		
↑ Flujo sanguíneo renal	↑ Presiones ureteral y tubular	Dolor (distensión de la cápsula)
↓ GFR	↑ Resorción de Na^+, urea, agua	Hiperazoemia
↓ Flujo sanguíneo medular		Oliguria o anuria
↑ Prostaglandinas vasodilatadoras		
CRÓNICA		
↓ Flujo sanguíneo renal	↓ Osmolaridad medular	Hiperazoemia
↓↓ GFR	↓ Capacidad de concentración	Hipertensión
↑ Prostaglandinas vasoconstrictoras	Daño estructural; atrofia parenquimatosa	Poliuria insensible a ADH
↑ Producción de renina-angiotensina	↓ Función de transporte para Na^+, K^+, H^+	Natriuresis

		Acidosis hiperpotasémica e hiperclorémica
ALIVIO DE LA OBSTRUCCIÓN		
Lento ↑ de la GFR (variable)	↓ Presión tubular	Diuresis posobstructiva
	↑Carga de solutos por nefrona (urea, NaCl)	Riesgo de disminución de volumen y desequilibrio electrolítico por pérdida de Na^+, K^+, PO_4^{3-}, Mg^{2+} y agua
	Factores natriureticos presentes	

Nota: GFR, filtración glomerular.

La *hiperazoemia* aparece en la obstrucción de las vías urinarias cuando se altera la función excretora global. Esto puede ocurrir en circunstancias como obstrucción de la salida de la vejiga, obstrucción bilateral de la pelvis renal o del uréter, o enfermedad unilateral en un paciente con un solo riñón funcionante. Hay que sospechar obstrucción bilateral completa cuando la insuficiencia renal aguda se acompaña de anuria. En cualquier paciente con insuficiencia renal no explicable por otra causa o con antecedentes de nefrolitiasis, hematuria, diabetes mellitus, hipertrofia prostática, cirugía pélvica, traumatismo o tumor, se debe evaluar la posibilidad de que exista una obstrucción de las vías urinarias.

En situaciones agudas, la obstrucción bilateral puede provocar una retención de sodio y agua que simula hiperazoemia prerrenal. Sin embargo, a medida que se prolonga la obstrucción, los síntomas de *poliuria* y *nicturia* acompañan con frecuencia a la obstrucción parcial crónica de las vías urinarias, y son el resultado del trastorno de la capacidad renal de concentrar la orina. Este defecto no suele mejorar con la administración de vasopresina y, por tanto, es una forma de diabetes insípida nefrógena adquirida. Los trastornos del transporte del cloruro sódico en la rama ascendente del asa de Henle y, en los pacientes hiperazoémicos, la diuresis osmótica (urea) por nefrona inducen un descenso de la hipertonía medular y, por tanto, un defecto en la concentración. De ahí que la obstrucción parcial pueda asociarse más con un aumento que con un descenso de la excreción de orina. De hecho, si en un paciente con hiperazoemia se producen amplias fluctuaciones de la excreción urinaria, siempre hay que considerar la posibilidad de una obstrucción intermitente o parcial de la vía urinaria. Si la ingestión de líquidos no es adecuada, pueden presentarse deshidratación e hipernatriemia graves. En los pacientes con obstrucción al nivel de la vejiga o por debajo de ella, son frecuentes las dificultades y los esfuerzos para empezar a orinar, el goteo al terminar, la polaquiuria y la incontinencia (rebosamiento).

La obstrucción parcial bilateral de las vías urinarias suele dar por resultado *acidosis tubular renal distal adquirida, hiperpotasiemia* y *pérdida renal de sal.* Estos defectos de la función tubular se acompañan a menudo de lesión tubulointersticial renal. Al principio el intersticio se vuelve edematoso y queda infiltrado por células mononucleares inflamatorias. Más tarde aparecen fibrosis

intersticial y atrofia de las papilas y la médula y preceden a estos mismos procesos en la corteza.

Deberá sospecharse siempre obstrucción de vías urinarias en quienes experimentan infecciones o litiasis de estas vías. La estasis urinaria propicia la proliferación de microorganismos. La presencia de bacterias que desdoblan urea se acompaña de formación de cálculos de magnesio y amonio (estruvita). La *hipertensión* es frecuente en los casos de obstrucción unilateral aguda y subaguda, y por lo general es consecuencia de aumento de la descarga de renina por el riñón afectado. En presencia de ampliación del volumen extracelular, la hidronefrosis crónica puede dar por resultado hipertensión considerable. Es probable que la *eritrocitosis,* complicación poco frecuente de la uropatía obstructiva, sea secundaria a aumento de la producción de eritropoyetina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

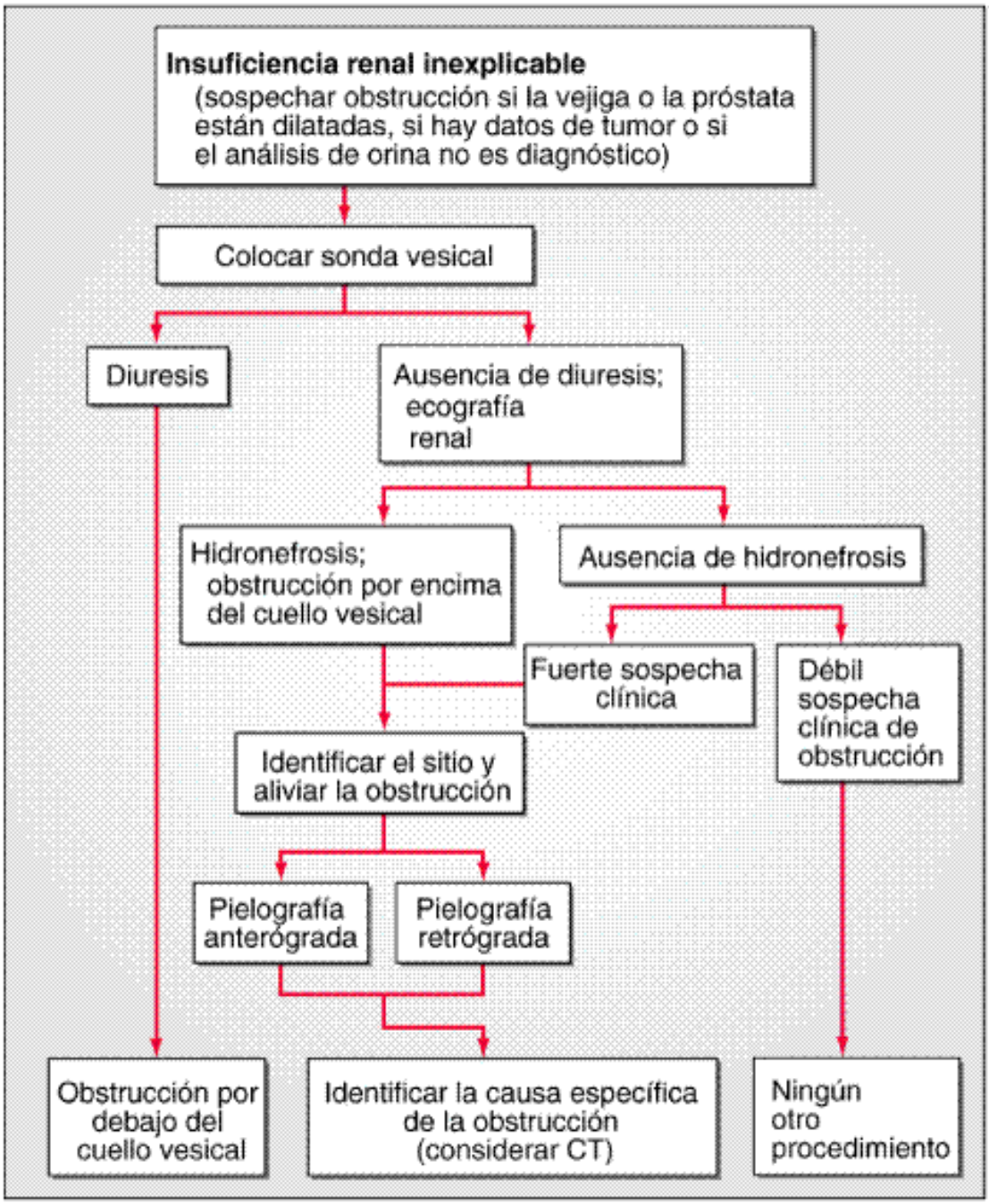
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Es común que el paciente tenga antecedentes de dificultad para orinar, dolor, infección o cambios en el volumen de orina. A menudo se pueden obtener pruebas de la presencia de distensión renal o vesical mediante palpación y percusión del abdomen. Un tacto rectal cuidadoso puede revelar hipertrofia de la próstata o la presencia de nódulos en ésta, un tono anormal del esfínter rectal o una masa rectal o pélvica. En el pene hay que buscar signos de estenosis del meato o de fimosis. En las mujeres, la inspección y la palpación suelen poner de manifiesto las lesiones vaginales, uterinas y rectales responsables de la obstrucción de la vía urinaria.

El análisis general de orina puede revelar hematuria, piuria y bacteriuria. El sedimento urinario suele ser normal, incluso cuando la obstrucción da por resultado hiperazoemia notable y lesión estructural extensa. En la radiografía simple de abdomen es posible identificar la presencia de nefrocalcinosis o de un cálculo radioopaco. Como se indica en la figura 270-1, si se sospecha una obstrucción de las vías urinarias hay que colocar una sonda vesical. Si no se produce diuresis, se debe realizar una ecografía abdominal para evaluar el tamaño renal y vesical, así como el contorno pielocalizal. La ecografía tiene especificidad y sensibilidad de 90% en la detección de hidronefrosis. Los resultados falsamente positivos se asocian a diuresis, quistes renales o presencia de una pelvis extrarrenal, una variante congénita normal. La hidronefrosis no se detecta en la ecografía si la obstrucción se acompaña de contracción de volumen, cálculos en asta de venado, fibrosis retroperitoneal o enfermedad renal infiltrativa.

FIGURA 270-1.



Criterio diagnóstico de la obstrucción de las vías urinarias en casos de insuficiencia renal inexplicada. CT, tomografía computadorizada (*computed tomography*).

En ocasiones, la pielografía intravenosa indica el lugar de la obstrucción. Si ésta existe, el tiempo de aparición del nefrograma suele prolongarse. Finalmente, la imagen renal se torna más densa de lo normal, debido al flujo lento del líquido tubular, que aumenta la reabsorción de sodio en las nefronas y ocasiona una mayor concentración del medio de contraste en los túbulos. El riñón afectado por un proceso obstructivo agudo suele estar ligeramente aumentado de tamaño y hay dilatación de los cálices, de la pelvis renal y del uréter por encima de la obstrucción. Sin embargo, el uréter no es tortuoso, como ocurre cuando la obstrucción es crónica. En comparación con la nefrografía, el urograma puede ser extremadamente débil, en especial cuando la pelvis renal dilatada es voluminosa, por lo que provoca dilución del medio de contraste. Se debe continuar el estudio radiográfico hasta que se determine el sitio de la obstrucción o hasta que se elimine el medio de contraste. Las gammagrafías definen menos detalles anatómicos que la pielografía

intravenosa y, como la urografía, son de escaso valor cuando la función renal es deficiente. Tienen utilidad en los pacientes que están en riesgo grave de experimentar reacción al material de contraste intravenoso. Los pacientes en que se sospecha obstrucción ureteropélvica intermitente deben someterse a valoración radiológica mientras experimentan dolor, porque con frecuencia se obtiene una urografía normal durante los períodos asintomáticos. La hidratación a menudo ayuda a provocar un ataque sintomático.

Para facilitar la visualización de una posible lesión en el uréter o en la pelvis renal, se puede efectuar una *pielografía retrógrada* o *anterógrada.* Estos estudios diagnósticos son preferibles a la pielografía intravenosa en el enfermo con hiperazoemia, en el cual la disfunción excretoria impide la visualización adecuada del sistema colector. Además, en los enfermos con proteinuria, insuficiencia renal, diabetes mellitus o mieloma múltiple, sobre todo si se encuentran deshidratados, la pielografía intravenosa conlleva un riesgo de insuficiencia renal aguda inducida por el medio de contraste. La vía retrógrada consiste en cateterizar el uréter afectado bajo control cistoscópico, y la vía anterógrada exige la colocación de un catéter en la pelvis renal a través de una aguja introducida por vía percutánea bajo control ecográfico o fluoroscópico. Mientras que la vía anterógrada tiene la ventaja añadida de que permite descomprimir de inmediato la lesión obstructiva unilateral, muchos urólogos intentan la pielografía retrógrada al principio y recurren a la anterógrada sólo cuando las tentativas de sondaje retrógrado no dan resultado o cuando están contraindicadas la cistoscopia o la anestesia general.

La cistouretrografía miccional es útil para diagnosticar el reflujo vesicoureteral y las obstrucciones en el cuello vesical y uretral. Los enfermos con obstrucción en la vejiga o por debajo de ésta presentan trabéculas y divertículos en la pared vesical. Las imágenes posmiccionales muestran la orina residual. Si el estudio radiológico no aporta información adecuada para establecer el diagnóstico, a menudo la visualización endoscópica revela claramente las lesiones que afectan uretra, próstata, vejiga y orificios ureterales.

La tomografía computadorizada es útil para establecer el diagnóstico de causas específicas intraabdominales y retroperitoneales de obstrucción, pero resulta menos práctica como prueba inicial para establecer la presencia de obstrucción. La resonancia magnética también puede ser útil para identificar causas obstructivas específicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

La obstrucción urinaria complicada por infección requiere aliviar la obstrucción cuanto antes para prevenir el desarrollo de sepsis generalizada y lesión renal progresiva. Desde un punto de vista temporal, suele lograrse un drenaje satisfactorio mediante nefrostomía, ureterostomía o sondaje ureteral, uretral o suprapúbico. Al paciente con infección y obstrucción aguda de las vías urinarias hay que darle los antibióticos adecuados según la sensibilidad bacteriana *in vitro* y la capacidad del fármaco de concentrarse en el riñón y en la orina. El tratamiento puede ser necesario durante tres o cuatro semanas. Las infecciones crónicas o recurrentes en un riñón obstruido con funcionamiento intrínseco deficiente pueden obligar a realizar nefrectomía. Cuando no hay infección no suele ser necesario operar de inmediato, ni siquiera en presencia de obstrucción completa y anuria (debido a la disponibilidad de la diálisis), al menos hasta que se normalicen el equilibrio acidobásico, los líquidos, los electrólitos y la situación cardiovascular. Sin embargo, se debe confirmar el sitio de la obstrucción tan pronto como sea posible, en parte debido al riego de sepsis que obligue a una intervención urológica inmediata. A los pacientes con retención urinaria, infecciones recurrentes de las vías urinarias, dolor persistente o pérdida progresiva de la función renal se les recomienda un alivio programado de la obstrucción. Pocas veces se puede aliviar una obstrucción mecánica mediante métodos no quirúrgicos, como la radioterapia en el caso del linfoma retroperitoneal. Igualmente, se puede disminuir la obstrucción funcional secundaria a vejiga neurógena con la combinación de micciones frecuentes y fármacos colinérgicos. → ***En el capítulo 268 se aborda el tratamiento de la obstrucción secundaria a cálculos.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

Liberada la obstrucción, el pronóstico del funcionamiento renal depende fundamentalmente de si se ha producido una lesión renal irreversible. Cuando no se alivia la obstrucción, la evolución dependerá fundamentalmente de si aquélla es completa o incompleta, bilateral o unilateral, y de si hay también infección de la vía urinaria. La obstrucción completa acompañada de un proceso infeccioso puede provocar la destrucción total del riñón en días. Es posible el retorno parcial de la filtración glomerular después del alivio de la obstrucción completa de una a dos semanas de duración, pero cuando han transcurrido ocho semanas con este problema es poco probable la recuperación. En ausencia de pruebas definitivas de irreversibilidad, es preciso esforzarse al máximo para lograr la descompresión con la esperanza de restablecer el funcionamiento renal al menos parcialmente. La gammagrafía renal practicada después de un largo período de descompresión ayuda a predecir la reversibilidad de la disfunción renal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diuresis posobstructiva

La resolución de una obstrucción completa bilateral (no la unilateral) de la vía urinaria suele causar diuresis posobstructiva, que se caracteriza por una poliuria que puede ser masiva. La orina casi siempre es hipotónica y puede contener gran cantidad de cloruro sódico, potasio y magnesio. La natriuresis se debe, al menos en parte, a la eliminación de urea retenida (diuresis osmótica). Muy probablemente, el aumento de la presión intratubular contribuye al trastorno de la absorción neta de cloruro sódico, en especial en los segmentos terminales de la nefrona. Los factores natriuréticos distintos de la urea también pueden acumularse durante la uremia inducida por la obstrucción, y disminuyen la reabsorción de sal y agua cuando se restablece el flujo urinario. En la mayoría de los pacientes esta diuresis es fisiológica, y da lugar a la eliminación *apropiada* de los excesos de sal y agua retenidos durante el período de obstrucción. Cuando el volumen y la composición extracelulares vuelven a la normalidad, la diuresis suele disminuir espontáneamente. Por tanto, la reposición de las pérdidas urinarias tan sólo debe servir para impedir la hipovolemia, la hipotensión o los trastornos de las concentraciones de electrólitos en el suero. De manera ocasional, la expansión yatrógena del volumen extracelular secundaria a la administración de cantidades excesivas de líquidos intravenosos provoca o mantiene la diuresis observada en el período posobstructivo. Basta con reponer un máximo de dos tercios de las pérdidas diarias de volumen de orina para evitar esta complicación. La pérdida de agua sin electrólitos y de urea puede causar hipernatriemia. Para la reposición intravenosa apropiada es necesario vigilar los valores séricos y urinarios de sodio y la osmolalidad. Muchas veces se necesita la reposición con solución salina hipotónica, al 0.45%. En casos raros, sin embargo, el alivio de la obstrucción se sigue de pérdidas urinarias de sal y agua lo suficientemente importantes para provocar deshidratación intensa y colapso vascular. En estos pacientes, es probable que un defecto intrínseco de la reabsorción tubular explique la enorme diuresis. En dichos pacientes el tratamiento adecuado consiste en administrar soluciones que contengan sal por vía intravenosa para reponer los déficit de sodio y de volumen.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Gulmi FA et al: Pathophysiology of urinary tract obstruction, in PC Walsh et al (eds): *Campbell's Urology*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2002, pp 411–463

Klahr S: Urinary tract obstruction, in RW Schrier, CW Gottschalk (eds): *Diseases of the Kidney*, 7th ed. Boston, Little, Brown, 2001, pp 751–787

Wilson DR: Renal function during and following obstruction. Ann Rev Med 28:329, 1977 [PMID: 16559]

Zeidel ML, Pirtskhalaishvili G: Urinary tract obstruction, in BM Brenner (ed): *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1867–1894

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies