



MANUAL
DE NEFROLOGÍA
CLÍNICA

J. Botella García

M MASSON

Copyrighted material

MASSON, S.A.

Avda. Diagonal, 427 bis-429 - 08036 Barcelona
Teléfono (34) 93 241 88 00

MASSON, S.A.

120, Bd. Saint-Germain - 75280 Paris Cedex 06

MASSON S.P.A.

Via F.lli Bressan, 2 - 20126 Milano



Reservados todos los derechos.

No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito del editor.

© 2002 MASSON, S.A.

Avda. Diagonal, 427 bis-429 - Barcelona (España)

ISBN 84-458-1159-2

Depósito Legal: B. 6.614 - 2002

Composición y compaginación: Fotoletra, S.A. - Aragón, 208-210 - Barcelona (2002)

Impresión: Gràfiques 92 - Avda. Can Sucarrats, 91 - Rubí (Barcelona) (2002)

Printed in Spain

*A Bebel, mi mujer,
compañera del alma,
compañera*

Prefacio

Este libro está escrito por un nefrólogo para nefrólogos o nefrófilos, amantes del estudio de las enfermedades renales, pero también por un profesor pensando en los estudiantes de medicina. Creo que también podrá ser útil a otros médicos, especialmente a los de atención primaria y a los residentes en formación (sobre todo a los de la especialidad de Nefrología, pero también a los de otras especialidades médicas), y quisiera suponer que podrá ser útil para los docentes de los departamentos de Medicina para preparar sus lecciones.

Al escribir un libro es inevitable hacerse algunas preguntas. La primera sería: ¿es útil un nuevo libro? La respuesta será negativa o afirmativa según numerosos factores, uno de los cuales es si ya existen otros libros como el que se pretende escribir. En este caso, si no estoy equivocado, no existe en estos momentos ningún libro de Nefrología dirigido no sólo a los nefrólogos sino también a los no especialistas y, concretamente, a los estudiantes. Sin duda hay muy buenos libros de Nefrología para nefrólogos, tanto en castellano como en inglés, así como tratados de Medicina Interna que dedican bastante espacio a la Nefrología; sin embargo, estos temas se hallan incluidos en grandes volúmenes de casi 2.000 páginas, de las cuales sólo algunas son de interés para el nefrólogo. Por tanto, desde este punto de vista creo que no existe en este momento ningún libro de Nefrología de las características que éste pretende reunir.

La segunda pregunta se plantea cuando se observa la realidad cotidiana de las publicaciones médicas. En estos momentos, los libros de medicina son escritos por muchos autores, en general tantos como capítulos. Por tanto, ¿es lógico un libro de un solo

autor? La respuesta también depende de los objetivos y estructuras del libro. Un libro para especialistas, donde se cita la última publicación aparecida sobre todos y cada uno de los temas tratados, sólo puede ser escrito por muchos autores, pero un libro escrito exclusivamente por un profesor que lleva más de 25 años impartiendo la asignatura sin duda se adaptará mejor a los estudiantes y estudiosos de Nefrología a quienes va destinada esta obra. La autoría única tiene otras ventajas: no se duplican conceptos, no se omiten temas por falta de coordinación entre autores y, finalmente, ahora que la tecnología informática permite estar al día de todos los cambios ocurridos en una especialidad, es una necesidad ineludible su rápida reimpresión actualizada; para que estos cambios se difundan con rapidez y sean adecuadamente valorados, es preferible un único autor que muchos colaboradores, difíciles de coordinar.

Uno de los objetivos del presente libro es ser útil al clínico, tanto el nefrólogo como el internista o el médico de atención primaria. Por estas razones, al estructurar el libro he intentado ser claro y apoyarme en tablas-resumen que sinteticen los conceptos de los distintos capítulos y apartados. Los destinatarios de este libro también me han llevado a intentar aportar una visión amplia de lo que habitualmente se entiende por Nefrología Clínica, incluyendo temas como los trastornos hidroelectrolíticos y acidobásicos, la hipertensión arterial y el tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis y trasplante renal.

JULIO BOTELLA

This One



DYHE-PY4-YETQ

Material

Índice de capítulos

Parte I

CONCEPTOS BÁSICOS

Capítulo 1	
Introducción a la nefrología. Bases anatomofisiológicas	3
Funciones del riñón	3
Bases anatomofisiológicas	3
Función de las distintas partes de la nefrona	5
Circulación renal	6
Funciones hormonales	6
Funciones metabólicas	7
Semiología	8
Capítulo 2	
Exploración del enfermo renal	11
Confirmación de la existencia de afectación renal	11
Cuantificación de la actividad de la enfermedad renal	15
Cuantificación de la repercusión sobre la función renal	16
Cuantificación de la repercusión sobre el organismo	17
Diagnóstico «etiológico»	18
Capítulo 3	
Clasificación de las nefropatías. Síndromes clínicos	21
Introducción	21
Síndrome nefrótico	22
Síndrome nefrítico	24
Síndrome nefrítico y síndrome nefrítico simultáneos	24
Clasificación de las nefropatías	24

Capítulo 4	
Alteraciones del agua y del sodio. Equilibrio hidroelectrolítico	29
Medio interno	29
Espacios	29
Trastornos de los espacios del medio interno	32
Diagnóstico de los trastornos de la hidratación	36
Tratamiento de los trastornos del agua y el sodio	38
Capítulo 5	
Alteraciones del equilibrio ácido-base y del potasio	39
Definiciones	39
Equilibrio ácido-base en el hombre	40
Más definiciones: parámetros de laboratorio	44
Trastornos del potasio y del equilibrio ácido-base	45
Tratamiento de los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base	46

Parte II

GRANDES SÍNDROMES

Capítulo 6	
Fisiopatología de la insuficiencia renal crónica. Síndrome urémico	51
El riñón en la insuficiencia renal crónica	51
Síndrome urémico: el organismo en la insuficiencia renal crónica	53

Clasificación	144	Nefropatía diabética	199
Necrosis cortical	149	Riñón y ácido úrico	204
Necrosis papilar aguda	151	Riñón e hipercalcemia	206
		Riñón e hipopotasemia	208
Capítulo 17		Capítulo 22	
Nefropatías tubulointersticiales crónicas (NTIC)	153	Alteraciones renales secundarias a disproteinemias y enfermedades malignas	209
Definición	153	Disproteinemias	209
Clínica	153	Crioglobulinemia mixta esencial	213
Anatomía patológica	154	Riñón y neoplasias	214
Clasificación	154		
Capítulo 18		Capítulo 23	
Tubulopatías	163	Riñón, embarazo y parto. Normalidad y patología	219
Definición	163	Introducción	219
Trastornos tubulares simples	163	Cambios fisiológicos en el embarazo normal	219
Acidosis tubulares	169	Preeclampsia-eclampsia	220
Tubulopatías complejas	171	Síndromes asociados a preeclampsia	222
		Infección urinaria	224
		Enfermedad renal previa y embarazo	225
		Capítulo 24	
		Nefrolitiasis y nefrocalcinosis	229
		Nefrolitiasis	229
		Litotripsia extracorpórea mediante ondas de choque	236
		Nefrocalcinosis	237
		Capítulo 25	
		Enfermedades renales congénitas y hereditarias	239
		Definiciones	239
		Enfermedades congénitas	239
		Enfermedades hereditarias	242
		Parte V	
		TRATAMIENTOS SUSTITUTIVOS DE LA FUNCIÓN RENAL	
Capítulo 19		Capítulo 26	
Alteraciones renales secundarias a enfermedades vasculares y a coagulación intravascular	175	Diálisis	255
Introducción	175	Definiciones	255
Vasos pequeños	175	Principios fisicoquímicos	255
Vasculitis	180		
Grandes vasos	182		
Síndrome de coagulación intravascular diseminada	184		
Capítulo 20			
Alteraciones renales secundarias a enfermedades sistémicas, infecciosas y hepáticas	187		
Introducción	187		
Enfermedades sistémicas	187		
Enfermedades infecciosas	194		
Enfermedades hepáticas	195		
Capítulo 21			
Alteraciones renales secundarias a enfermedades metabólicas	199		
Introducción	199		

XII Índice de capítulos

Indicaciones y contraindicaciones	256	Indicaciones y contraindicaciones en los receptores	270
Hemodiálisis	257	Selección del donante, vivo o cadáver	271
Diálisis peritoneal	265	Medicación inmunosupresora	272
Elección de método: ¿hemodiálisis o diálisis peritoneal?	266	Aspectos elementales de la técnica quirúrgica	273
Capítulo 27		Complicaciones del trasplante renal	273
Trasplante renal	269	Resultados	276
Introducción	269	Trasplantes combinados	276
Bases inmunológicas	269	Problemas éticos	278
		Índice alfabético de materias	281

PARTE I

CONCEPTOS BÁSICOS

Introducción a la nefrología. Bases anatomofisiológicas

Funciones del riñón
Bases anatomofisiológicas
Función de las distintas partes de la nefrona
Glomérulo
Túbulo contorneado proximal
Asa de Henle
Mácula densa
Tubo contorneado distal
Tubo colector
Circulación renal
Funciones hormonales
Funciones metabólicas
Semiología
Historia clínica. Sospechar que se trata de un enfermo renal
Datos que inducen al diagnóstico de enfermedad renal
Lo que el paciente refiere y que, aparentemente, no está relacionado con el riñón.
Lo que el paciente no refiere, pero que el médico debe preguntar
Exploración física

FUNCIONES DEL RIÑÓN

El objetivo del riñón es mantener la homeostasia del **medio interno**. El medio interno fue definido por el fisiólogo francés Claude Bernard en contraposición al externo. En el medio externo se desarrolla la vida; de él se toman el agua, los alimentos, el oxígeno, etc. En el medio interno se realizan los procesos vitales; se trata de una solución salina que constituye el 60 % de nuestro peso corporal, que debe tener una osmolaridad, composición electrolítica y pH muy definidos, con márgenes estrechos de variabilidad; además, no debe contener elementos tóxicos, ni endógenos ni exógenos. El riñón mantiene el medio interno adecuado, tanto en composición como en volumen, gracias a tres grupos de funciones:

1. Depuración, mediante filtración glomerular y secreción tubular.
2. Regulación, mediante secreción y reabsorción tubular.
3. Funciones hormonales y metabólicas realizadas por el propio riñón (tabla 1-1).

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La unidad funcional del riñón es la **nefrona**. En cada riñón hay aproximadamente un millón de nefronas. Cada nefrona se divide en cuatro elementos: el glomérulo, el tubo proximal, el tubo distal y el colector (tabla 1-2). El **glomérulo** es un ovillo de capilares, formado por la división de la arteriola aferente, que posteriormente se vuelven a reunir formando la arteriola eferente. El ovillo glomerular está dentro de la cápsula de Bowman; el espacio libre situado dentro de la cápsula de Bowman, entre los capilares, se llama *espacio urinoso*. Las arteriolas aferente y eferente entran y salen del glomérulo una al

Tabla 1-1 Funciones del riñón

◆ Depuración
Filtrado glomerular
Secreción tubular
◆ Regulación
Reabsorción tubular
Secreción tubular
◆ Funciones hormonales y metabólicas

Tabla 1-2 Partes de la nefrona

- ❖ Arteriolas aferente y eferente
- ❖ Glomérulo
- ❖ Tubo proximal
 - Tubo contorneado
 - Asa de Henle descendente
- ❖ Aparato yuxtaglomerular
 - Mácula densa
 - Fibras musculares, arteriolas aferente y eferente
- ❖ Tubo distal
 - Asa de Henle ascendente
 - Tubo contorneado
- ❖ Tubo colector

lado de la otra, formando un ángulo, en el llamado *polo vascular del glomérulo*; generalmente, en el lado opuesto está el polo tubular, donde comienza el tubo renal proximal. El **tubo renal proximal** se subdivide en dos partes: el tubo contorneado proximal, de gran actividad bioquímica, que discurre en su totalidad por la corteza renal, y el **asa de Henle**, con forma de horquilla para el pelo, que desciende en línea recta desde la corteza casi hasta la papila, donde describe una inflexión y asciende. En este punto se considera que comienza el **tubo distal**, el cual asciende en línea recta hasta la corteza, llegando a un punto entre las arteriolas aferente y eferente del mismo glomérulo que origina el tubo; la parte descendente del asa de Henle tiene las paredes delgadas y no presenta casi actividad bioquímica; la parte ascendente es gruesa, con gran actividad. En este punto final del asa de Henle, entre las arteriolas, el tubo distal adopta una forma muy característica, la **mácula densa**, llamada así porque los núcleos de las células tubulares son muy evidentes y dan una imagen de gran densidad; después, continúa por el tubo contorneado distal; todo él discurre por la corteza para dirigirse finalmente a la médula renal y transformarse en el tubo colector. Varios tubos colectores se van uniendo hasta terminar en la papila renal y drenar la orina en los cálices. También debe considerarse el **aparato yuxtaglomerular**, que está formado por el conjunto de arteriola aferente y eferente y la mácula densa, ya que es un punto clave donde, seguramente, se regula el balance glomerulotubular (fig. 1-1).

También debe recordarse la circulación renal. La sangre llega al riñón por la arteria renal, que nace de la aorta y se subdivide después en las arterias interlobares, arqueadas e interlobulillares; de ésta

emerge la arteriola aferente que, tal como hemos dicho, forma el ovillo capilar glomerular. Estos capilares se reúnen en la arteriola eferente, que continúa alrededor de los tubos contorneados formando la red peritubular (tabla 1-3).

Desde el punto de vista macroscópico, el riñón puede dividirse en dos grandes áreas: la **corteza renal** y la **médula renal**. La corteza contiene los glomérulos, los tubos contorneados proximales y distales, y las arterias interlobulillares y peritubulares. La médula contiene las asas de Henle, los tubos colectores y los *vasa recta*. La corteza tiene toda ella una osmolaridad semejante a la de la sangre, unos 280 mOs/l; en cambio, la médula presenta una osmolaridad que se incrementa progresivamente,

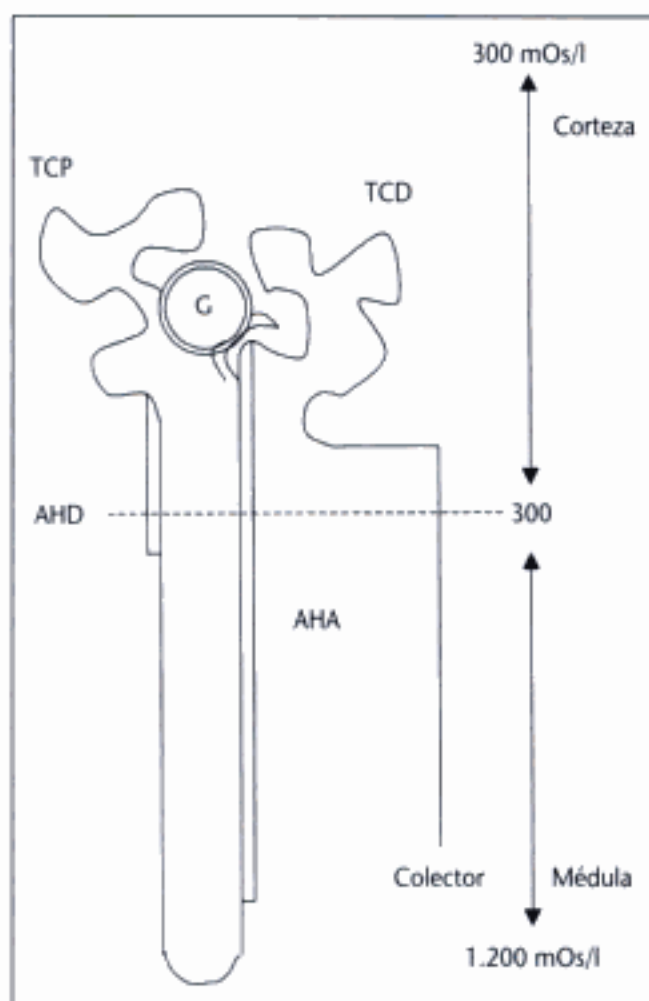


Fig. 1-1 Esquema de la nefrona. Se observa el glomérulo, los túbulos proximal y distal, con sus partes respectivas de tubos contorneados y asa de Henle, y finalmente el tubo colector. Estas estructuras se encuentran en la corteza o en la médula renal. La osmolaridad es constante en la corteza y paulatinamente mayor en la médula. AHA, asa de Henle ascendente; AHD, asa de Henle descendente; G, glomérulo; TCD, tubo contorneado distal; TCP, tubo contorneado proximal.

Tabla 1-3 Circulación renal

- ◆ Aorta
- ◆ Arteria renal
- ◆ Arterias interlobares
- ◆ Arterias arqueadas
- ◆ Arterias interlobulillares
- ◆ Arteriolas aferentes
- ◆ Capilares glomerulares
- ◆ Arteriolas eferentes
- ◆ Arteriolas peritubulares

desde su unión con la corteza hasta la papila, pasando de los 280 mOs/l de la corteza a los 1.200 de la papila.

FUNCIÓN DE LAS DISTINTAS PARTES DE LA NEFRONA

Glomérulo

La función del glomérulo es crear la orina primitiva, sobre la cual actuarán las distintas partes del túbulo para obtener la orina final, cuya composición debe ser la adecuada para mantener la homeostasia del medio interno. La orina primitiva se crea en el glomérulo por ultrafiltración de la sangre a su paso por el capilar glomerular; recordando la estructura del glomérulo, vemos que éste está formado por capilares flotando en el espacio urinoso. El movimiento del agua y los solventes en estos capilares, como en los de todo el cuerpo, sigue las leyes de Starling. La fuerza que favorece la ultrafiltración desde la sangre hacia el espacio urinoso es la presión arterial en el capilar. Otras fuerzas se oponen: la presión oncótica de la sangre, en general consecuencia de la concentración de albúmina, y la presión dentro de la cápsula de Bowman o espacio urinoso. La ultrafiltración se produce mientras la tensión arterial es superior a 60 mm Hg. Cuando la tensión disminuye por debajo de este nivel, cesa el ultrafiltrado y, por tanto, la producción de orina.

Se considera que el volumen de orina producido por minuto es de unos 100 ml/min. Por tanto, al día se producen unos 150 l de orina primitiva. Como es natural, el organismo no podría eliminar ese volumen, muy superior al peso corporal de una persona; además, esta orina primitiva contiene unos 100 mg/dl de glucosa, que serían unos 150 g al día; asimismo, igualmente al día se filtraría más de 1 kg de sal (cloruro sódico). Para evitar la pérdida de estos

elementos imprescindibles para la vida y para ajustar su eliminación con gran exactitud a las necesidades diarias del organismo, deben actuar los túbulos renales.

Túbulo contorneado proximal

El tubo contorneado proximal desempeña una misión vital, pero en cierto modo relativamente grosera: reabsorbe entre el 50 y el 100 % de algunas sustancias filtradas, entre ellas, el 100 % de la glucosa y, más o menos, el 50 % del agua y las sales. Un aspecto interesante que debe considerarse es que la reabsorción de estas sustancias se realiza mediante mecanismos con y sin gasto de energía o, lo que es lo mismo, unas veces contra gradiente y otras a favor de gradiente. Así, por ejemplo, la reabsorción del agua y el cloruro sódico comienza por la reabsorción del sodio (para algunos autores del cloro) en contra de gradiente, gastando energía, pero, una vez que el sodio está fuera de la luz tubular, se crea un desequilibrio iónico que atrae el cloro hacia el sodio. Al hallarse el cloruro sódico fuera de la luz tubular, se crea un gradiente osmolar que atrae el agua del lugar de menor osmolaridad (la orina tubular) hacia el de mayor osmolaridad (fuera de la luz tubular). Por tanto, estos dos últimos transportes se realizan a favor de gradiente, sin gasto de energía.

Otras sustancias, como la glucosa, necesitan un transportador pero, si ese transportador está limitado en su disponibilidad, el transporte tiene un límite o transporte tubular máximo (Tm). Por ello en la hiperglucemia no aparece glucosa en la orina hasta que no se ha sobrepasado un límite, en general por encima de los 180 mg/dl, momento en el cual se empieza a saturar el transportador.

Asa de Henle

La función de la asa de Henle es crear la estratificación osmolar de la médula renal que, recordemos, es de 280 mOs/l en el lado de la corteza y de 1.200 en las papilas renales. Esta estratificación sirve para la reabsorción del agua. En la rama ascendente del asa de Henle, la parte gruesa es gruesa precisamente porque tiene actividad metabólica, que consiste en transportar cloruro sódico desde la orina de la luz tubular al intersticio medular, aumentando su osmolaridad; esto determina que el agua de la orina de la rama descendente del asa de Henle, que es delgada y ofrece poca resistencia, pase al intersticio sin gasto de energía, ya que lo hace a favor de gradiente.

De esta forma se puede llegar a lograr una orina con una osmolaridad muy cercana a los 1.200 mOs/l.

Mácula densa

Sus células reconocen el volumen y composición de la orina que sale del asa de Henle y transmiten esta información al glomérulo para que éste modifique el volumen de orina producido.

Tubo contorneado distal

A éste llega una orina muy reducida en volumen y muy modificada en composición, pero es necesario ajustar de manera muy exacta la pérdida de estos elementos, fundamentalmente agua, sales e hidrógeno. Esto se realiza por mecanismos muy complejos de retroalimentación. Así, por ejemplo, si la mácula densa, o más concretamente el aparato yuxtglomerular, detecta que falta sodio en el organismo, produce una mayor cantidad de renina. Esto da lugar a la liberación de angiotensina, la cual a su vez estimula la producción de aldosterona por la corteza suprarrenal, siendo la aldosterona la que da el orden de reabsorber sodio al tubo distal. Este sodio, a su vez, será intercambiado por potasio.

Tubo colector

El tubo colector tiene la misión de ajustar la eliminación de agua o volumen urinario, sin gasto de energía, a favor de gradiente osmolar. Como hemos señalado, la osmolaridad medular aumenta desde 280 mOs/l en la corteza hasta 1.200 mOs/l en la papila. El tubo colector atraviesa la médula, de manera que la osmolaridad de la orina al comienzo del mismo, es decir, a la altura de la corteza, nunca es superior a 280 mOs/l. Esto determina que, durante el resto del recorrido y según profundiza en la médula, exista un gradiente muy importante entre la orina del colector y la médula. La pared del tubo, que es muy fina, es sensible a la hormona antidiurética (ADH), de tal forma que ésta permeabiliza la pared al agua y permite que pase del lugar de menor presión osmótica (la luz del colector) a la médula. De esta forma se reduce el volumen de orina y se incrementa la osmolaridad, que puede llegar hasta cerca de los 1.200 mOs/l.

Debe recordarse que la ADH se produce en el hipotálamo y se almacena en la hipófisis. Si en el organismo falta agua, aumenta la concentración de solutos y, por tanto, la osmolaridad de la sangre. La hipófisis reconoce este hecho y libera ADH, que llega

al riñón, al colector, y lo permeabiliza; de ese modo el riñón ahorra agua y se restablecen la hidratación y la osmolaridad del medio interno.

CIRCULACIÓN RENAL

La circulación del riñón es muy peculiar y tiene un sistema de autorregulación por el cual el volumen de sangre que irriga los riñones, su presión de perfusión y, en consecuencia, la presión de filtración y el filtrado glomerular son bastante independientes de la presión sistémica. Como hemos dicho anteriormente, el punto clave de la circulación renal es el capilar glomerular; pero debemos recordar que el glomérulo y el capilar glomerular comienzan en la arteriola aferente y terminan en la eferente. Cada una de estas arteriolas puede disminuir o aumentar su luz vascular dependiendo de la contracción o relajación de su musculatura. Si aumenta el volumen de sangre o la presión arterial, aumentaría el flujo sanguíneo y el filtrado glomerular. Para evitarlo, se contraen las arteriolas aferentes, con lo cual disminuyen tanto el flujo sanguíneo como la presión capilar en el glomérulo. Por el contrario, si disminuyen el volumen sanguíneo o la presión de perfusión, se dilata la arteriola aferente y se contrae la eferente, y, de esta manera, se mantiene el flujo y la presión adecuados para obtener un filtrado apropiado (fig. 1-2).

FUNCIONES HORMONALES

Como ya hemos indicado al principio, la función del riñón es mantener la homeostasia del medio interno, para lo cual, además de depurarlo y regularlo, debe contribuir a su oxigenación y al mantenimiento de la presión de perfusión de la sangre que lo irriga. Así, el riñón, mediante la producción de hormonas (tabla 1-4), desempeña un papel muy importante en la regulación de la tensión arterial, para lo cual dispone de un sistema presor y un sistema dilatador. El sistema presor está constituido por la *renina-angiotensina-aldosterona*. La renina se produce en el aparato yuxtglomerular, actúa sobre un sustrato, el

Tabla 1-4 Hormonas y metabolismo

- ◆ Renina-angiotensina-aldosterona
- ◆ Prostaglandinas
- ◆ Eritropoyetina
- ◆ 1,25-dihidroxi-Vit.D₃ y 24,25-dihidroxi-Vit.D₃
- ◆ Catabolismo de la insulina

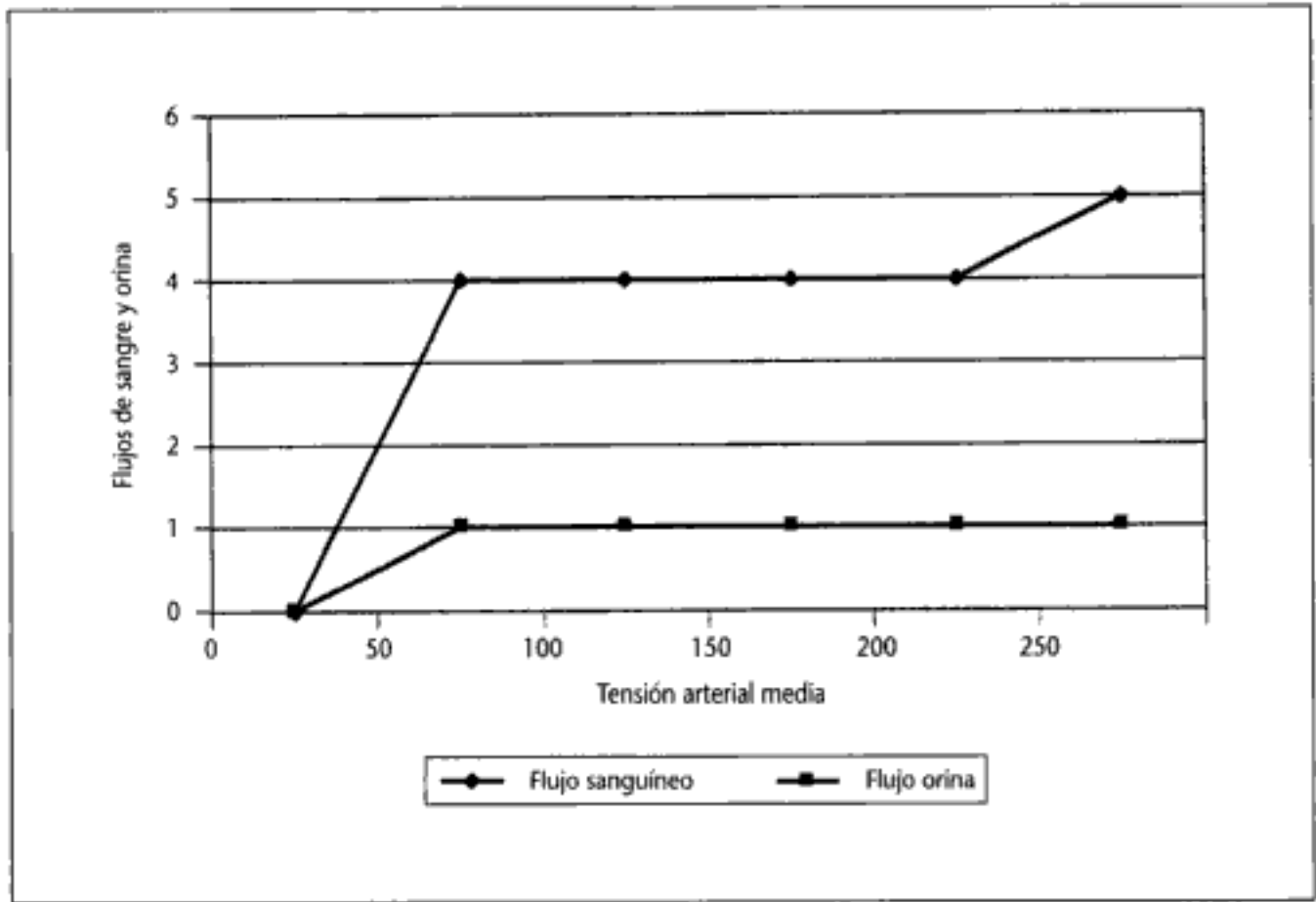


Fig. 1-2 Autorregulación renal. Aunque la tensión arterial media varíe entre 50 y 200, los flujos sanguíneos y de orina se mantienen constantes, sin modificaciones.

angiotensinógeno, y produce un decapeptido, la angiotensina I, que posteriormente la enzima de conversión de la angiotensina convierte en un octapéptido denominado *angiotensina II*. La angiotensina II es el elemento activo que, por un lado, produce vasoconstricción y, consecuentemente, aumento de las resistencias periféricas y de la tensión arterial, y, por otro lado, estimula la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal lo cual provoca la reabsorción del sodio en el tubo distal y el aumento del volumen sanguíneo.

Las *prostaglandinas* se producen en la médula renal y tienen dos funciones opuestas al sistema descrito en el párrafo anterior: por un lado son vasodilatadoras y por otro diuréticas.

La *eritropoyetina*, también producida en la médula renal, tiene la función de asegurar que la cantidad de oxígeno en los tejidos sea correcta. El riñón es sensible a la tensión de oxígeno en la sangre que lo perfunde; si ésta disminuye, se produce eritropoyetina, la cual estimula la producción de he-

matíes en la médula ósea, aumentando así los vectores de oxígeno.

FUNCIONES METABÓLICAS

Dentro de la homeostasia del medio interno existen otros problemas, como la concentración de calcio y fósforo en la sangre, o la concentración de glucosa, en los que también interviene el riñón.

La vitamina D es ingerida con los alimentos o se produce en nuestro organismo como consecuencia de la acción de la luz solar. Sin embargo, esta vitamina es inactiva; para la obtención de la forma activa, debe pasar por el hígado, donde se convierte en 25-OH-Vit.D₃, también inactiva hasta que no es hidroxilada por segunda vez en el riñón, dando lugar a dos productos: la 1,25-dihidroxi-Vit.D₃ y la 24,25-dihidroxi-Vit.D₃. El primer elemento, la 1-25, estimula la reabsorción de calcio en el intestino, aumenta la calcemia y consigue un balance positivo de calcio.

El riñón interviene asimismo en el catabolismo de la insulina, de manera que, cuando se produce in-

Tabla 1-5 Semiología: niveles

- ❖ Sospecha de enfermedad renal
- ❖ Confirmación de la enfermedad renal
- ❖ Cuantificar la actividad de la enfermedad renal
- ❖ Cuantificar la función renal
- ❖ Repercusión sobre el organismo
- ❖ Etiología o diagnóstico de la enfermedad

suficiencia renal, disminuye la destrucción de insulina y el paciente puede presentar hiperinsulinemia, o bien, si es diabético, pueden disminuir sus necesidades de insulina.

SEMIOLÓGÍA

La semiología es el estudio de los datos, síntomas y signos que presenta un paciente y que nos pueden ayudar en el diagnóstico. Si consideramos de manera global todos los datos que podemos obtener de un paciente, desde la historia clínica hasta la biopsia, pasando por los análisis y las exploraciones radiológicas, todos ellos se podrían agrupar en los siguientes apartados (tabla 1-5): *a)* los que nos ayudan a *sospechar que se trata de un paciente renal*; *b)* los que nos *confirman dicha sospecha*; *c)* los que *cuantifican la actividad de la enfermedad renal*; *d)* los que *cuantifican la repercusión sobre la función renal*; *e)* los que *cuantifican la repercusión sobre el organismo de la alteración renal*, y *f)* los que intentan un *diagnóstico etiológico o nosológico*.

Cuando se comienza el estudio de un enfermo con una posible patología renal, para llegar a un diagnóstico lo más exacto posible, debe seguirse el orden señalado en el párrafo anterior. El diagnóstico no sólo debe ser etiológico sino también de situación, lo que nos permitirá la instauración de un plan terapéutico lo más eficaz posible para el paciente.

Historia clínica. Sospechar que se trata de un enfermo renal

Cuando un paciente acude por primera vez al médico, no se sabe qué tipo de patología tiene: se desconoce qué órgano o sistema es el afectado. La encuesta diagnóstica debe comenzar, por tanto, por la **historia clínica** y la **exploración física**. Podría considerarse que el interrogatorio encaminado al diagnóstico tiene tres partes:

1. Lo que el paciente refiere y que nos hace sospechar que se trata de un paciente renal.

2. Lo que el paciente refiere y que, aparentemente, no está relacionado con el riñón.
3. Lo que el paciente no refiere pero el médico debe preguntar.

DATOS QUE INDUCEN AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD RENAL

Los cambios en el aspecto de la orina son uno de los síntomas que más preocupan al paciente y que más frecuentemente le llevan a consultar al médico, fundamentalmente si presenta hematuria. La hematuria suele ser descrita como coñac o bebidas de cola. Recordemos que el aspecto de la orina normal es de color amarillo más o menos intenso, transparente, sin nada flotando o enturbiándola y sin sedimento. Cuando el paciente refiere claramente hematuria, debemos intentar diferenciar la hematuria urológica de la nefrológica, es decir, la hematuria procedente de las vías de la hematuria procedente del parénquima renal. Si en la orina aparecen coágulos o si la hematuria no es constante, es decir, si se observa en una micción y no en la siguiente, podemos decir que se trata de una hematuria urológica. La explicación es sencilla: la hematuria urológica procede habitualmente de la rotura de un vaso, más o menos grande, aunque en general pequeño, de las vías, pero el volumen de sangre es lo suficientemente grande para producir coágulos. Si la hematuria procede de un vaso, éste se puede abrir y cerrar intermitentemente, lo que determina que la hematuria aparezca y desaparezca. Por otro lado, la hematuria debida a una enfermedad nefrológica es consecuencia de la inflamación del parénquima, de la lesión de pequeñas nefronas y, por tanto, no aparece y desaparece, sino que dura varios días. En este tipo de hematuria tampoco pueden formarse coágulos, ya que la sangre procedente de miles de nefronas se mezcla inmediatamente con la orina y no da lugar a coágulos.

No se debe confundir la hematuria con la orina rojiza característica de algunas situaciones en las que aparecen otros pigmentos. De estas situaciones las más frecuentes son las siguientes: ingesta de algunos medicamentos o alimentos, como la remolacha; existencia de ictericia y coluria, que da un color amarillento rojizo a la orina, o existencia de una porfiria, dado que las porfirinas también dan un color rojizo a la orina.

Otro dato que suele alertar a los pacientes es la turbidez de la orina. En estos casos, la orina suele

describirse como blanco-amarillenta, turbia y frecuentemente con filamentos o puntos flotantes. En general, esto indica una infección urinaria; los puntos pueden ser conglomerados de leucocitos, y los filamentos moco secretado por el urotelio. La primera micción de la mañana, si es alcalina, puede ser turbia por el depósito de fosfatos.

El ritmo de la orina, o de las micciones, también suele advertir a los pacientes de un problema renal. Normalmente, las personas orinan al acostarse, al levantarse y unas 3-5 veces más y, en cualquier caso, se puede estar sin orinar el tiempo normal de una sesión de cine, una clase o una conferencia. Si se orina con más frecuencia, debemos sospechar: *a)* un problema urológico de la vejiga (ya sea infección, tumor o litiasis), *b)* poliuria o aumento del volumen urinario a lo largo del día, en general a consecuencia de una insuficiencia renal larvada, aunque, a veces, debida a otras causas (hipófisis, etc.).

Convendría recordar en este punto la denominación de los distintos ritmos de diuresis: *anuria*, ausencia de orina; *oligo-anuria*, disminución intensa de la cantidad de orina (menos de 400 ml/día); *poliuria*, aumento del volumen de orina; *polaquiguria*, aumento de la frecuencia de las micciones; *nicturia*, necesidad de orinar durante la noche; *enuresis*, pérdida involuntaria de orina durante el sueño; *disuria*, dolor al orinar, y *urgencia*, necesidad de orinar inmediatamente después de notar que se debe realizar una micción.

El dolor renal también orienta al paciente y al médico hacia la existencia de una enfermedad renal. Existen dos tipos de dolores renales: el cólico renal y la lumbalgia. El *cólico renal* es un dolor fuerte, intenso, de víscera hueca, que aumenta y disminuye de intensidad, y que obliga al paciente a moverse continuamente, sin que pueda permacer tranquilo en la cama. Generalmente, el cólico renal sigue el trayecto de la vía renal; puede empezar en el riñón, en la zona lumbar, y descender a continuación por el trayecto ureteral hasta el hipogastrio, pudiendo incluso llegar al testículo o la raíz del muslo. Es uno de los dolores más intensos que se pueden observar en medicina. En general es causado por un problema urológico. La *lumbalgia* es un dolor en la zona renal, uni o bilateral, que la mayor parte de las veces no es producido por un problema renal sino reumatológico o de columna. Suele deberse a problemas diversos, como hidronefrosis, riñones poliquísticos, nefropatía aguda (necrosis tubular, glomerulonefritis aguda) etc.

Existe un tipo de dolor renal distinto a los dos que hemos descrito; se trata de un dolor sobre el punto ureteral alto, en el cuadrante superior del abdomen, y suele deberse a un problema de pelvis real.

LO QUE EL PACIENTE REFIERE Y QUE, APARENTEMENTE, NO ESTÁ RELACIONADO CON EL RIÑÓN

La enfermedad renal repercute en el resto del organismo, fundamentalmente como consecuencia de la uremia, pero también de otras alteraciones, como la hipertensión arterial y su repercusión sobre el aparato cardiovascular, o los edemas del síndrome nefrótico. Por consiguiente, el paciente refiere síntomas y molestias que, inicialmente, pueden parecer más el reflejo de una enfermedad digestiva o cardiológica que renal.

Dentro de la sintomatología producida por la uremia, el aparato digestivo es el afectado con más frecuencia, apareciendo náuseas y vómitos, especialmente por la mañana, al desayunar. Si las náuseas son muy frecuentes, se resiente la nutrición y el paciente pierde peso. Dado que, simultáneamente, suele producirse anemia debido a la insuficiencia renal, el cuadro clínico del paciente se asemeja al de una enfermedad maligna del estómago. Desde el punto de vista cardiovascular, el paciente que sufre insuficiencia renal puede presentar síntomas propios de la insuficiencia cardíaca (disnea, edemas) o de encefalopatía hipertensiva (cefaleas y disminución de la visión). Además, puede presentar otros síntomas de carácter general, como prurito generalizado, calambres, astenia, insomnio, etc.

LO QUE EL PACIENTE NO REFIERE, PERO QUE EL MÉDICO DEBE PREGUNTAR

El paciente renal puede omitir una serie de síntomas muy importantes y que nos pueden orientar mucho, pero que él no ha percibido o que valora como normales o incluso buenos. Por ejemplo, no es raro que los pacientes consideren que orinar mucho y con orina clara es síntoma de buena función renal, cuando, por el contrario, esto indica poliuria y falta de concentración de la orina, dos de las características de un riñón con insuficiencia renal. Por esta razón, siempre debe preguntarse por el volumen de orina, dato que muchas veces el paciente desconoce, en cuyo caso preguntaremos por la existencia de nicturia. También debe preguntarse si la orina es clara de forma permanente o si, por el contrario, y como sería normal, es unas veces clara y otras amarillo fuerte.

Exploración física

Como en cualquier otro paciente, en el paciente renal la exploración física debe ser completa. En este capítulo insistiremos en lo que es propio de un enfermo renal. Cuando el paciente entra en la consulta, debemos observar si camina bien o si tiene algún problema al hacerlo, ya que esto puede indicar una enfermedad reumatológica que afecte al riñón o una osteodistrofia secundaria a la insuficiencia renal. Debemos fijarnos en el color de la piel, dado que la insuficiencia renal da un color pálido-pajizo o pálido-terroso, que es la mezcla de la palidez producida por la anemia y el color producido por los cromógenos. Los cromógenos son pigmentos que normalmente se eliminan por orina y que, al ser retenidos en el organismo, se depositan en la piel, dándole un color característico. Debemos fijarnos también en el grado de nutrición, ya que, como hemos comentado, la uremia conduce a la desnutrición. La palpación de los riñones se hace de forma bimanual, poniendo una mano en la fosa lumbar y otra en el abdomen, e intentando atrapar el riñón entre ambas manos. En un adulto normal, no se palpan los riñones; en un adolescente o en una persona muy delgada, sí pueden llegar a palparse pero, en general, la palpación de un riñón es síntoma de que está aumentado de tamaño. Los riñones poliquísticos se palpan habitualmente con mucha facilidad, pero a veces estos riñones son tan grandes (pueden extenderse desde el diafragma hasta la pelvis ósea) y los quistes resaltan tanto, que se pueden tomar por una gran tumoración abdomi-

nal o la siembra peritoneal de un tumor. Los síntomas cardiovasculares consisten en alteraciones del fondo de ojo, posible auscultación de roce pericárdico o edema de pulmón y, no infrecuentemente, aparición de edemas por insuficiencia cardíaca. En este sentido, debemos distinguir los edemas renales de los cardíacos o los hepáticos, lo cual resulta en general muy sencillo, ya que los renales incluyen, prácticamente siempre, el edema de párpados, fundamentalmente del párpado superior. En pacientes hipertensos, no debe olvidarse intentar la auscultación de un soplo abdominal en la línea media, síntoma de estenosis vasculorrenal, y comprobar que estén presentes los pulsos periféricos en las piernas.

Bibliografía recomendada

- Arévalo M. El riñón normal. Embriología. Anatomía e Histología. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana, 1998.
- Briggs JP, Kriz W, Schnermann JB. Estudio de la función y estructura renales. En: Greenberg A., ed. Tratado de las enfermedades renales, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Kritz W, Elgar M. Renal anatomy. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby, 2000.
- López Novoa JM, Tejedor A, Lamas S. Conceptos básicos de fisiología renal. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana, 1998.
- Tisher CG, Madsen KM. Anatomy of the kidney. En: Brenner & Rector, eds. The kidney, 5.ª ed. Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
- Urwin RJ, Capasso G. Renal physiology. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby, 2000.

Exploración del enfermo renal

Confirmación de la existencia de afectación renal
 Análisis elemental de orina
 Densidad
 pH urinario
 Proteinuria/albuminuria
 Sedimento
 Cuantificación de la actividad de la enfermedad renal
 Cuantificación de la repercusión sobre la función renal
 Cuantificación de la repercusión sobre el organismo
 Diagnóstico «etiológico»

CONFIRMACIÓN DE LA EXISTENCIA DE AFECTACIÓN RENAL

La historia clínica y la exploración física nos llevan a la sospecha fundada de la existencia de patología renal, pero ésta debe ser confirmada; para ello disponemos de un elemento fundamental, el **análisis elemental de orina** (tabla 2-1).

Análisis elemental de orina

Este análisis, que a veces puede proporcionar datos tan importantes como una biopsia renal, está siendo cada vez más descuidado y mecanizado. La orina de los pacientes ha dejado de ser examinada personalmente, por lo que se trata en la actualidad de una exploración infravalorada. Un análisis elemental de orina bien realizado y bien interpretado es la base que nos lleva finalmente al diagnóstico y tratamiento de nuestros pacientes. Resulta excepcional que exista patología renal sin que se manifieste de una forma u otra en el análisis elemental de orina. Sólo unos riñones poliquísticos en los primeros años de la vida o una obstrucción incompleta al comienzo

de esta patología cursan con una orina normal; todas las demás enfermedades renales muestran alguna alteración en el análisis elemental de orina.

Un buen análisis de orina comienza por una buena recogida de la muestra. La orina recogida debe ser la de la primera micción de la mañana; debe llevarse al laboratorio y analizarse lo más rápidamente posible. Debe ser la orina de la mañana por las siguientes razones: *a)* la densidad debe ser interpretada en una situación de ligera deshidratación, lo cual se consigue si durante las 7-8 h de sueño no se ha bebido nada; *b)* el pH puede alterarse por la ingesta de alimentos o medicamentos alcalinos; el ayuno del sueño evita este factor de error; *c)* la proteinuria aumenta con el ejercicio; por tanto, el reposo del sueño garantiza la eliminación de esta variable, y *d)* la hematuria también aumenta con el ejercicio. Finalmente, debe ser analizada lo más rápidamente posible, ya que el transcurso del tiempo puede hacer variar el pH y lisar los elementos formes que se estudian en el sedimento.

DENSIDAD

En la orina, lo auténticamente fisiopatológico sería medir la osmolaridad en lugar de la densidad urinaria, ya que el riñón trabaja sobre este primer parámetro. Sin embargo, la osmolaridad es difícil de medir, mientras que la densidad es un dato muy fácil de obtener. La densidad es la proporción entre el volumen y el peso de un líquido; por lo tanto, tiene

Tabla 2-1 Análisis elemental de orina

- ◆ Densidad
- ◆ pH urinario
- ◆ Proteinuria/albuminuria
- ◆ Sedimento

una gran relación con la osmolaridad, que depende directamente de la cantidad y el tipo de moléculas disueltas en el agua.

Como se explicó en el capítulo 1, el riñón es el órgano encargado de mantener la hidratación adecuada del organismo. Para ello debe regular la cantidad de agua que existe en el organismo, lo cual se realiza ajustando el volumen de orina a las necesidades diarias. En consecuencia, la densidad y osmolaridad de la orina deben variar continuamente: si la persona bebe muy poco o pierde mucha agua corporal por un exceso de calor ambiental, debe ahorrar agua, por lo que la diuresis será muy escasa y la densidad muy elevada; si, por el contrario, la persona ha bebido mucho, la orina será abundante y diluida. Así pues, la densidad urinaria oscila entre 1.002 y 1.032. En un análisis elemental de orina de la primera micción de la mañana, la densidad debe ser superior a 1.018; una densidad inferior a esta cifra nos permitirá sospechar un trastorno en los mecanismos de concentración. No obstante, antes de emitir este juicio debe comprobarse el resultado, insistiendo para que el paciente beba muy poco líquido durante la cena (sopas incluidas) y no beba nada durante la noche. Una densidad persistentemente baja, inferior a 1.008, debe hacer pensar en diabetes insípida, bien renal bien endocrina. Una densidad entre 1.008 y 1.012 se califica de isostenuria o densidad fija; la densidad de la sangre es de 1.010, por lo que una densidad semejante en la orina representa la incapacidad para concentrar y diluir, lo cual se observa en las nefropatías crónicas que han desestructurado la médula renal. Por último, una densidad por encima de 1.030 debe hacer sospechar la presencia de un artefacto, ya sea glucosuria o proteinuria intensas, contrastes yodados administrados pocas horas antes de la recogida de la orina, o restos de suciedad en el recipiente donde se ha recogido la orina.

PH URINARIO

En el organismo siempre se producen radicales ácidos, bien por el catabolismo proteico, bien por la ingesta de los alimentos. Por esta razón, la orina debe eliminar diariamente unos 80 mmol de hidrógeno, por lo que la orina debe tener un pH ácido, claramente inferior a 7,0 y, en general, inferior a 6,0. Ante un pH superior a esta cifra debemos comprobar primero que no se hayan producido algunas de los siguientes errores posibles: a) existe una infección uri-

naria que facilita la producción de amoníaco desde la urea de la orina; b) el análisis de orina se ha retrasado y la orina se ha almacenado a temperatura ambiente elevada o en un recipiente no estéril, de manera que las bacterias han generado el mismo efecto que se acaba de señalar, es decir, la producción de amoníaco a partir de la urea, y c) la persona ingiere habitualmente sustancias alcalinas. Una vez eliminadas estas causas de error, debe pensarse en la existencia de una importante lesión de los tubos, fundamentalmente los distales, donde se produce la mayor eliminación de hidrógeno.

PROTEINURIA/ALBUMINURIA

Estas dos palabras se suelen usar indistintamente para indicar la presencia de proteínas en la orina. Cronológicamente, el término albuminuria fue el primero en usarse para describir la existencia de proteínas en la orina en el caso de los síndromes nefróticos infantiles; se trataba, en consecuencia, de un término adecuado, ya que en esta situación casi el 100 % de las proteínas son albúmina. Sin embargo, en el resto de las nefropatías lo que llamamos *albuminuria* es la mezcla de distintas proteínas plasmáticas. En la orina primitiva, es decir, en el ultrafiltrado de la sangre que se forma en el glomérulo, existe siempre una cierta cantidad de proteínas plasmáticas, que son, no obstante, reabsorbidas a lo largo del túbulo, por lo que, en la orina final normal, no deben encontrarse proteínas. Su aparición en un análisis elemental de orina debe hacer sospechar algún problema nefrológico.

En la actualidad, el método más habitual de detectar la existencia de proteínas en la sangre es el llamado de «tiritas»; se trata de unas tiritas impregnadas de azul de tetrabromofenol que cambian de color ante la presencia de albúmina. Es un procedimiento muy sensible, que detecta hasta concentraciones de 10 mg/dl, pero que tiene el inconveniente de no detectar las paraproteínas. Concretamente, no detecta las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas y, por tanto, no resulta de utilidad para el diagnóstico de estas enfermedades. Más exactos pero más complejos son los métodos de turbidimetría, que detectan todo tipo de proteínas; éstos son imprescindibles para cuantificar exactamente la cantidad de proteínas en la orina.

Frente a una proteinuria, la primera pregunta que debemos hacernos es si se trata de la expresión de una patología renal o sólo de la manifestación tran-

Tabla 2-2 Tipos de proteinuria

- ◆ Ortostática
- ◆ Febril
- ◆ Glomerular
 - Selectiva
 - No selectiva
- ◆ Tubular
- ◆ Hiperproducción o Bence-Jones

sitoria de una situación fisiológica (tabla 2-2). En esta última categoría estarían la proteinuria ortostática, la del ejercicio y la febril. Efectivamente, cuando se tiene fiebre o después de la práctica de ejercicio, aparece albúmina en orina, generalmente en una cantidad pequeña, siempre inferior a 1 g/l. Esta proteinuria desaparece con el reposo o al ceder la fiebre. La proteinuria ortostática se observa especialmente en adolescentes o en personas muy delgadas; en estas personas, después de estar un cierto tiempo (una hora o más), simplemente de pie o tras dar un paseo, se detecta albúmina en orina. Si inmediatamente después reposan durante al menos una hora, las proteínas desaparecen de la orina. No se sabe con seguridad la etiopatogenia de esta albuminuria ortostática, si bien se tiende a aceptar que en las personas delgadas, durante la posición ortostática, los riñones se ven comprimidos entre la columna lumbar y las vísceras del abdomen, con lo que, fundamentalmente, se vería comprometido el retorno venoso renal, produciéndose estasis venosa y aumento de las proteínas ultrafiltradas en el glomérulo.

Una vez se ha comprobado que una proteinuria es patológica, debe intentar clasificarse en uno de los siguientes apartados: glomerular, tubular o de hiperproducción. La *proteinuria glomerular* es aquella que tiene su origen en una alteración de la permeabilidad glomerular para las proteínas plasmáticas; por consiguiente, es semejante a las proteínas plasmáticas, y la proporción de las distintas proteínas es también semejante a la plasmática. Así, la albúmina es la fracción más abundante, constituyendo más del 50 % de las proteínas, mientras que el resto de las proteínas, las globulinas α , β y γ , suponen menos del 50 %. Según algunos autores, dentro de las proteínas glomerulares es muy importante diferenciar lo que denominan *proteinuria selectiva* y *no selectiva*. La proteinuria selectiva aparecería en los síndromes nefróticos puros, corticosenesibles y de buen pronóstico; en esta patología, la alteración de

la pared glomerular sería poco importante, más bioquímica que anatómica, y sólo traspasarían la barrera capilar las proteínas de radio menor, como la albúmina. Las lesiones glomerulares más graves, que no responderían al tratamiento con esteroides, dejarían pasar todo tipo de proteínas plasmáticas. Por esta razón, se podrían distinguir dos tipos de patologías: la selectiva, con un porcentaje del 80 % o más de albúmina, y proteinuria no selectiva, con menos del 80 % de albúmina.

La *proteinuria tubular* es producida por una alteración tubular, que da lugar a una secreción tubular de proteínas o péptidos. En su composición no hay nada o casi nada de albúmina.

La *proteinuria por hiperproducción* se observa en las enfermedades de las células plasmáticas, las cuales producen unas inmunoglobulinas patológicas, muchas de ellas formadas sólo por las cadenas ligeras, bien κ o λ . Las cadenas ligeras de estas inmunoglobulinas tienen un radio y un peso molecular pequeño, por lo que traspasan la barrera glomerular y aparecen en la orina. Algunas veces, éstas son las únicas proteínas que aparecen en la orina de estos pacientes, y no son detectadas por el método de «tiritas». Otras veces, la propia enfermedad, mieloma o alteración semejante, ha producido una lesión glomerular que ocasiona proteinuria y, en consecuencia, la proteinuria que aparece es la mezcla de cadenas ligeras y proteínas normales de la sangre. La proteinuria por hiperproducción se conoce también como *proteinuria de Bence-Jones*, ya que este autor la describió por primera vez, destacando además una de sus características, su termolabilidad. Efectivamente, al calentar una orina que contiene proteínas, éstas se coagulan con el calor; sin embargo, si se trata de cadenas ligeras, se redisuelven al aumentar la temperatura de la orina.

SEDIMENTO

Para algunos nefrólogos, el análisis del sedimento es (o debería ser) como la auscultación para el cardiólogo: algo fundamental. Debería realizarse personalmente. A veces el sedimento nos proporciona datos tan útiles para el diagnóstico como los de una biopsia renal; no obstante, la falta de tiempo y la confianza en los laboratorios han hecho que este hábito haya desaparecido. En cambio, los laboratorios cada vez están más automatizados y el análisis del sedimento es menos personal. Es imprescindible que el estudio del sedimento se realice «en fresco».

Tabla 2-3 Sedimento urinario

- ◆ Cilindros
 - Hialinos
 - Granulosos
 - Hemáticos
 - Leucocitarios
 - Celulares
 - Céreos
- ◆ Sedimento telescopado
- ◆ Hematíes
 - Normales
 - Dismórficos
- ◆ Leucocitos

Puede analizarse utilizando distintas técnicas (con o sin tinción, con o sin birrefringencia, etc.), pero, desde el punto de vista nefrológico, es muy importante analizar los siguientes elementos: cilindros, hematíes y leucocitos (tabla 2-3).

Cilindros. Se forman por la coagulación dentro de la luz tubular de la proteína de Tamm-Horsfall. Se trata de una proteína que se produce normalmente en los túbulos renales sin significación específica pero que, al coagularse en el interior de éstos, «atrapan» lo que está contenido en ellos, constituyendo una «fotografía» de la patología nefronal. Los cilindros se suelen clasificar en las siguientes clases:

Hialinos. En ellos sólo se ve el cilindro, sin nada dentro. Representan la normalidad del tubo; por tanto, no tienen ningún significado patológico.

Hialinogranulosos. Son como los anteriores, pero con pequeñas condensaciones granulosas; tampoco se consideran patológicos.

Granulosos. Son cilindros con gran cantidad de gránulos. Su significado es más discutido: para la mayoría de los autores, tampoco tienen valor patológico; para otros, los gránulos podrían ser restos de células desintegradas y constituir el síntoma de un proceso inflamatorio renal.

Hemáticos. Son cilindros en los que se observa, en general, gran cantidad de hematíes desestructurados, pero que se reconocen fácilmente; estos cilindros indican sin lugar a dudas la existencia de patología glomerular.

Leucocitarios. En ellos se observan leucocitos, e indican inflamación del túbulo renal. Casi siempre indican la existencia de pielonefritis.

Celulares. Se trata de cilindros en los que se ob-

servan células que no pueden ser identificadas con seguridad; de su presencia se puede deducir que hay afectación renal, pero no puede determinarse el tipo de lesión.

Céreos. Se trata de cilindros anchos y cortos, con bordes cortados a pico y líneas «de fractura», que recuerdan la imagen de un cirio cortado o golpeado; representan el moldeado de una nefrona muy alterada, ancha y con proteinuria, por lo que son diagnósticos de lesión grave y, por lo general, crónica.

Sedimento telescopado. Cuando en un sedimento se encuentran simultáneamente todos los cilindros descritos con anterioridad, se dice que se trata de un sedimento telescopado. Representa una lesión que tiene todos los estadios: agudos, crónicos y graves. En general, se da en dos situaciones: en la nefropatía sintomática de una enfermedad sistémica o en una glomerulonefritis crónica con brote o exacerbación aguda.

Hematíes. Se observan con mucha facilidad en el sedimento urinario. Se puede considerar normal una cifra de entre 1 y 3 hematíes por campo; por encima de esta cantidad su significado puede ser patológico. Naturalmente, hay que descartar el caso de una mujer en estado menstrual o de orina recogida de una vejiga sondada hace un cierto tiempo. Dentro del estudio de los hematíes, al igual que al analizar la hematuria referida en la historia clínica, debemos intentar diferenciar la presencia de hematíes provocada por una lesión nefrológica o del parénquima renal, de aquellos procedentes de una lesión urológica o de las vías urinarias. Los hematíes nefrológicos son hematíes disformes, alterados, espiculados, rotos, etc. Esta imagen se produce porque los hematíes que proceden de las nefronas han seguido el trayecto del túbulo renal y han pasado por situaciones muy diversas que los han deformado: cambios de osmolaridad, de pH, etc. En cambio, los hematíes que provienen de una lesión urológica son consecuencia de la rotura de un vaso, que da lugar a la salida de la sangre hacia la orina. Por tanto, los hematíes aparecen casi como en una preparación hematológica. Una excepción a esta descripción ocurre cuando la hematuria urológica se produce simultáneamente a una poliuria, es decir, cuando la orina tiene densidad y osmolaridad bajas, y el examen del sedimento se retrasa; en tal caso los hematíes tienen tiempo de sufrir los cambios producidos por la hipoosmolaridad.

Leucocitos. Al igual que los hematíes, pueden estar presentes en la orina normal, dependiendo de su significado patológico del número en que aparecen. En un sentido muy estricto, sólo serían normales hasta 3 leucocitos por campo pero, en realidad, se puede admitir una cantidad ligeramente superior, sobretodo en las mujeres, ya que es difícil asegurarse de que no haya una cierta contaminación vaginal. Por otra parte, tanto en mujeres como en hombres, aparecen en la orina otras células de descamación de la vejiga y de la uretra que no siempre son fáciles de distinguir de los leucocitos. En general, la presencia de leucocitos en orina se denomina *leucocituria*, si bien recibe a veces otros nombres, como *piuria*, término que indica la existencia de conglomerados de leucocitos y, sobre todo, de polinucleares. La presencia de leucocitos en orina indica inflamación y, con gran frecuencia, infección bacteriana de las vías o del riñón. Este último punto, el diagnóstico diferencial entre la infección de la vía y la del riñón (o pielonefritis), es muy importante en la clínica, razón por la cual se han llevado a cabo muchos intentos, hasta el momento infructuosos, para demostrar la procedencia de los leucocitos. Puede ser interesante reconocer si hay eosinófilos entre estos leucocitos, ya que ello podría aportar algunas claves diagnósticas. Podría resultar asimismo de utilidad observar los linfocitos, así como el tipo que aparece en el sedimento de los riñones trasplantados, pero resulta muy difícil convencer al personal del laboratorio para que realice estos estudios, sin duda complejos y hasta ahora poco fructíferos.

CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD RENAL

La enfermedad renal se refleja en el análisis de orina produciendo proteinuria o alteraciones del sedimento. En consecuencia, parece lógico que la cuantificación de estas alteraciones se pueda correlacionar con la actividad de la enfermedad renal y, del mismo modo, las modificaciones de la proteinuria o la hematuria deberían proporcionarnos también datos válidos para el seguimiento de la respuesta a un tratamiento. Por esta razón, es necesario cuantificar estos datos, a fin de poder compararlos entre sí. Las unidades utilizadas en el análisis elemental de orina son muy útiles y válidas para obtener un diagnóstico cualitativo, pero son poco cuantitativas. Un ejemplo puede aclarar esta necesidad. La proteinuria producida por una nefropatía glo-

merular suele ser la misma de un día para otro, pero la diuresis puede variar mucho en el mismo período. Un paciente que elimine 1 g de proteínas al día y orine 1 l al día, tendrá una densidad en el análisis elemental de orina de 1 g/l; si ese paciente al día siguiente está estudiando en su casa, bebe y come escasamente, y sólo orina 0,5 l en todo el día, el análisis elemental de orina nos dará 2 g/l (1 g diluido en 0,5 l). Supongamos que el paciente ya se ha examinado y celebra el fin de los exámenes, proceso en el que bebe abundante cerveza y orina 2 l. El análisis reflejará ahora la dilución de 1 g de proteínas en 2 l de orina, es decir 0,5 g/l. Por tanto, el análisis elemental de orina del mismo paciente, con la misma alteración renal, nos da, en tres días consecutivos, unos resultados de 1, 2 y 0,5 g/l. Para tener un dato comparable, es imprescindible introducir el concepto *tiempo* y relacionar estos datos (proteinuria, hematuria, etc.) con el día, las horas o los minutos. La primera persona que realizó este tipo de estudio fue Addis, y por eso se suele utilizar el término de *recuento de Addis*. Este autor recogía la orina de 12 h, mientras que otros autores recogen la orina de un día entero, y otros sólo la de un breve período de tiempo que el analista pueda controlar. En mi opinión, lo mejor es recoger la orina de 8 h por la noche; las ventajas de este sistema son las siguientes: a) al recogerse la orina en reposo, se elimina la influencia del ejercicio; b) al estar durmiendo, el paciente no bebe y la orina está concentrada, y c) durante la noche la persona está en su casa y no tiene dificultad para recoger toda la orina; el volumen de orina no es pequeño, pero tampoco tan grande como para que suponga un problema traerlo al hospital. El cálculo en horas, día, minutos, etc., se limita a una simple regla de tres.

La **proteinuria** se suele expresar en g/24 h o g/día. Se puede considerar normal hasta alcanzar unos 60-80 mg/día. Se considera que una proteinuria es de rango nefrótico cuando es superior a 3,0 g/día. Si se expresa en mg/min, se considera normal hasta los 0,04 mg/min, y de rango nefrótico cuando es superior a 2,0 mg/min.

La **hematuria** es patológica si es superior a 10.000 hematíes/min o a $7 \cdot 10^6/12$ h. Para algunos autores más estrictos, es normal sólo hasta 1.000 hematíes/min o menos de $1 \cdot 10^6/12$ h. La hematuria de 100.000 hematíes/min suele ser útil porque determina el límite entre la hematuria de las glomerulonefritis proliferativas y no proliferativas, y suele dis-

tinguirse por poderse apreciar al mirar la orina; se trata pues de una hematuria macroscópica mínima. Si hay más de $1 \cdot 10^6$ hematíes/min, la hematuria es muy intensa, por supuesto macroscópica y prácticamente incontable para el analista.

La **leucocituria** tiene los mismos valores que la hematuria pero, en este caso, existe una tendencia a considerar normales los valores más elevados.

En cuanto a la **cilindruria**, no es razonable el recuento con relación al tiempo, ya que su significado es exclusivamente cualitativo, no cuantitativo.

CUANTIFICACIÓN DE LA REPERCUSIÓN SOBRE LA FUNCIÓN RENAL

La enfermedad puede afectar a la función renal, por lo que esta última es, naturalmente, un dato muy importante para valorar al paciente renal; por tanto, es imprescindible conocer lo más exactamente posible la alteración de la función renal. Pero, ¿qué función renal? Hemos visto que el riñón desempeña muchas funciones: depuración, regulación, secreción hormonal, etc., ¿cuáles de estas funciones deben valorarse? Para un estudio muy detallado o en algu-

nos casos concretos, es imprescindible analizar más de una función pero, en general, en la clínica diaria lo que interesa es conocer la función depuradora que, también en general, está representada por la función glomerular de ultrafiltración o filtración. De manera simplista, se consideró que los niveles o cifras en sangre de algunos elementos, como la urea, podrían indicar el grado de afectación del filtrado glomerular; no obstante, la cifra de urea en sangre no depende sólo de lo que se elimina, sino también de lo que produce el catabolismo de las proteínas y de las proteínas ingeridas. Se pensó en otras posibilidades, como el valor de la creatinina en sangre, pero se observó que, si consideramos normal una cifra entre 0,8 y 1,3 mg/dl, se podía perder cerca del 50 % de la función glomerular sin que un número muy elevado de pacientes presentara una creatinemia superior a 1,3 mg/dl. Aquí también es necesario introducir la noción *tiempo* y, más concretamente, el concepto *aclaramiento*. Este último es de tipo fisiológico y sirve para estudiar la función de muchos órganos, si bien es especialmente útil en el caso del riñón (fig. 2-1).

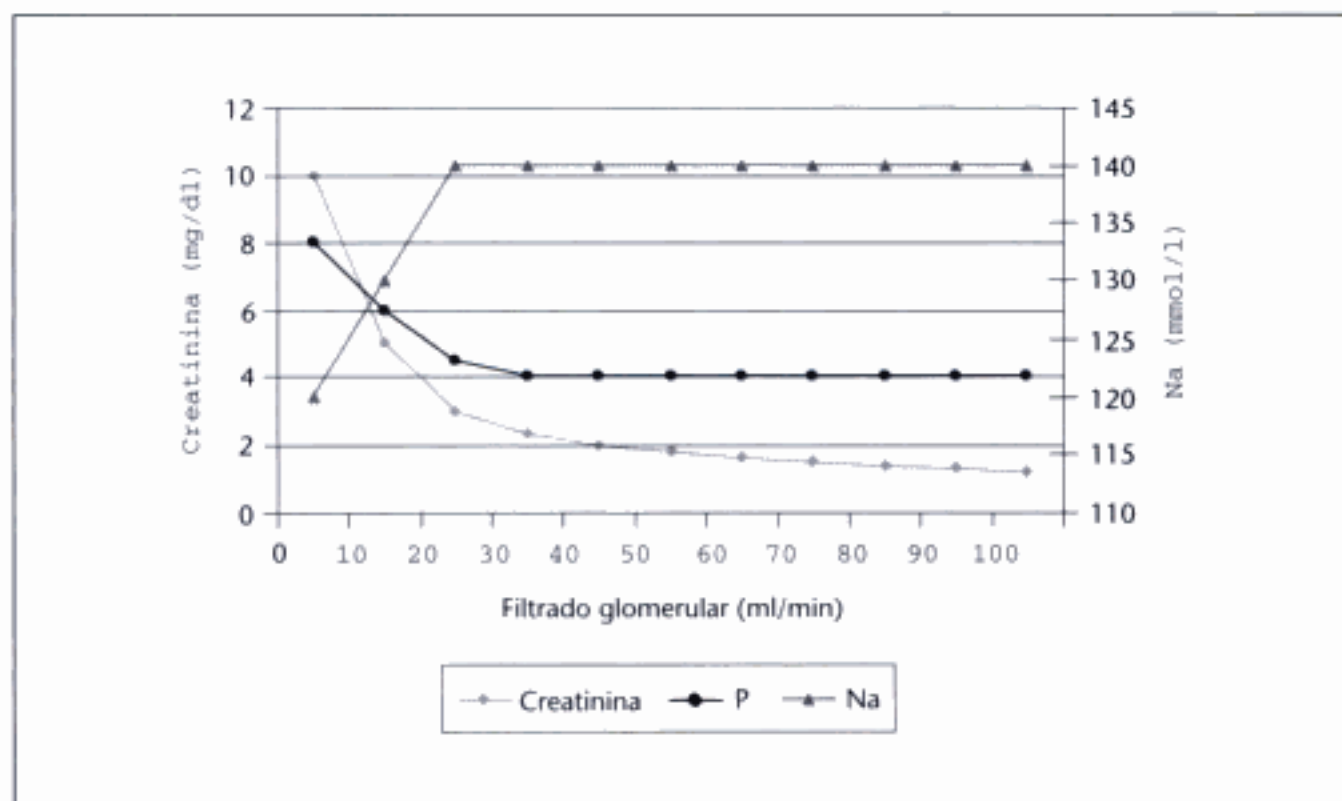


Fig. 2-1 Influencia del filtrado glomerular sobre la concentración en sangre. Evolución de la concentración en sangre de la creatinina, el fósforo y el sodio con distintos grados de función renal. El sodio casi no se modifica y sólo disminuye su concentración cuando hay una gran reducción de la función renal, por efecto de la dilución. El fósforo mantiene cifras normales hasta que no se ha perdido más del 70 % del filtrado, y la creatinina se eleva de forma muy lenta hasta la pérdida del 50 %, y posteriormente de forma acelerada, sobre todo con menos del 20 %.

Se denomina *aclaramiento* al volumen de sangre depurado o limpiado de una sustancia a su paso por un órgano en una unidad de tiempo; es decir, se trata de la cantidad de sangre que, al pasar por un órgano, se ve liberada o depurada de una sustancia, ya que este órgano retiene o elimina toda la cantidad de esa sustancia que era transportada por la sangre. El período de tiempo en el cual se realiza esta depuración debe conocerse exactamente y expresarse en una unidad de tiempo. El aclaramiento expresa la función de una parte de un órgano; esto depende de las distintas características de la sustancia y del órgano; así, si se quiere conocer el filtrado glomerular en el riñón, se debe estudiar una sustancia que reúna las siguientes características: que no se metabolice en otro órgano del cuerpo, que se filtre en el glomérulo y que no se secrete ni reabsorba en los túbulos renales. Esta sustancia no puede ser ni la urea, ya que es manipulada en los túbulos, ni la creatinina, ya que una mínima parte de ésta es secretada por los túbulos. Tendría que recurrirse a una sustancia exógena, llamada *inulina*, pero su estudio es tan complejo que ha sido desechado y se ha vuelto a la creatinina.

Calcular el aclaramiento para el filtrado glomerular es muy sencillo: la cantidad total de sustancia aclarada, o cantidad total de esta sustancia que se extrae de la sangre y se elimina por la orina, debe ser igual al producto del volumen de la diuresis por la concentración de la sustancia en la orina (Vol. orina \times C. orina). Sin embargo, si esa sustancia procede en su totalidad y únicamente de la sangre filtrada, la cantidad de sustancia en sangre a su vez debe ser igual al producto del volumen de sangre depurado por la concentración de la sustancia en sangre (Vol. sangre \times C. sangre), es decir:

$$\begin{aligned} (\text{Vol. sangre} \times \text{C. sangre}) &= \\ &= (\text{Vol. orina} \times \text{C. orina}) \end{aligned}$$

El volumen de sangre filtrada es precisamente la incógnita que estamos buscando, ya que *el aclaramiento es el volumen de sangre que es depurado o limpiado de una sustancia*. Por tanto, despejando la incógnita de la ecuación anterior se calcula el aclaramiento:

$$\begin{aligned} \text{Aclaramiento o Vol. sangre} &= \\ &= (\text{Vol. orina} \times \text{C. orina}) / \text{C. sangre} \end{aligned}$$

Como se conocen el volumen de la diuresis y las concentraciones de creatinina en orina y sangre, se puede calcular fácilmente el aclaramiento de creatinina, que se considera sinónimo de filtrado glomerular. Esta última afirmación no es del todo cierta ya que, como se ha dicho antes, una pequeña cantidad de creatinina es secretada por los túbulos; por lo tanto, el aclaramiento de creatinina representa el filtrado glomerular más una parte del aclaramiento tubular. Con funciones renales relativamente normales, la diferencia entre filtrado glomerular y aclaramiento de creatinina es mínima, pero la cantidad de creatinina eliminada por función tubular aumenta al disminuir la función renal. Así, con un aclaramiento de creatinina de 100 ml/min, el error es mínimo, no más del 5 %, siendo 105 en lugar de 100 ml/min; sin embargo, con un aclaramiento real de 10 ml/min, el aclaramiento de creatinina puede ser de 15 ml/min o más.

A pesar de todo, el aclaramiento de creatinina es muy útil en la clínica diaria y se sigue considerando bastante semejante al filtrado glomerular. Al calcular el aclaramiento en los niños, debe tenerse en cuenta que la normalidad en los niños es distinta de la de los adultos; incluso en estos últimos, no es igual en una mujer de sólo 50 que en un varón de 100 kg. Para tener un patrón de comparación con las cifras normales del aclaramiento, que en un varón tipo de 1,72 m² de superficie es de aproximadamente 100 \pm 20 ml/min, se debe hacer una regla de tres y hacer el cálculo correspondiente. También se debe tener en cuenta que el aclaramiento va disminuyendo con la edad; de manera esquemática, algunos autores afirman que a partir de los 50 años se pierde 1 ml/min por año; es decir, a los 80 años se tendría un aclaramiento de 70 ml/min. También se debe considerar que el ejercicio disminuye transitoriamente el filtrado glomerular y que, por el contrario, la comida hiperproteica lo aumenta, también de forma transitoria.

CUANTIFICACIÓN DE LA REPERCUSIÓN SOBRE EL ORGANISMO

La enfermedad renal induce una serie de alteraciones en todo el organismo. De manera simple, todas ellas se podrían agrupar en las consecuencias de tres grandes síndromes: síndrome nefrótico, insuficiencia renal e hipertensión arterial. El análisis o estudio del enfermo renal debe incluir la búsqueda de estas alteraciones (tabla 2-4).

Tabla 2-4 Cuantificación de la repercusión orgánica

- ❖ Síndrome nefrótico
 - Proteinuria
 - Proteínas totales y albúmina en sangre
 - Espectro electroforético y/o IEF
 - Lípidos: colesterolos totales, HDL, LDL, TG
- ❖ Insuficiencia renal
 - Urea, creatinina
 - Sodio, potasio
 - Bicarbonato, cloro
 - Calcio, fósforo
 - Hemograma
- ❖ Hipertensión arterial
 - Fondo de ojo
 - Electrocardiograma y/o ecocardiograma
 - Radiografía de tórax

IEF, inmunolectroforesis; HDL, lipoproteínas de alta densidad (*high density lipoprotein*); LDL, lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoprotein*); TG, triglicéridos.

El **síndrome nefrótico** produce hipoproteinemia, hipoalbuminemia e hiperlipidemia; por tanto, se deben cuantificar estos elementos. Con relación al trastorno proteico se debe realizar un espectro electroforético o incluso una inmunolectroforesis. En cuanto a los lípidos, se deben cuantificar los triglicéridos y los distintos tipos de colesterolos: total, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de baja densidad (LDL).

En la **insuficiencia renal**, fundamentalmente en la crónica, debemos cuantificar una serie de alteraciones. Están elevados los productos del catabolismo proteico o nitrogenados: urea, creatinina y ácido úrico. Está alterado el equilibrio hidroelectrolítico, de manera que el potasio tiende a elevarse y el cloro y el sodio a disminuir. El equilibrio ácido-base también se resiente, tendiendo a la acidosis metabólica, por lo que debemos determinar al menos el bicarbonato sanguíneo. También está alterado el metabolismo calcio/fósforo, con descenso del calcio e incremento del fósforo. Finalmente, el hemograma también se altera, apareciendo frecuentemente anemia, por lo que debemos determinar hematíes, hemoglobina y hematocrito.

El estudio de la **hipertensión arterial** no es tan analítico, sino más especializado. Es imprescindible examinar el fondo de ojo y obtener un electrocardiograma y una placa de tórax; si las facilidades locales lo permiten, también es muy conveniente llevar a cabo un ecocardiograma.

DIAGNÓSTICO «ETIOLÓGICO»

La palabra «etiológico» aparece entrecorrida porque su sentido no es exacto: «etiológico» representa conocer sin ninguna duda la causa de una enfermedad y poder, por tanto, definirla concretamente (p. ej., el tifus). Sin embargo, en nefrología lo más frecuente es que podamos identificar una enfermedad, pero no su causa ni prácticamente su etiopatogenia. Es evidente que los estudios bacteriológicos e inmunológicos nos pueden proporcionar, en bastantes casos, la etiología de la enfermedad que estamos investigando, pero su estudio se abordará en los capítulos siguientes. En este capítulo tan sólo se pretende dar algunas ideas sobre la utilidad de lo que podríamos llamar *diagnóstico morfológico* (tabla 2-5). Al estudio morfológico de las enfermedades renales contribuyen actualmente los estudios isotópicos y ecográficos, las diversas técnicas de radiología y, muy fundamentalmente, la biopsia renal.

Los *estudios isotópicos* tienen una faceta morfológica muy importante, pero deberían desarrollarse más los estudios funcionales, como por ejemplo los aclaramientos y los estudios de cada una de las partes de la nefrona. Pero, si nos limitamos a su aspecto morfológico, su mayor utilidad está en el diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo en los casos de anuria u oligoanuria muy intensa. En esta situación, los estudios isotópicos no son invasivos ni peligrosos y permiten diagnosticar perfectamente si la situación es consecuencia de un problema arterial, parenquimatoso (necrosis tubular, etc.) o de las vías (obstrucción o fístula urinaria).

La *ecografía* debería ser la técnica rutinaria para todo paciente con afectación renal. El tamaño y ecogenicidad del riñón indican la antigüedad de la nefropatía y normalmente permiten discernir con gran fiabilidad si existe un problema de las vías. En ocasiones proporcionan un dato tan elemental como imprescindible: saber si existe o no riñón y dónde está localizado (si es ectópico o no).

Tabla 2-5 Diagnóstico etiológico y/o morfológico

- ❖ Ecografía
- ❖ Radiología: urografía intravenosa (UIV), tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM)
- ❖ Isótopos: gammagrafía, renograma
- ❖ Biopsia renal: microscopía normal, inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica

Las técnicas radiológicas aparecen detalladas en publicaciones sobre el tema y no es adecuado describirlas en este capítulo. Destacaremos tan sólo que están en constante perfeccionamiento, lo que, unido a la radiología intervencionista, hace de la radiología una de las especialidades más eficaces de la actualidad.

Finalmente, analizaremos la *biopsia renal*. Como es lógico, la biopsia renal consiste en obtener un fragmento minúsculo de riñón y estudiarlo. Esto se puede hacer de dos maneras. El método más utilizado es la punción de biopsia percutánea, en la actualidad guiada por ecografía, que nos proporciona gran seguridad. En esta modalidad sólo se utiliza anestesia local y el paciente únicamente necesita estar ingresado unas 24-48 h. En algunas situaciones, como pacientes muy nerviosos, que no toleran el decúbito ventral, etc., la biopsia se realiza quirúrgicamente, con lumbotomía mínima y anestesia general. Esta técnica tiene ventajas reales, como poder tomar biopsia del músculo y de la grasa perirrenal, poder tomar suficiente material para estudiar el riñón con todas las técnicas histológicas necesarias y estar seguro de que el trozo obtenido pertenece a la corteza, lugar donde están los glomérulos y los tubos contorneados proximales y distales. Tiene además otras ventajas más teóricas que reales; así, el control de las complicaciones quirúrgicas es más eficaz, ya que por ejemplo una hemorragia se controlaría *in situ*; pero, sin duda, tiene los inconvenientes de una cirugía, anestesia incluida. En todos los casos, el material biopsico obtenido debe ser estudiado con tres técnicas: microscopía normal, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

En la biopsia renal sólo examinamos uno, dos o tres cilindros de parénquima renal, que se obtienen aleatoriamente; por consiguiente, la biopsia sólo está indicada en enfermedades bilaterales y difusas, como las glomerulonefritis o los fracasos renales agudos parenquimatosos. Tampoco debemos olvidar que estará indicada si, de un mejor diagnóstico, se deduce una mejor terapéutica y, en cambio, no parecería indicada sólo para que el médico tenga la satisfacción de comprobar su diagnóstico.

Teóricamente habría tres contraindicaciones para la biopsia renal:

1. Casos de riñón único, para evitar que un accidente (hemorragia) nos obligue a nefrectomizar este riñón único.
2. Hipertensión no controlada, ya que aumenta el riesgo de sangrado.
3. Por la misma razón, los trastornos de coagulación, incluyendo la uremia grave.

Teóricamente esto debe respetarse siempre, pero, en la práctica, tenemos que realizar muchas biopsias con estas contraindicaciones, como en caso de riñones trasplantados, de riñones únicos funcionantes, o de fracaso renal agudo de etiología desconocida.

Bibliografía recomendada

- Arias M. Analítica de orina. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana, 1998.
- Arias M. Estudio de la función renal. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana, 1998.
- Black RM. Creatinine and glomerular filtration rate: Uses and limitations. En: Black RM, ed. Clinical Problems in Nephrology. Boston: Little, Brown and Co, 1996.
- Bulton-Jones M. Renal biopsy. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby, 2000.
- Horio M. Assessment of renal function. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby, 2000.
- Hricak H, White SS. Radiologic assessment of the kidney. En: Brenner & Rector, eds. The kidney, 5.^a ed. Vol. 2. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996.
- Kasike BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal diseases. En: Brenner & Rector, eds. The kidney. 5.^a ed. Vol. 2. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996.
- Levey AS. Evaluación clínica de la función renal. En: Greenberg A, ed. Tratado de las enfermedades renales. 2.^a ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Mindell HJ, Fairbank J. Técnicas de diagnóstico por imagen del riñón. En: Greenberg A, ed. Tratado de las enfermedades renales. 2.^a ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Parsons R. Imaging. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby, 2000.
- Ruiz JM, López Resines G. Contribución de las técnicas de imagen al diagnóstico de las enfermedades renales. Radiología convencional. Ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana, 1998.

Clasificación de las nefropatías. Síndromes clínicos

Introducción
 Síndrome nefrótico
 Síndrome nefrítico
 Síndrome nefrítico y síndrome nefrótico simultáneos
 Clasificación de las nefropatías
 Nefropatías glomerulares
 Nefropatías intersticiales o tubulointersticiales
 Tubulopatías
 Nefropatías vasculares

INTRODUCCIÓN

Clasificar las enfermedades no es un mero juego de taxidermista o de coleccionista. Disponer de una clasificación de las enfermedades y comprenderla es fundamental para diagnosticar y tratar a los pacientes de forma adecuada. Para conocer una región o una ciudad no basta con viajar a ella, debemos saber cómo está estructurada, en qué barrios se divide o agrupa, cuáles son las causas que han llevado a estas agrupaciones y las hacen crecer o anularse. Pero, en general, no es sencillo clasificar las enfermedades y, posiblemente, todavía es más difícil hacerlo en nefrología. En primer lugar, debemos recordar que toda clasificación es un hecho arbitrario que nace de la definición aceptada por un grupo de personas. Además, la definición de las enfermedades es todavía más subjetiva, ya que lo que existe no son las enfermedades, sino enfermos. Los médicos decidimos que existen las glomerulonefritis pero, en realidad, nosotros sólo sabemos que determinados pacientes presentan una serie de datos clínicos o incluso anatomopatológicos comunes y, por tanto, decidimos que existe entre ellos algo en común y que se trata de una enfermedad que denominamos *glomerulonefritis*. No obstante, en realidad todo esto son convenciones aceptadas por los médicos, pero ¿cuál es la realidad de cada uno de nuestros pacientes?

En un principio, las nefropatías se clasificaban por los síntomas que producían, hablándose así de nefritis hipertensora, edematizante, etc.; después, se in-

tentó clasificarlas por síndromes, pero rápidamente se vio que, por ejemplo, los síndromes nefróticos podían aparecer en cualquier nefropatía glomerular. Más tarde, se intentó clasificarlas por la denominada *etiología*, pero se vio que la glomerulonefritis postinfecciosa podía producir una glomerulonefritis benigna o una proliferativa extracapilar maligna. También se comprobó que el diagnóstico sobre bases anatomopatológicas tampoco es válido ya que, tomando un ejemplo muy semejante al anterior, una glomerulonefritis proliferativa extracapilar podía ser la consecuencia de un empiema o de un lupus eritematoso sistémico.

En la actualidad, la clasificación se basa en varios criterios, de mayor a menor importancia. En primer lugar, se considera la estructura renal afectada: glomerulos, intersticio, túbulos o vasos. El segundo criterio para su clasificación depende de si su aparición y evolución previsible tienen un curso agudo o crónico. Finalmente, un tercer criterio sería que tengan una causa o etiología desconocida (en cuyo caso se denominan *primarias* o *idiopáticas*), o que tengan una «etiología» conocida o, al menos, que la nefropatía forme parte de una enfermedad más general (en cuyo caso se denominan *secundarias*). Un grupo intermedio son las *nefropatías hereditarias*, ya que hasta ahora no tenían una etiología conocida y se solían incluir dentro de las primarias.

Antes de detallar la clasificación de las nefropatías, se deben conocer los grandes síndromes ne-

frológicos, ya que ello nos facilitará el conocimiento de la expresión clínica de las distintas enfermedades renales. También es preciso recordar qué es un signo, un síntoma y un síndrome. Un *signo* es una anomalía que el médico encuentra al explorar a un paciente; por ejemplo, el pliegue cutáneo en casos de deshidratación; un *síntoma* es una anomalía que el paciente refiere al médico; por ejemplo, edemas, y un *síndrome* es el conjunto de síntomas que aparecen cuando el paciente padece una alteración o lesión concreta en un órgano, pero que puede estar causada por distintas enfermedades.

En principio, se puede considerar que hay cinco grandes síndromes nefrológicos:

1. Síndrome nefrótico.
2. Síndrome nefrítico.
3. Fracaso renal agudo.
4. Insuficiencia renal crónica, «uremia» o esclerosis renal.
5. Síndrome hipertensivo.

Como los tres últimos se desarrollan ampliamente en capítulos posteriores, no se volverá a hablar de ellos hasta ese momento. En este capítulo se analizan los dos primeros.

SÍNDROME NEFRÓTICO

Incluye la presencia de edemas; proteinuria importante, superior a 3,0 g/día; hipoproteinemia, con menos de 6,0 g/dl; hipoalbuminemia, con menos de 3,0 g/dl, e hiperlipemia, en general con niveles de colesterol total superiores a 250 mg/dl (tabla 3-1). Esta sería la definición perfecta del síndrome nefrótico, pero no siempre es así. Actualmente, el edema suele ser tratado por el médico de cabecera y, cuando el paciente llega al hospital, puede no presentarlo, aunque se refiere en la historia. A veces, la depleción de proteínas es tan intensa que la proteinuria es inferior a 3,0 g/día, pero si se infunde albúmina por vía intravenosa vuelve a observarse rápidamente proteinuria masiva. En situaciones espe-

ciales de enfermedades sistémicas, con presencia de paraproteínas, la proteinemia total no está disminuida, pero sí la albúmina; también hay casos especiales, como algunos lupus eritematosos sistémicos, en los cuales no aparece hipercolesterolemia.

Un síndrome nefrótico siempre es la expresión de una alteración glomerular, de una nefropatía glomerular. Sólo existe una situación que puede inducir a confusión, la nefropatía por reflujo vesicorreanal, que consiste básicamente en una nefropatía tubulointersticial crónica, en la que aparece proteinuria importante e incluso se puede producir un síndrome nefrótico. No obstante, en esta enfermedad existen lesiones glomerulares muy características, además de tubulointersticiales, de hialinosos o glomeruloesclerosis focal, que son la causa de la proteinuria.

Si analizamos un poco más detenidamente la clínica de los pacientes con síndrome nefrótico, nos podemos encontrar con todos los cuadros y problemas que se esbozan a continuación.

Comenzaremos con la patogenia de los síntomas que definen el síndrome.

Edemas. Suelen ser muy intensos y generalizados, llegando al anasarca, no sólo con los típicos edemas de párpados y de piernas, cambiantes y que durante la noche se trasladan al sacro y la pared abdominal, sino también con la aparición de ascitis importante y derrame pleural. En cuanto a la patogenia de estos edemas, existen dos teorías. Una de ellas, que podríamos llamar *clásica*, se plantea fundamentalmente en los síndromes infantiles, sin lesión estructural grave del glomérulo, y en algunos cuadros muy masivos, como algunas amiloidosis. Las fases patogénicas que conducen al edema serían las siguientes: a) se inicia la proteinuria masiva; b) se produce hipoproteinemia/hipoalbuminemia; c) ello lleva a la disminución de la presión oncótica del plasma; d) el agua y las sales del plasma salen al líquido intersticial de los tejidos que ofrecen poca resistencia (párpados, extremidades inferiores, etc.); e) se produce una contracción del volumen sanguíneo; f) esta contracción avisa a los receptores de volumen, entre ellos el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y g) el exceso de aldosterona produce la retención primero de sodio y más tarde de agua, en un intento de restablecer un volumen sanguíneo normal pero, como la presión oncótica no se restablece, se crea un ciclo de autoperpetuación del edema.

Tabla 3-1 Síndrome nefrótico

- ◆ Proteinuria > 3,0 g/día o 2,0 mg/min
- ◆ Hipoproteinemia < 6,0 g/dl
- ◆ Hipoalbuminemia < 3,0 g/dl
- ◆ Hipercolesterolemia > 250 mg/dl

La segunda teoría etiopatogénica de los edemas del síndrome nefrótico es de descripción relativamente reciente. De acuerdo con ésta, lo primero sería la retención de sal, que se realizaría en la nefrona independientemente del volumen plasmático, o incluso con volúmenes plasmáticos superiores a lo normal. Esta retención de agua y sal contribuiría al descenso de la presión oncótica, pero no sería su causa.

Hipoalbuminemia e hipoproteinemia. Su causa parece sencilla: la pérdida de ambas sustancias por orina. No obstante, para algunos autores esta explicación no es tan convincente y habría que considerar otros aspectos, como el aumento del catabolismo proteico; pérdidas por otras vías, como la destrucción por los túbulos; pérdidas por el aparato digestivo y, finalmente, también se podría considerar la posibilidad de una menor producción por el hígado.

Hipercolesterolemia e hiperlipidemia. El aumento de las grasas no tiene una explicación fácil. Una de las causas sugeridas es que el hígado, intentando producir gran cantidad de proteínas, produce lipoproteínas, razón por la cual el espectro electroforético de las proteínas plasmáticas presenta un aumento de las β_2 y las α_2 -proteínas; otros autores parecen haber demostrado una menor actividad de la lipoproteinlipasa. En cualquier caso, en la actualidad se considera que esta alteración de las proteínas, si persiste un cierto tiempo (meses), constituye un factor de riesgo añadido para la supervivencia del enfermo, ya que sería un factor aterogénico que supondría un mayor riesgo para la función renal, al inducir la esclerosis o hialinización glomerular.

Las repercusiones de todas estas alteraciones bioquímicas y cardiovasculares en el organismo son múltiples. De manera resumida, se podrían exponer de las siguientes maneras.

Disminución de la función renal. La disminución de la función e incluso el fracaso renal reversible se deben fundamentalmente a la hipovolemia y a la consiguiente mala perfusión renal. En algunos casos puede haber un factor desencadenante, muchas veces iatrogénico. Las dos causas iatrogénicas más frecuentes son el uso excesivo de diuréticos, que empeoran la contracción del volumen sanguíneo y por tanto empeoran, a su vez, la perfusión y el filtrado

glomerular y, por otra parte, el uso no infrecuente de antiinflamatorios no esteroideos en estos pacientes. Como se sabe, estos medicamentos tienen un efecto inhibitor de la producción de prostaglandinas, las cuales mejoran el flujo sanguíneo renal y glomerular. En esta situación tan comprometida, en la cual el filtrado glomerular se mantiene en parte por la acción vasodilatadora de las prostaglandinas, la inhibición de estas sustancias produce vasoconstricción, disminución del flujo glomerular y disminución del filtrado glomerular.

Infecciones. El paciente con síndrome nefrótico tiene gran tendencia a las infecciones, algunas de las cuales pueden ser muy graves, como es el caso de las peritonitis, producidas por la infección del líquido ascítico por bacterias encapsuladas, neumococos en especial. Otro lugar de infección frecuente es el tejido subcutáneo, produciéndose celulitis en las zonas edematosas, generalmente por estafilococos. La tendencia a las infecciones parece explicarse por la desnutrición de estos pacientes y la falta de inmunoglobulinas.

Trombosis. También es relativamente frecuente la aparición de trombosis, incluso en el árbol arterial de las extremidades. Esta tendencia a la trombosis se debe a varios factores: hemoconcentración, inmovilidad, hipercoagulabilidad y uso de medicamentos con efecto trombógeno, como los corticoides.

Alteraciones de piel y faneras. El estado de desnutrición, la hipoproteinemia y la hipoproteinemia producen en los tejidos visibles, de gran recambio celular, alteraciones muy características. La piel está seca y escamosa; el cabello pierde su brillo, se decolora y se vuelve quebradizo. En uñas y dientes aparecen unas líneas blancas. En los huesos suele haber descalcificación y, en algunos niños, se observa un cuadro semejante al raquitismo.

Tratamiento. Sobre el tratamiento etiológico se hablará de manera específica al tratar cada una de las nefropatías que producen síndrome nefrótico; en este capítulo sólo vamos a considerar el tratamiento de los edemas.

Como se recordará, los edemas pueden ser producidos por dos mecanismos etiopatogénicos y, por tanto, su tratamiento tiene que ser distinto según sean los mecanismos que lo produzcan.

Si consideramos el primer mecanismo, en el cual la hipoalbuminemia, como causa de disminución de la presión oncótica, se considera el punto clave del edema, ésta debe ser prioritariamente corregida, para lo cual se debe infundir albúmina humana (unos 20 g/día) por vía intravenosa. Dos o tres días después, cuando ya se haya corregido en parte la hipovolemia, se administra un competidor biológico de la aldosterona, la espironolactona, a una dosis de 200-400 mg/día; dos o tres días después, se dan diuréticos de sodio, empezando por un salurético, tipo clorotiazida y, si no es suficiente, se añade o se sustituye por un diurético de asa, tipo furosemida o torasemida.

Si se considera que el edema es producido por el segundo mecanismo patogénico descrito, en el cual el mecanismo fundamental es la retención de sodio por la nefrona, sin que exista hipovolemia ni hiperaldosteronismo, el tratamiento es el uso, desde el primer momento, de los diuréticos de sodio, tanto de asa como saluréticos.

SÍNDROME NEFRÍTICO

Se caracteriza por la existencia simultánea de hematuria (micro o macroscópica); proteinuria, en general inferior a 3,0 g/día; ligera insuficiencia renal, e hipertensión arterial (tabla 3-2). Este síndrome aparece cuando hay inflamación del glomérulo. Los síntomas enumerados se explican fácilmente: al alterarse seriamente la pared capilar, aparecen hemáties y proteínas en la orina glomerular, y se modifica el coeficiente de filtración, disminuyendo el filtrado glomerular. Al comprometerse el flujo sanguíneo glomerular, se activan distintos mecanismos presores, entre ellos el de la renina-angiotensina. Este síndrome es típico de las glomerulonefritis agudas postinfecciosas, pero se observa en otras muchas afectaciones glomerulares, primarias o secundarias.

SÍNDROME NEFRÍTICO Y SÍNDROME NEFRÓTICO SIMULTÁNEOS

De manera no infrecuente, en las glomerulonefritis coexisten ambos síndromes. La proteinuria es

superior a 3,0 g/día y existe hipoalbuminemia e hipercolesterolemia pero, además, el paciente también presenta hematuria, hipertensión arterial y disminución del filtrado glomerular. Los enfermos que presentan esta situación padecen una afectación o nefropatía glomerular grave y de pronóstico serio.

CLASIFICACIÓN DE LAS NEFROPATÍAS

Como se ha dicho anteriormente, las nefropatías se agrupaban inicialmente en cuatro grandes apartados: glomerulares, intersticiales o tubulointersticiales, tubulares y vasculares. Estos cuatro grandes apartados se subdividen generalmente en otros dos grandes grupos: nefropatías primarias y secundarias; a su vez, si es posible, estos grupos se subdividen en nefropatías agudas, crónicas y hereditarias. A continuación se explicará con un poco más de detalle esta clasificación y los principales síntomas o síndromes que aparecen en cada uno de estos apartados o grupos (tabla 3-3).

Nefropatías glomerulares

La sintomatología de estas enfermedades siempre es la de un síndrome nefrítico o nefrótico, o ambos. La razón de esta presencia sindrómica se ha expuesto en los párrafos anteriores. Son enfermedades que generalmente no pasan desapercibidas al paciente, ya que la hematuria o los edemas son síntomas muy evidentes y preocupantes, que llevan al enfermo a visitar al médico. Tal como hemos señalado, las glomerulonefritis se subdividen en primarias y secundarias.

Las **glomerulonefritis primarias** son aquellas que no son consecuencia de una enfermedad más general, como un lupus o una diabetes; en ellas, el primer efecto de la enfermedad es la inflamación o alteración del glomérulo. En la actualidad ya se sabe que, en su mayoría, son enfermedades de base inmunológica, pero se siguen llamando *primarias* porque en muy pocas se conoce el antígeno o la causa última de la enfermedad. Se subdividen en agudas, subagudas y crónicas. El término *agudo* indica que la enfermedad generalmente comienza de forma clara, en un momento concreto, y tiene una evolución más o menos tempestuosa pero, habitualmente, termina con la curación del paciente. Esta serie de afirmaciones no siempre se cumplen; algunas veces no está muy claro el momento de inicio de la patología y, en otras, el enfermo no se cura, sino que fallece; pero estas dos posibilidades son ex-

Tabla 3-2 Síndrome nefrítico

- ◆ Hematuria
- ◆ Proteinuria (< 3,0 g/día)
- ◆ Insuficiencia renal
- ◆ Hipertensión arterial

Tabla 3-3 Clasificación de las nefropatías

<ul style="list-style-type: none"> ◆ Glomerulares Primarias Agudas Subagudas Crónicas Secundarias Diabetes Enfermedades sistémicas Enfermedades malignas 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Tubulopatías Simples Diabetes insípida renal Aminoacidurias, etc. Acidosis tubulares Proximales Distales Tipo III Tipo IV Complejas
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Tubulointersticiales Agudas Necrosis tubular Inmunoalérgicas Necrosis cortical Necrosis papilar Crónicas Infecciosas o pielonefritis crónica Obstructivas Tóxicas Industriales Yatrogénicas Sistémicas: sarcoidosis, etc. Metabólicas: ácido úrico, Ca, K Hereditarias 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Vasculares Arteriales Estenosis Obstrucción Venosas Agudas Crónicas

cepcionales. La enfermedad tipo es la glomerulonefritis aguda postinfecciosa. Las glomerulonefritis *subagudas* son un grupo de afectaciones, muchas de ellas de etiología desconocida y, por tanto, primarias, pero del que cada día se van apartando más casos al ir descubriéndose su «etiología». Desde el punto de vista clínico, se caracterizan por tener un curso rápidamente progresivo, en general inexorable, que lleva por lo general al fracaso irreversible en días o semanas; en algunos casos, no obstante, se tarda más (meses o incluso 1 o 2 años) en llegar a la pérdida de la función renal. Las glomerulonefritis primarias *crónicas* son un grupo de afectaciones glomerulares de etiología desconocida, pero de las que también poco a poco se van apartando algunas al llegarse al diagnóstico etiológico. En ellas, el comienzo puede ser agudo o insidioso, pero su curso es tórpido. En general, su evolución conduce paulatinamente, en algunos años, a la insuficiencia renal, pero no se puede descartar la curación o remisión completa. En algunos casos, la sintomatología

persiste toda la vida, pero nunca se desarrolla fracaso renal crónico ni agudo. Naturalmente, la sintomatología de estas enfermedades es la de un síndrome nefrótico o nefrítico, o ambos a la vez.

Las **glomerulonefritis secundarias** son aquellas que aparecen en el seno de otra enfermedad generalizada, o como consecuencia de ésta. Desde el punto de vista estadístico, la más frecuente es la glomeruloesclerosis diabética, seguida de las glomerulonefritis sintomáticas de las enfermedades sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico o las vasculitis. Menos frecuentes son las secundarias a amiloidosis, disproteinemias y otras enfermedades. En todos los casos, su sintomatología, desde el punto de vista nefrológico, es la presencia de un síndrome nefrótico y/o nefrítico. Su pronóstico depende de la enfermedad causante y del tipo de lesión que se haya producido en el riñón.

Nefropatías intersticiales o tubulointersticiales

La terminología que se utiliza para estas enfermedades, como tantas veces ocurre en medicina y en nefrología, resulta controvertida y es un ejemplo de lo difícil, y a veces artificioso, que resulta clasificar y definir las enfermedades. El intersticio es el tejido que rodea las nefronas, glomérulos y túbulos. Su afectación, inflamación o esclerosis terminan siempre por afectar a los túbulos, ya que éstos están en todo su recorrido, desde el polo tubular del glomérulo hasta el cáliz, rodeados de intersticio; por tanto, no hay nefropatía intersticial que no termine por ser también tubular. Del mismo modo, una enfermedad tubular, con la excepción de las tubulopatías hereditarias, termina por afectar al intersticio, de manera que, por ejemplo, en una necrosis tubular aguda isquémica siempre hay edema e infiltración celular del intersticio. Debido a estas dificultades, unas veces se utilizará el término *intersticial*, cuando la afectación del intersticio sea muy predominante y, seguramente, el punto donde se inició la enfermedad; otras veces, el término *tubular* y, muchas, el término *tubulointersticial*.

Las nefropatías tubulointersticiales también se podrían subdividir en primarias y secundarias, pero resulta más didáctico agruparlas directamente en agudas y crónicas.

Las **nefropatías tubulointersticiales agudas** producen habitualmente un fracaso renal agudo, es decir, la pérdida brusca e intensa de todas las funciones

renales y la aparición de «uremia» aguda. En muchas de estas situaciones se puede conseguir la curación. También aquí se puede intentar distinguir entre tubulopatías agudas, como la necrosis tubular, o claramente intersticiales, como la inmunoalérgica, pero en muchas de ellas la distinción es difícil. Dentro de este apartado se suelen incluir por razones didácticas dos enfermedades que no son propiamente tubulointersticiales en un sentido estricto: la necrosis papilar aguda y la necrosis cortical aguda. Ambas producen fracaso renal agudo y son muy graves.

En las **nefropatías intersticiales crónicas** es imposible separar la lesión intersticial de la tubular, ya que ambas existen siempre. Su sintomatología, en general, es muy larvada, ya que al no afectar al glomérulo no producen síndrome nefrítico ni nefrótico. Por tanto, el paciente no observa ni hematuria ni edemas; son poco hipertensoras y, durante mucho tiempo, quizás años, sus síntomas son la pérdida de alguna función tubular, casi siempre la capacidad de concentrar, que sólo se manifiesta por poliuria, nicturia y orina clara. Otras veces, en la analítica observamos acidosis hiperclorémica, pero con mucha frecuencia la primera sintomatología es la de la uremia o el descubrimiento casual de unas cifras de urea y creatinina más elevadas de lo normal. Una breve enumeración, siguiendo un orden de frecuencia, de las distintas nefropatías tubulointersticiales crónicas (NTIC) podría ser la siguiente:

Infecciosas o pielonefritis crónica. Es la invasión del parénquima renal por bacterias, en general por vía ascendente.

Nefropatía obstructiva. Es la repercusión anatómica y funcional de una obstrucción en la vía urológica sobre el riñón.

Tóxicas (por tóxicos industriales, como el plomo, o yatrogénicos). Dentro de este grupo es muy importante no olvidar la nefropatía por analgésicos.

Enfermedades sistémicas. Algunas enfermedades sistémicas, como la sarcoidosis, producen una nefropatía intersticial.

Enfermedades metabólicas. Las más frecuentes son la hiperuricemia, la hipercalcemia y la hipopotasemia.

NTIC hereditarias. En el capítulo de enfermedades hereditarias se estudian algunas NTIC, como la nefronoptosis.

Tubulopatías

Este capítulo es muy interesante desde el punto de vista de la fisiopatología y del conocimiento de la fun-

ción de las distintas partes de la nefrona, pero en realidad su incidencia en la población es muy escasa. La mayor parte de ellas son *hereditarias* y consisten en una alteración en una o varias de las funciones tubulares. En este sentido, se podrían dividir en:

Tubulopatías simples. Cuando la alteración es de un sólo mecanismo, por ejemplo, la diabetes insípida renal, en la cual sólo existe un problema de concentración de la orina.

Acidosis tubulares. Cuando el defecto tubular impide un balance ácido-base adecuado.

Tubulopatías complejas. Cuando coexisten alteraciones de distintos mecanismos tubulares, por ejemplo en el síndrome de Fanconi.

Unas pocas tubulopatías son *adquiridas*; en ellas, en general, la lesión tubular es producida por tóxicos o medicamentos, y unas pocas son *secundarias* a una enfermedad sistémica, como la cistinosis.

Nefropatías vasculares

En este apartado hay que distinguir dos grupos, dependiendo de si los vasos afectados son las arterias o las venas. La **afectación arterial** puede consistir en una disminución de la luz vascular o en una obstrucción completa de la misma. En el primer caso, se produce isquemia, que suele cursar con hipertensión arterial; en el segundo, cuando hay una obstrucción completa, se produce el infarto de la zona irrigada. La **lesión de las venas** consiste generalmente en una trombosis, que puede producirse de forma aguda, en cuyo caso produce infarto hemorrágico del riñón, o crónica, que suele cursar con un síndrome nefrótico.

Bibliografía recomendada

- Alcázar R, Egado J. Síndrome nefrótico: fisiopatología y tratamiento general. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana, 1998.
- Anderson S, Kennefick TN, Brenner B. Renal and systemic manifestation of glomerular disease. En: Brenner & Rector, eds. The kidney, 5.º ed. Philadelphia: W B Saunders Co, Vol. 2, 1996.
- Black RM. Clinical Problems in Nephrology. Boston: Little, Brown and Co, 1996.
- Black RM. Differential diagnosis of glomerular disease. En: Black RM, ed. Clinical Problems in Nephrology. Boston: Little, Brown and Co, 1996.
- Brenner BM. Primary and secondary glomerular diseases. En: Brenner & Rector, eds. The kidney, 5.º ed. Philadelphia: W B Saunders Co, 1996.

Feehally J, Johnson RJ. Introduction to glomerular disease: clinical presentation. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.

Hernando L. Enfoque y valoración del enfermo con patología

renal. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.

Jennette JC, Falk RJ. Síndromes clinicopatológicos glomerulares. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.

Alteraciones del agua y del sodio. Equilibrio hidroelectrolítico

Medio interno
Espacios
Volúmenes
Composición
Intercambio de solvente y solutos
Trastornos de los espacios del medio interno
Trastornos isoosmóticos
Con aumento del volumen extracelular
Con disminución del volumen extracelular o deshidrataciones simples
Trastornos de la osmolaridad
Trastornos hiperosmolares
Trastornos hipoosmolares
Diagnóstico de los trastornos de la hidratación
Tratamiento de los trastornos del agua y el sodio

MEDIO INTERNO

Tal como se describió en el primer capítulo, el medio interno es la solución hidroelectrolítica de nuestro organismo en la que se realizan los procesos vitales. Del medio externo tomamos el oxígeno, la glucosa, etc., pero todos estos elementos tienen que llegar a las células y actuar en ellas.

ESPACIOS

Volúmenes

Las células, la sangre y el líquido intersticial forman en su conjunto el medio interno, que representa aproximadamente el 60 % de nuestro peso corporal. Como hemos señalado, el medio interno se subdivide en otros espacios: el espacio intracelular, que naturalmente es el que está formado por la parte líquida de las células y es aproximadamente el 40 % del peso corporal; y el espacio extracelular, subdividido en intravascular, la parte líquida de la sangre, e intersticial, que está entre los capilares y las células. El espacio intravascular constituye aproximadamente el 5 % y el intersticial el 15 %, de manera que el espacio extracelular representa el 20 % del peso corporal. Existen, además, espa-

cios virtuales o transcelulares, o terceros espacios, que normalmente tienen un volumen mínimo, como la cavidad peritoneal, la cavidad pleural o la luz intestinal. En estos espacios, o bien no hay líquidos o bien están en equilibrio con el intersticial. Sin embargo, en situaciones patológicas, en estas cavidades o en la luz intestinal se pueden secuestrar varios litros de líquido extracelular (fig. 4-1).

Composición

Estos espacios, además de tener volúmenes precisos, poseen una **composición electrolítica** muy concreta; el espacio intracelular contiene sales de potasio, y el extracelular sales de sodio. La cantidad de ambos tipos de sales es tal que la osmolaridad creada por ellas es, aproximadamente, de 290 mOsm/l, de los cuales la mitad corresponde al sodio o al potasio. Esta diferencia tan manifiesta es mantenida de manera activa por la célula mediante las enzimas de la pared de la célula y, muy fundamentalmente, mediante la bomba de sodio/potasio, que está continuamente extrayendo sodio del interior de la célula e introduciendo potasio en ella.

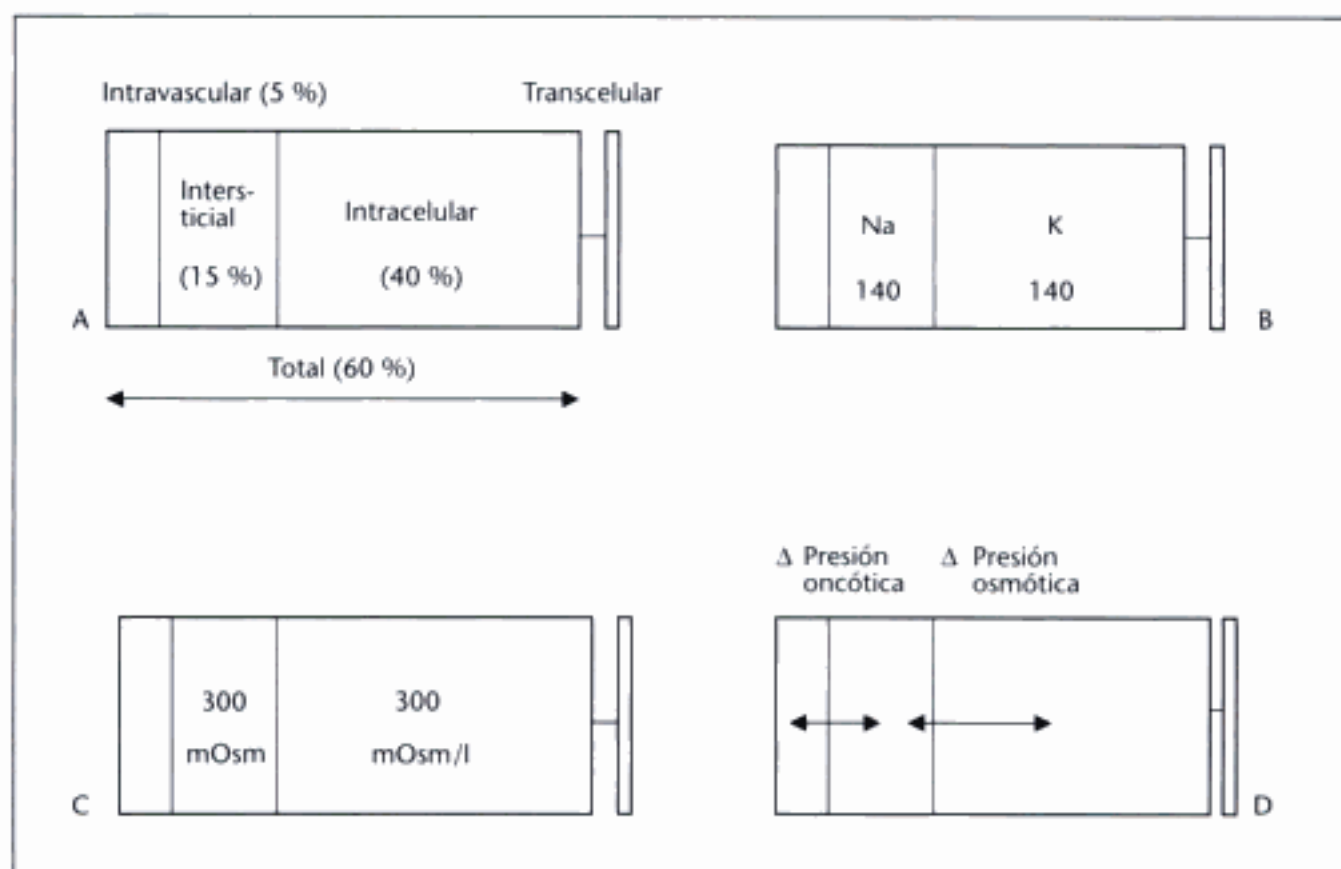


Fig. 4-1 Espacios corporales. A) Volumen. B) Composición. C) Osmolaridad. D) Intercambios. Se representa el volumen, composición y fuerzas de cada espacio del medio interno: total, intravascular, intersticial, intracelular y transcelular.

Intercambio de solvente y solutos

¿Cómo se realizan los intercambios de agua y sales entre los distintos espacios, incluyendo el intercambio con el medio externo?

El intercambio con el medio externo está regulado por la sed y la hormona antidiurética (ADH). Cuando falta agua, aumenta la concentración de los solutos (es decir, de las sales de sodio) en el líquido extracelular; esta hiperosmolaridad produce dos efectos: por un lado, estimula la sed e impulsa a la persona a beber agua; por otro, estimula a la hipófisis a liberar ADH, que, como dijimos en el capítulo 1, permeabiliza el tubo colector, con lo que el agua de la orina pasa del interior del tubo colector al intersticio, y de ahí al lecho vascular. Por tanto, estos dos procesos conducen al restablecimiento de una osmolaridad adecuada. Si ha sucedido el fenómeno inverso, es decir, si hay exceso de agua, la osmolaridad sanguínea disminuye y la hipoosmolaridad elimina la sensación de sed, anula la liberación de ADH por la hipófisis y la orina pierde agua libre, fabricándose una orina con una osmolaridad muy baja.

Existe un segundo factor que regula la sed y la producción de ADH: el volumen sanguíneo. Si la pérdida de líquido extracelular es muy elevada, independientemente de la osmolaridad de la sangre, los receptores de volumen captan esta situación y la intentan restablecer avivando la sed y estimulando la liberación de ADH.

Una vez el agua ha entrado en el organismo, ¿cómo pasa a los distintos espacios corporales?

Dentro del espacio extracelular, las fuerzas que condicionan el paso del agua y los solutos desde el espacio intravascular al intersticial, o viceversa, son las descritas clásicamente en las leyes de Starling: la presión de la sangre dentro del capilar, la presión oncótica de la sangre (consecuencia de la concentración de albúmina) y la presión intersticial de los tejidos. La presión de la sangre tiende a llevar la solución acuosa de la sangre desde el interior de la arteriola al intersticio, a lo que se opone la presión oncótica y la del tejido intersticial; en la parte arterial del capilar, la presión arterial es superior a la suma de las otras dos fuerzas y pasa líquido al intersticio; en la parte venosa del capilar, antes de las vénulas,

las fuerzas se invierten, desciende la presión sanguínea y aumenta la oncótica, ya que se ha concentrado la albúmina.

El intercambio extra e intracelular está regido por la presión osmótica; ésta a su vez es consecuencia de las concentraciones de las sales de sodio. El organismo tiende a igualar todos los espacios, por lo que el agua pasa del lugar de menor al de mayor concentración de sales, de tal forma que tiende a igualarlos, concentrando el de menos sales y diluyendo el de más sales.

Normalmente las personas ingieren tanto líquido como pierden. Las entradas de agua se producen en la vida normal con los líquidos que bebemos, a lo que hay que añadir el agua de los alimentos que ingerimos, que siempre es alta y en algunos casos constituye el 80 % del peso del alimento ingerido. Además, en el organismo se produce la llamada *agua endógena*, que es la que se genera como consecuencia del catabolismo graso, hidrocarbonado y proteico. Se calcula que, aproximadamente, se generan unos 500 ml/día, pero en situaciones patológicas de hipercatabolismo se pueden llegar a producir hasta 2.000 ml/día. Las pérdidas de líquido se producen a través de la orina, las heces, la perspiración insensible y el sudor. Por las heces se pierde muy poco, menos de 200 ml/día; por la perspiración, unos 500 ml/día y, por el sudor, un volumen variable dependiendo de las circunstancias de la persona, ejercicio, temperatura y humedad ambiental; en situaciones patológicas se pueden perder más de 2.000 ml/día.

La composición electrolítica de estas pérdidas acuosas sería la siguiente (tabla 4-1). En situación normal, el riñón regula la pérdida de sodio y potasio por orina de acuerdo con las entradas que se han producido, de tal forma que el organismo está en equilibrio. Como una dieta normal contiene unos 150 mmol/día de sodio, ésta es la cantidad que se elimina por la orina; en cuanto al potasio, la canti-

dad es muy variable, pudiendo calcularse entre 40 y 80 mmol/día. Las heces normales casi no contienen sodio, pero sí algo más de potasio. El agua endógena no lleva sodio, pero si esta agua es consecuencia de la destrucción celular, las células destruidas liberan potasio, que pasa al líquido extracelular. El sudor suele ser muy pobre en sales, pero en algunas circunstancias puede ser rico en sodio y potasio; las glándulas sudoríparas también sufren la influencia de la aldosterona. El agua de la transpiración (pérdidas insensibles de la superficie corporal y del aire expirado) está libre de sales.

En situaciones patológicas o de estrés, o en caso de cirugía, se produce un estímulo de la corteza suprarrenal, un exceso de aldosterona y, consecuentemente, reabsorción de sodio y eliminación de potasio. También el estrés es un estímulo para la ADH y, por tanto, para la reabsorción de agua.

En el aparato digestivo se pueden producir pérdidas externas, que se pueden observar y medir aproximadamente, e internas en el tercer espacio. De las externas, los vómitos contienen poco sodio y mucho ácido clorhídrico; no suelen contener potasio, pero la pérdida de volumen y de sodio provocada por los vómitos estimula el ahorro de sodio en el riñón, que es intercambiado por potasio e hidrógeno. Las pérdidas por vías o fistulas biliares y pancreáticas tienen un alto contenido en sodio y bicarbonato, próximo a la composición sanguínea. Las diarreas, según su intensidad, en un inicio tienen fundamentalmente agua, algo de potasio y menos sodio; pero, si la diarrea es intensa, su composición es semejante a la del contenido intestinal alto, con sodio y bicarbonato, además de potasio procedente de los tramos bajos del intestino. En el tercer espacio, ya sea en la luz intestinal por obstrucción o parálisis intestinal, ya sea en la producción rápida de ascitis, derrame pleural o líquido intersticial en grandes traumatismos o quemaduras, el líquido atrapado es muy semejante al extracelular.

Tabla 4-1 Composición electrolítica de los líquidos orgánicos

	Sodio (mmol/l)	Potasio (mmol/l)	Bicarbonato (mmol/l)	Hidrógeno (mmol/l)
Orina	0-100	20-80	0	
Vómitos	0-20	-	0	> 60
Páncreas-intestino	60-100	-	20-30	0
Diarrea	60-100	20-40	20-30	0
Ascitis-tercer espacio	100-140	5-10	10-20	0

Tabla 4-2 Tabla de los trastornos hidroelectrolíticos corporales

	Volumen extracelular	Volumen intracelular	Na/Osmolaridad	Presión venosa	Tensión arterial	Hematócrito
<i>Isotónicos o isoosmolares</i>						
> Na y H ₂ O	+++	=	Normal			
< Na y H ₂ O	-	=	Normal	-	-	++
<i>Hipertónicos o hiperosmolares</i>						
> Na	+++	-	+++	++	+	-
< H ₂ O	-	-	+++	-	-	Normal
<i>Hipotónicos o hipoosmolares</i>						
< Na	-	+++	-	-	-	++
> H ₂ O	+++	+++	-	++	++	Normal

> = ganancia; < = pérdida; ++ = aumentado; - = disminuido.

TRASTORNOS DE LOS ESPACIOS DEL MEDIO INTERNO (tabla 4-2)

Trastornos isoosmóticos (tabla 4-3)

Como el espacio intracelular sólo se puede alterar si existe un trastorno en la osmolaridad sanguínea, es fundamental dividir los trastornos hidroelectrolíticos en dos grupos, según sean con o sin modificación de la osmolaridad, ya que en este caso el espacio intracelular está íntegro.

A su vez, los trastornos isoosmóticos se pueden subdividir en dos grandes grupos: con aumento o con disminución del volumen extracelular.

TRASTORNOS ISOOSMÓTICOS CON AUMENTO DEL VOLUMEN EXTRACELULAR

Son aquellas situaciones en que hay edemas sin que la osmolaridad ni el sodio plasmático estén al-

terados. Estas situaciones no deberían realmente estudiarse en este capítulo, ya que cada alteración correspondería a una especialidad: los edemas del paciente cardíaco o del cirrótico deben ser estudiados en medicina interna, ya sea en cardiología o en gastroenterología, y los del paciente renal, en su capítulo correspondiente de este libro (síndromes renales). No obstante, recordemos que, tanto en los enfermos cardíacos como en los hepáticos, el edema parece deberse a la existencia de un volumen sanguíneo eficaz disminuido, que determina, en consecuencia, que los receptores de volumen induzcan al riñón a no eliminar sodio y, secundariamente, a no eliminar agua. En las primeras fases del fracaso renal, tanto agudo como crónico, puede existir edema con sodemia normal, pero rápidamente se produce hiposodemia, ya que el paciente no deja de producir agua endógena, de beber o de recibir líquidos por vía intravenosa y, en cambio, tiene restringida la entrada de sodio. También, aunque de manera excepcional, se pueden producir edemas ya-trogénicamente, cuando a un paciente que tiene un trastorno grave de la función renal se le administra un exceso de agua y sal. Existe asimismo un tipo de edema mal conocido, si bien más frecuente de lo reseñado, que es el edema idiopático o edema cíclico idiopático; se observa sobre todo en mujeres y suele coincidir con los ciclos femeninos, en los cuales la paciente puede ganar 3, 4 o 5 kg de peso, que luego pierde espontáneamente. También existe un aumento del volumen extracelular en el hiperaldo-steronismo primario; en esta enfermedad se produce un exceso de aldosterona que induce al riñón a reabsorber sodio, reabsorbiéndose a continuación

Tabla 4-3 Causas de los trastornos isoosmóticos con sodio normal

- ◆ Aumento del volumen extracelular
 - Edemas
 - Cardíacos
 - Hepáticos
 - Renales
 - Idiopáticos o cíclicos
 - Hiperaldoesteronismo primario
 - ◆ Disminución del volumen extracelular
 - Digestivo
 - Diarrea leve
 - Vómitos leves
 - Renales
 - Tiacidas

agua, lo que produce una dilatación del volumen extracelular. Esta dilatación es, sin embargo, de poca importancia, ya que el organismo pone en marcha otros mecanismos para escapar de esta situación y no continúa indefinidamente reteniendo agua y sodio, sino que establece un nuevo nivel de normalidad.

TRASTORNOS ISOOSMÓTICOS CON DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN EXTRACELULAR O DESHIDRATAACIONES SIMPLES

Son muy frecuentes y corresponden a las pérdidas de agua y sal en proporciones semejantes a las de la sangre. Las causas más frecuentes de estas alteraciones son los trastornos digestivos, diarreas y/o vómitos, si bien otras veces se producen por pérdidas insensibles pero continuas de sodio, que llevan a una reducción crónica del volumen sanguíneo, sin grandes modificaciones de la sodemia. Estas situaciones se observan en las personas que toman continuamente diuréticos (como es el caso de los hipertensos) o laxantes, o bien personas que vomitan de forma crónica, como en la bulimia. En esta situación, lo que se observa son las consecuencias de la contracción del volumen extracelular: el paciente tiene sed, la piel está seca, existe el pliegue cutáneo de la deshidratación, la presión venosa está disminuida y, en consecuencia, las venas yugulares o del dorso de la mano están colapsadas. A su vez, la disminución del volumen sanguíneo produce una disminución de la tensión arterial y del flujo sanguíneo renal y, en general, una disminución del filtrado glomerular, lo cual produce una elevación en sangre de la urea y la creatinina, proporcionalmente más importante en el caso de la urea. Observamos una orina concentrada, con densidad elevada y baja concentración de sodio.

Trastornos de la osmolaridad

Cuando se altera el volumen del espacio extracelular y al mismo tiempo se modifica la osmolaridad, también se altera el volumen del espacio intracelular. El trastorno de la osmolaridad puede ser por exceso o por defecto de osmoles, es decir por hiper o hipoosmolaridad.

TRASTORNOS HIPEROSMOLARES (tabla 4-4)

Son aquellos en los cuales, de forma relativa, hay más solutos (en general, sales de sodio) que agua, lo cual en principio no indica si sobra sodio o falta agua. Por tanto, estos trastornos se pueden subdividir en los dos siguientes apartados: por exceso de sodio y por defecto de agua.

vidir en los dos siguientes apartados: por exceso de sodio y por defecto de agua.

Trastornos hiperosmolares por exceso de sodio.

Son siempre yatrogénicos. Se producen por administrar un exceso de solutos, en general sodio, bien por vía intravenosa en un paciente con alimentación parenteral, bien por vía oral, al administrar alimentos o biberones con un exceso de solutos. Se han descrito algunos casos muy graves de hipersodemias epidémicas en nidos o guarderías, por error en la preparación de los biberones. Una situación muy poco frecuente es la inyección intravenosa de bicarbonato sódico molar para corregir la acidosis láctica de un paro cardíaco.

Al existir un exceso de sal, aumenta la osmolaridad extracelular y, secundariamente, pasa agua desde el espacio intracelular al extracelular, en un intento de corregir la hiperosmolaridad sanguínea. La consecuencia de este trastorno es la contracción del volumen intracelular y la expansión del extracelular; si la hipersodemia es muy grave y prolongada, la deshidratación y contracción de las células es muy importante y se manifiesta fundamentalmente por trastornos del sistema nervioso central: irritabilidad, llanto, hiperreflexia, alucinaciones y, finalmente, coma y muerte. La hipersodemia en niños puede ser muy grave y producir lesiones cerebrales irreversibles, secundarias a hemorragias del parénquima cerebral o subaracnoideas. La expansión del volumen extracelular se manifiesta por tendencia a la hipertensión, pulso fuerte, piel turgente y tendencia al edema.

Trastornos hiperosmolares por defecto de agua o deshidratación mixta extra e intracelular. Esta situación clínica se caracteriza por la disminución del

Tabla 4-4 Causas de los trastornos hiperosmolares con hipersodemia

- ◆ Exceso de sodio
 - Yatrogenia
 - Biberones con sal
 - Paro cardíaco
- ◆ Defecto de H₂O
 - Pérdida de consciencia
 - Imposibilidad de beber
 - Aislamiento forzado
 - Coma diabético hipersodémico
 - Ancianos con infecciones graves

volumen de agua del organismo, si bien manteniéndose un capital sódico bastante normal. Como consecuencia de la pérdida de agua, se concentran todos los espacios del medio interno. La contracción se inicia en el espacio extracelular pero, al disminuir el agua, se concentran los solutos, particularmente las sales de sodio, de manera que la osmolaridad sobrepasa los 300 mOsm/l. Esto obliga al agua a desplazarse desde el espacio intracelular, que tiene una osmolaridad inferior a 300 mOsm/l, al extracelular; si la disminución del agua persiste, esta alteración se agrava progresivamente, disminuyendo ambos volúmenes, intra y extracelular, con hiperosmolaridad en ambos espacios.

La disminución del volumen extracelular produce una típica deshidratación, caracterizada por sed intensa, oliguria, orina concentrada, signos de deshidratación, pliegue cutáneo, sequedad de piel y mucosas, disminución de la presión venosa, hipotensión, taquicardia y uremia.

La contracción del volumen intracelular con hiperosmolaridad produce los mismos síntomas que se describieron en el cuadro anterior, reflejados fundamentalmente por una sintomatología del sistema nervioso central.

Esta alteración clínica del equilibrio hidroelectrolítico puede observarse, fundamentalmente, en situaciones de pérdida de consciencia, de imposibilidad de conseguir agua o en los niños muy pequeños que no pueden expresar la sensación de sed. Efectivamente, la hiperosmolaridad produce de inmediato sed y, en consecuencia, se bebe y se restaura la situación de normalidad. Estos cuadros sólo aparecen cuando el paciente está en coma o se halla en un postoperatorio en que no puede ingerir; también cuando se está perdido en el desierto, o en casos de niños que no saben expresarse. No obstante, puede encontrarse una situación de mínima deshidratación intra y extracelular en las distintas diabetes insípidas, tanto hipofisarias como renales, ya que el organismo termina por acostumbrarse a un nuevo equilibrio, con mayor osmolaridad y ligera contracción de ambos espacios.

En personas de edad avanzada, se han descrito estos cuadros en dos situaciones distintas. Una de ellas es una situación muy bien definida, conocida como *coma diabético hipersodémico no cetoacidótico*, en el cual la hiperglucemia condiciona una diuresis osmótica que arrastra fundamentalmente agua, la natriuresis es mucho menor y, en consecuencia, la pro-

porción agua/sodio favorece la hipersodemia. En estos casos, es muy frecuente encontrar una patología infecciosa pulmonar asociada, la cual probablemente disminuye el nivel de consciencia del anciano y la sensación de sed. La otra situación se presenta en ancianos no diabéticos, asociadas a infecciones, generalmente urológicas, que suelen afectar el grado de consciencia, con disminución de la sed e hipersodemia, que cierra el círculo al afectar todavía más a la consciencia.

TRASTORNOS HIPOSMOLARES

Los trastornos hipoosmolares (tabla 4-5) son alteraciones con hiposodemia o hipoosmolaridad que, como en el caso de los trastornos hiperosmolares, no representan forzosamente un empobrecimiento del capital sódico del organismo; pueden estar producidos, efectivamente, por una pérdida de sales de sodio, pero también pueden ser la consecuencia de una intoxicación acuosa o un exceso de agua.

Trastornos hipoosmolares por defecto de sodio o deshidratación extra con hiperhidratación intracelular. Son trastornos muy frecuentes debidos a la pérdida excesiva de sodio, proporcionalmente mayor que la de agua, que se produce fundamentalmente a través del aparato digestivo y de la orina, y muy infrecuentemente, por el sudor.

Tabla 4-5 Causas de los trastornos hipoosmolares con hiposodemia

- ◆ Falta de sodio
 - Aparato digestivo
 - Fístulas altas
 - Biliar
 - Pancreática
 - Yeyunoduodenal
 - Diarreas coleriformes
 - Atrapamiento en luz intestinal
 - Orina
 - Diabetes mellitus descompensada
 - Diuréticos potentes
 - Insuficiencia suprarrenal
 - Nefropatías con pérdida de sodio
 - Poliuria post-fracaso renal agudo, renal y urológico
- ◆ Exceso de H₂O
 - Fracaso renal agudo o crónico
 - Edemas refractarios al tratamiento
 - Secreción inadecuada de ADH

La pérdida que se produce por el aparato digestivo puede a su vez tener muy distintos orígenes, pudiendo tratarse de pérdidas altas por fístulas duodenales, biliares y pancreáticas. El contenido de estas secreciones se caracteriza por ser rico en sodio, con una composición parecida a la de la sangre (sodio superior a 100 mmol/l y bicarbonato próximo a 30 mmol/l). La aparición de la hiposodemia está favorecida por una terapéutica hidroelectrolítica inadecuada; estos pacientes generalmente reciben líquidos intravenosos, con los cuales se reponen más o menos bien las pérdidas acuosas, pero se olvida su alta concentración en sodio y bicarbonato. Otra causa digestiva de deshidratación hipoosmolar es la diarrea; cuando ésta es muy profusa, arrastra contenido intestinal alto, con elevada concentración de sodio y bicarbonato; además, la diarrea profusa produce una depleción de potasio, inicialmente por la pérdida de este elemento por las heces pero, además, por la imposibilidad de su ingesta al existir un trastorno médico o quirúrgico del aparato digestivo. A estas pérdidas digestivas se suman las renales. Por un lado, en la orina siempre hay una pérdida de potasio obligatoria, ya que el riñón no puede reducir a cero la eliminación de potasio y, por otro lado, la depleción de sodio hace que éste se intercambie en el tubo distal por potasio, de tal forma que se ahorra sodio pero se pierde potasio. Finalmente, una causa digestiva de hipovolemia hipoosmolar por pérdida de sodio es el atrapamiento en el tercer espacio, la luz intestinal, cuando se produce una obstrucción o parálisis intestinal; en esta situación se acumula en la luz intestinal un gran volumen (varios litros) de líquido extracelular; el tratamiento con líquidos intravenosos no tiene en cuenta la alta concentración de sodio, y su reposición inadecuada conduce a la hiposodemia.

El sodio se pierde por la orina por distintas causas, que de una manera sencilla se podrían enumerar de la siguiente manera: *a)* diabetes mellitus descompensada, la presión osmótica de la glucosa en la orina del diabético produce una diuresis osmótica, tanto de sal como de agua, pero el paciente sigue bebiendo y, en cambio, toma menos sal; *b)* tratamiento prolongado de la hipertensión con diuréticos tiacídicos, que dificultan la eliminación de agua libre y, en consecuencia, determinan que la diuresis siempre vaya acompañada de pérdida de sodio en proporción mayor a la de agua; *c)* insuficiencia suprarrenal o enfermedad de Addison, en la cual el hipoadosteronismo y, en general, la poca

producción de hormonas mineralocorticoides por la corteza suprarrenal producen una gran pérdida de sodio por orina; esta situación suele ir acompañada de hiperpotasemia, por la imposibilidad de intercambiar sodio por potasio en el riñón, y *d)* nefropatías que cursan con pérdida de sodio; en general, las que afectan a la médula renal, al intersticio y las nefropatías tubulointersticiales, sin olvidar la fase poliúrica del fracaso renal agudo ni los riñones poliquísticos.

En la deshidratación hipoosmolar por pérdida de sodio, se produce hipovolemia del espacio extracelular pero no del intracelular ya que, como se ha repetido varias veces, el agua se desplaza del espacio de menos al de más osmolaridad por lo que, al perder sodio y bajar la osmolaridad sanguínea, toda el agua extracelular, incluida la intersticial, tiene una osmolaridad baja y, consecuentemente, se desplaza al interior de las células, creándose una situación paradójica: contracción o deshidratación extracelular y, al mismo tiempo, edema celular con aumento del espacio intracelular. La consecuencia es la aparición de sintomatología del sistema nervioso central, que se inicia con algo de torpeza intelectual e hiporreflexia y puede progresar hasta coma, convulsiones y muerte por edema cerebral. Simultáneamente, están presentes algunos de los síntomas de la deshidratación, como hipotensión, taquicardia, presión venosa baja, oliguria y uremia, pero faltan otros; así, por ejemplo, no hay sensación de sed, ya que no existe hiperosmolaridad, ni pliegue o signos de deshidratación dérmica, ya que las células están edematosas.

Trastornos hipoosmolares por exceso de agua o hiperhidratación extra e intracelular. En este trastorno hidroelectrolítico, la hipoosmolaridad, consecuencia de la hiposodemia, no es consecuencia de falta de sodio, sino de exceso de agua y, muy frecuentemente, este exceso de agua va unido a un exceso de sodio, aunque proporcionalmente el exceso de agua es mayor que el de sodio y el desequilibrio entre ambos, agua y sodio, se refleja por una menor concentración plasmática de sodio.

La causa más frecuente de esta alteración es el fracaso renal, bien agudo o crónico; en esta situación los riñones son incapaces de eliminar el agua y la sal ingeridas, y ambos elementos se almacenan en exceso en el organismo enfermo. Habitualmente, en estos casos se restringe la ingesta de sal, pero no se puede hacer lo mismo con el agua e, incluso aunque fuera posible no tomar nada de agua, siempre se ingeriría con

los alimentos, con lo que se produciría agua endógena, secundaria al catabolismo de los principios inmediatos. La retención de agua y sal produce una hipervolemia extracelular pero, como simultáneamente existe hiposodemia, la hipoosmolaridad provoca el desplazamiento de parte del agua al espacio intracelular y, en consecuencia, hipervolemia intracelular.

También se observa hipoosmolaridad secundaria a hiposodemia en los edemas intratables, refractarios, tanto cardíacos como hepáticos. En ambas situaciones, la enfermedad inicial, cardíaca o hepática, produce una eliminación nula de sodio por orina, lo cual es la causa de los edemas; sin embargo, a su vez, a través de distintos mecanismos (exceso de ADH, uso de diuréticos que inhiben la eliminación de agua libre, etc.), el riñón también retiene un exceso de agua y, como en el caso anterior, la ingesta de sodio puede llegar a ser mínima, pero no así la del agua. De esta forma, se llega a la situación paradójica de una persona muy edematosa que puede morir a causa de edema pulmonar, con desmesurado exceso de sodio pero con hiposodemia.

Existen otras causas de hiposodemia, que cursan todas con aumento del volumen intracelular, pero no siempre con aumento del espacio extracelular. De entre todas ellas, merece la pena recordar la producción inadecuada de ADH o de sustancias semejantes (*ADH-like*), que tiene como consecuencia la retención excesiva de agua en el riñón, hiposodemia, hipoosmolaridad e hipervolemia intracelular.

Todas estas situaciones de hipoosmolaridad/hiposodemia tienen en común la sintomatología que hemos descrito: edema celular y, fundamentalmente, edema de las células cerebrales, que puede llevar a la muerte. En la situación, nada infrecuente, en la que coexiste un exceso de sal, como ocurre en el fracaso renal, se produce una expansión del volumen extracelular que condiciona la aparición de edemas, hipertensión arterial, hipertensión venosa y, frecuentemente, fallo del ventrículo izquierdo y edema agudo de pulmón.

DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DE LA HIDRATACIÓN

El diagnóstico de estas alteraciones debe seguir los mismos pasos que cualquier otro proceso diagnóstico, comenzando por la historia clínica y siguiendo por la exploración física y el análisis de los datos de laboratorio.

La historia clínica debe ir encaminada a dos ámbitos: en primer lugar, al diagnóstico de la enfer-

medad base, causante del problema (diabetes, obstrucción intestinal, insuficiencia suprarrenal, etc.) y, en segundo lugar, a conocer y cuantificar el trastorno hidroelectrolítico. En este capítulo no se analizará el diagnóstico de la enfermedad base, pero sin este conocimiento es inútil determinar el trastorno hidroelectrolítico, ya que será imposible corregir una hiposodemia por falta de hormonas suprarrenales si éstas no son administradas al mismo tiempo que los electrolitos perdidos.

Simultáneamente al interrogatorio «etiológico», se debe realizar un interrogatorio sobre las pérdidas y entradas de agua y sales. Debemos cuantificarlas reconstruyendo el historial diario, e intentar un balance diario de las pérdidas de agua y sodio. Con ese historial, deberíamos tener un diagnóstico de situación cualitativo y algo cuantitativo, es decir, deberíamos saber si hay contracción de los espacios extra e intracelular, y disponer de un cálculo aproximado de estas cantidades (2 o 10 l). En estos cálculos, no se deben olvidar los espacios transcelulares o terceros espacios, ni las pérdidas y las ganancias insensibles; por ejemplo, una gran producción de agua endógena en un estado catabólico sin alimentación adecuada.

Inmediatamente debemos intentar confirmar nuestras ideas diagnósticas con la exploración física. En la exploración, debemos fijarnos prioritariamente en la presión venosa. La presión venosa se puede medir de forma directa con un catéter en la cava; éste es el único método exacto pero, aun así, puede dar lugar a muchos errores. Si el catéter no está bien puesto y bien cuidado puede darnos datos erróneos; basta recordar que el cero de la presión venosa corresponde a la altura del corazón de manera que, si el paciente se moviliza, pasando de estar tumbado a sentado, también cambia el cero y, por tanto, el valor obtenido. Por ese motivo, es muy importante fijarse en las yugulares y las venas del dorso de las manos; la repleción de estas últimas es un dato muy indicativo y, cambiando la altura de las manos, desde por encima del corazón a por debajo de la cama, podemos tener una idea bastante aproximada de la presión venosa. Éste es un punto clave: una presión venosa baja indica un volumen intravascular bajo, diga lo que diga nuestro razonamiento diagnóstico o los datos de laboratorio, y una presión venosa alta, si está descartada la insuficiencia cardíaca, indica hipervolemia.

Naturalmente, también deben buscarse signos de deshidratación (pliegue cutáneo, sequedad de axi-

las e ingles) o de hiperhidratación (edemas y bases pulmonares ocupadas).

Una vez que, con la historia clínica y la exploración física, creemos saber cuál es la enfermedad básica y la situación de hidratación o deshidratación del paciente, debemos acudir a la analítica con el fin de confirmar nuestro diagnóstico y cuantificarlo.

En primer lugar, deberíamos intentar confirmar si hay o no hipervolemia y, para ello, nos pueden servir aquellos elementos sanguíneos que se concentran o diluyen cuando existe deshidratación o hipervolemia. Estos elementos son el hematocrito, o la hemoglobina, y las proteínas totales; estos dos componentes, hematíes y proteínas, están diluidos en la sangre, y el análisis nos indica su concentración porcentual, no su cantidad total. Un hematocrito del 45 % indica que el 45 % de la muestra sanguínea está formada por hematíes, pero si la persona ha perdido volumen líquido del espacio extracelular, la misma cantidad de hematíes ya no ocupa el 45 % sino el 50 o el 52 %, no por haber aumentado el número de hematíes sino por haber disminuido el agua donde esos hematíes estaban diluidos. En general, se considera que en un adulto la pérdida de 200 ml de líquido extracelular produce una elevación de 1 punto del hematocrito. Por ejemplo, si una persona pasa del 45 al 50 % de hematocrito, habrá perdido 200 por 5, es decir, 1.000 ml, de solución salina *extracelular*. Naturalmente, estos razonamientos sólo son válidos si la persona no ha sangrado ni ha sido transfundida.

El siguiente paso es intentar conocer la situación del espacio intracelular y, para ello, como se ha dicho varias veces en este capítulo, es imprescindible conocer y comprender la cifra de sodio en sangre. Un sodio alto en sangre siempre representa una disminución del volumen intracelular. Por la historia clínica y la exploración sabremos si este aumento del sodio en sangre se debe a la falta de agua (la situación más frecuente), o a un error iatrogénico por administración excesiva de sodio. En el primer caso, el volumen extracelular estará disminuido; en el segundo, estará aumentado; en caso de duda, las cifras de presión venosa nos aclararán la situación. En el caso más frecuente de pérdida de agua en los dos espacios, el cálculo es fácil de realizar. Aunque el sodio sólo es extracelular, la osmolaridad regula ambos espacios, intra y extracelular; por tanto, el cálculo se debe hacer sobre la cifra de sodio en sangre, pero sobre el volumen total del agua corporal, el 60 % del peso corporal. Se resta la cifra teórica de

sodio de la cifra de sodio que tiene el paciente y se multiplica por el 60 % del peso corporal:

$$[(Na_p - Na_t) \times (\text{Peso} \times 0,6)]$$

Por ejemplo: $(160 - 150) \times (70 \times 0,6) = 420$. Estos son los mOsm que el organismo tiene en exceso. Para saber el agua que se ha perdido y que restauraría la osmolaridad a la normalidad, hay que hacer una regla de tres: si 150 mmol de sodio están disueltos en 1 l de agua corporal, 420 estarán en X; es decir: $420/150 = 2,8$ l o 2.800 ml de agua.

Si, por el contrario, se trata de hiposodemia, y ésta no está producida por un exceso de agua, caso nada infrecuente, sino por la pérdida de sodio, el cálculo se hace de manera muy semejante: se resta el valor encontrado del valor teórico y se multiplica por el agua corporal total:

$$[(Na_t - Na_p) \times (\text{Peso} \times 0,6)]$$

Por ejemplo, si el valor de sodio encontrado es 120: $(140 - 120) \times (70 \times 0,6) = 840$. Estos son los mmol de sodio que se han perdido, o el balance negativo de sodio. Para saber qué cantidad de suero salino debería ser repuesta, basta, igual que en el caso anterior, con hacer una regla de tres: si 140 mmol de sodio están en 1 l de suero salino, 840 estarán en 6 l o 6.000 ml. En estos dos últimos párrafos hay aparentemente un error: en el primero de ellos se utiliza como cifra de sodio de referencia 150 y, en el segundo, 140. No es un error: la cifra normal de sodio varía entre 150 y 140, y en cada caso se utiliza la cifra más próxima al sodio real, al del paciente, para no hacer un cálculo exagerado.

Para finalizar este capítulo es preciso destacar algunos puntos. En primer lugar, la aparente contradicción entre la cifra de sodio en sangre y el capital o cantidad total de sodio: la hipersodemia suele ser consecuencia de la falta de agua, no del exceso de sodio y, de forma semejante, en un gran número de pacientes la hiposodemia no es consecuencia de la pérdida de sodio, sino del exceso de agua. En segundo lugar, resaltar lo engañoso que puede ser el término deshidratación, ya que puede coexistir deshidratación extracelular con hiperhidratación intracelular y, a la inversa, hiperhidratación extracelular con deshidratación intracelular. En tercer lugar, y como consecuencia de los dos puntos anteriores, debemos recordar que, para saber si hay o no deshidratación o contracción del espacio extracelular, el mejor método es la medida de la presión venosa, y la única forma

de saber cómo está el espacio intracelular es la valoración de la presión venosa y, fundamentalmente, de la cifra de sodio en sangre.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL AGUA Y EL SODIO

Como es imposible planear y realizar el tratamiento de los trastornos del agua y el sodio sin tener en cuenta de forma simultánea las alteraciones del potasio y del equilibrio ácido-base, el tratamiento se verá conjuntamente en el capítulo 5, «Alteraciones del equilibrio ácido-base y del potasio».

Bibliografía recomendada

Berl T, Kumar S. Disorders of water metabolism. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.

Black RM. Hyponatremia. En: Black RM, eds. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little, Brown and Co, 1996.

Black RM. Hypernatremia and polyuric states. En: Black RM eds. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little, Brown and Co, 1996.

Caramelo C, Berl T. Trastorno de la osmolaridad de los líquidos orgánicos. Alteraciones del agua. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.

Chatoth DK, Andreoli TE. Disorders of extracellular volume. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.

Palevsky PM. Hipernatremia. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.

Robertson GL, Berl T. Pathophysiology of water metabolism. En: Brenner & Rector, eds. *The kidney*, 5.º ed. Philadelphia: W B Saunders Co, Vol. 1, 1996.

Verbalis JG. Hiponatremia y trastornos hipoosmolares. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.

Alteraciones del equilibrio ácido-base y del potasio

Definiciones

Equilibrio ácido-base en el hombre

Trastornos del equilibrio ácido-base de origen respiratorio

Acidosis respiratoria

Alcalosis respiratoria

Trastornos del equilibrio ácido-base de origen metabólico

Acidosis metabólica

Alcalosis metabólica

Trastornos mixtos del equilibrio ácido-base

Acidosis/acidemia y alcalosis/alcalemia

Acidosis o alcalosis metabólica con compensación por alcalosis o acidosis respiratoria y a la inversa

Más definiciones: parámetros de laboratorio

Trastornos del potasio y del equilibrio ácido-base

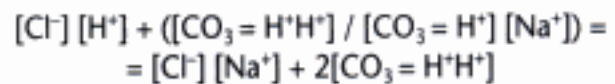
Tratamiento de los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base

DEFINICIONES

Ácido. Un ácido es una molécula que en disolución libera un hidrogenión: $[A^- H^+] = [A^-] + [H^+]$.

Ácidos fuertes y ácidos débiles. Un *ácido fuerte* es aquel que en disolución se halla casi totalmente disociado y libera la práctica totalidad del H^+ que compone su molécula. Un *ácido débil* es el que libera muy pocos H^+ de su molécula. Por tanto, el ácido fuerte, al liberar muchos H^+ , acidifica mucho la solución en la cual están disueltos, mientras que el débil acidifica muy poco.

Buffer. Un *buffer* es la combinación de un ácido débil y una sal fuerte, o muy disociada, en la misma solución. Cuando a esta solución que contiene un *buffer*, se añade un ácido fuerte, el catión de la sal se une al ácido fuerte y lo convierte en sal, mientras que el anión de la sal del *buffer* acepta el H^+ , convirtiéndose en ácido débil; de esta forma, sin haber variado la cantidad total de H^+ , han disminuido los H^+ libres y, por tanto, la acidez de la solución decrece. El ejemplo del *buffer* ácido carbónico (ácido débil) y el bicarbonato sódico (sal fuerte) muestra muy claramente este proceso:



Al introducir el ácido clorhídrico, un ácido muy fuerte, su H^+ se une al ácido carbónico, un ácido débil, y el cloro forma cloruro sódico, una sal muy disociada, pero que no modifica la acidez de la solución. En el organismo, la eficacia del *buffer* ácido carbónico/bicarbonato sódico se refuerza porque el ácido carbónico se disocia en dióxido carbónico y agua ($CO_3HH = CO_2 + H_2O$), y el CO_2 se elimina por los pulmones. De esta manera, el H^+ del ácido fuerte –en este ejemplo, el clorhídrico– queda totalmente neutralizado y eliminado.

pH. Según una opinión muy generalizada, los médicos cometimos un error al aceptar este concepto en nuestra práctica diaria. Fue una «floritura química» que en la actualidad nos obliga a pensar «cabeza abajo» y a «andar a salto» de progresión geométrica, cuando podríamos «caminar de pie» y a «ritmo aritmético». Veamos en que consiste el pH.

La acidez de una solución viene determinada por la cantidad de H^+ libres disueltos en ella. Como el agua se considera neutra, ni ácida ni alcalina, se de-

ció que la referencia para la acidez sería la concentración de hidrógenos en el agua. La concentración de H^+ en el agua es de 0,00000001 mol/l. Naturalmente, se trata de una cifra muy difícil de manejar, por lo que la solución más sencilla hubiera sido desplazar la coma hacia la derecha y modificar progresivamente las unidades: primero tres ceros, con lo que la unidad sería entonces mmol; otros tres ceros, con lo que sería μmol y, otros tres ceros, con lo que sería nmol. Es decir, la concentración de H^+ en el agua sería de 10 nmol. Pero Sorensen, en lugar de hacer este razonamiento tan simple, siguió un camino muy complejo: 0,00000001 es igual a $1/10.000.000$, pero $1/10.000.000$ es igual a $1/10^7$; a su vez, $1/10^7$ es igual a 10^{-7} , y el logaritmo de 10^7 es 7, con lo que el logaritmo de 10^{-7} debería ser -7 , y 7 es una cifra que resulta fácil de manejar. Así pues, se aceptó que para expresar la concentración de H^+ en el organismo es mejor utilizar el logaritmo de la concentración. Sin embargo, a Sorensen se le planteaba un nuevo problema: los números negativos no tienen logaritmos. Así, cambió el concepto y en lugar de hablar de $-\log H$, se inventó el término pH. Por esta razón, la concentración de H^+ o acidez de una solución se expresa como el logaritmo negativo de la concentración de H^+ . En consecuencia, cuanto más H^+ hay en una solución, menor es el pH. Tal y como decíamos «no andamos de pie sino de cabeza», esto es, al revés, y cuando se modifica la cifra del pH, lo que está expresando es una modificación exponencial, geométrica, de la concentración de H^+ .

EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE EN EL HOMBRE

(tabla 5-1)

Se trata de un problema muy complejo, pero que, de una manera simple, se podría resumir así:



donde $CO_2 = pCO_2$
 $CO_3H = \text{bicarbonato}$
 $[H] = pH$.

En el organismo siempre se están produciendo ácidos, bien como consecuencia del metabolismo intermedio, bien por ingesta de productos ácidos. Estos ácidos liberan H^+ que se encuentra con el *buffer* ácido carbónico/bicarbonato, desplazándolo hacia el ácido carbónico, pero éste se descompone en

agua y anhídrido carbónico, que se elimina por los pulmones. El lado de la derecha de la ecuación es la llamada *parte metabólica* del equilibrio ácido-base, y el lado izquierdo de la ecuación es la *parte respiratoria* del equilibrio ácido-base. A su vez, cada una de estas partes se mide con sus respectivos parámetros: la concentración de H^+ por el pH; la concentración de anhídrido carbónico por la pCO_2 , y la del anión CO_3H como bicarbonato. Esta ecuación sigue las leyes de las masas; es decir, se debe conservar la proporción entre las dos partes de la ecuación. Si aumenta el H^+ , debe disminuir el bicarbonato; si disminuye éste, debe aumentar el H^+ ; así, el producto de ambos siempre permanece igual. Si uno de los elementos aumenta o disminuye, y no puede ser compensado por el otro elemento de la misma parte de la ecuación, toda ella aumenta o disminuye. De este modo, si aumenta el CO_2 , como el agua del cuerpo no se puede modificar, aumentan tanto el bicarbonato como el H^+ .

Trastornos del equilibrio ácido-base de origen respiratorio

Aunque esta parte del capítulo es recogida por otra parte de la patología médica, es aconsejable introducir aquí un breve recuerdo de los trastornos que se producen por alteración respiratoria, que básicamente son de dos tipos: acidosis y alcalosis.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

La acidosis respiratoria se produce siempre por una acumulación de CO_2 que, a su vez, es siempre debida a un defecto en los alvéolos o vías respiratorias, que impide la espiración de este gas. La acu-

Tabla 5-1 Trastornos acidobásicos

Tipo de trastorno	pCO_2	CO_3H	H^+	pH
Respiratorios				
Acidosis	↑	↑	↑	↓
Alcalosis	↓	↓	↓	↑
Metabólicos				
Acidosis				
Exceso H^+	↓	↓	↑	↓
Déficit bicarbonato	↓	↓	↑	↓
Alcalosis				
Déficit H^+	±	↑	↓	↑
Exceso bicarbonato	±	↑	↓	↑
Acidosis mixta (metabólica + respiratoria)	±	±	↑↑	↓↓

mulación de CO_2 se traduce en un aumento del ácido carbónico y del bicarbonato; a su vez, el aumento de ácido carbónico produce un aumento del H^+ libre y, por tanto, de la acidosis de la sangre. Este conjunto de modificaciones se expresa analíticamente de la siguiente manera: el aumento del CO_2 , como un aumento de la pCO_2 ; el aumento del ácido carbónico, como un aumento del H^+ o una disminución del pH, y el aumento del bicarbonato, o anión carbónico, como un aumento del bicarbonato. El aumento del bicarbonato se produce como consecuencia de una mayor reabsorción del bicarbonato en el túbulo renal, lo que se suele denominar *compensación renal*.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

La alcalosis respiratoria se produce siempre por un lavado excesivo del CO_2 , debido a una hiperventilación: a) emotiva, b) por un estímulo del centro respiratorio, por ejemplo por ingesta de ácido acetilsalicílico o c) por hiperventilación en la respiración asistida. Clínicamente, la alcalosis, sea respiratoria o metabólica, se puede manifestar por hormigueos, calambres musculares (la típica «mano de comadrona») y falta de fuerza muscular.

La hiperventilación produce un descenso del CO_2 que, a su vez, provoca una disminución del ácido carbónico y, consecuentemente, una disminución del H^+ y, por tanto, un aumento del pH. La disminución del CO_2 provoca también una disminución del anión bicarbonato; la disminución del bicarbonato se produce como consecuencia de la disminución de la reabsorción de bicarbonato en el túbulo renal, es decir, a través de la compensación renal.

Trastornos del equilibrio ácido-base de origen metabólico

En estos trastornos, la alteración se origina en el riñón o a partir de otros procesos metabólicos, y la modificación originaria se encuentra en la producción de H^+ o de bicarbonato. Igual que en las alteraciones respiratorias, existen dos grandes grupos de alteraciones metabólicas: acidosis y alcalosis.

ACIDOSIS METABÓLICA (tabla 5-2)

La acidosis metabólica se puede producir por exceso de H^+ o por defecto de $\text{CO}_3\text{H}^+\text{Na}^+$.

Acidosis metabólica por exceso de H^+ . La causa más frecuente de acidosis metabólica es la insufi-

ciencia renal. Normalmente, los riñones deben eliminar diariamente unos 80 mmol de H^+ ; la pérdida de la función de eliminar hidrogeniones produce su acumulación en el organismo y, secundariamente, una disminución del bicarbonato. A su vez, la acidosis produce un estímulo en el centro respiratorio, que causa hiperventilación y una disminución del CO_2 , tendiendo a producir alcalosis respiratoria: es lo que se denomina *compensación respiratoria*. Como consecuencia de estas modificaciones, los parámetros analíticos varían del modo siguiente: debido al aumento de H^+ , se produce una disminución del pH; debido a la disminución del CO_3H^- , una disminución del bicarbonato y, debido a la disminución del CO_2 , una disminución de la pCO_2 .

Dentro de las acidosis metabólicas renales hay que considerar dos grupos: las acidosis glomerulares o hipoclorémicas y las acidosis tubulares o hiperclorémicas. Las *acidosis glomerulares* se producen cuando hay una disminución importante del filtrado glomerular, lo cual tiene dos consecuencias: por un lado, se retienen todo tipo de ácidos que no pueden ser filtrados y, por otro, no se filtran los aceptores de H^+ (p.ej., fosfato disódico) como consecuencia de lo cual se retienen elementos con carga aniónica, que desplazan el cloro y producen hipocloremia. Las *acidosis tubulares* se subdividen a su vez en dos grandes grupos: las que no pueden ahorrar bicarbonato (en general, del túbulo proximal) y las que no pueden eliminar H^+ (en general, del túbulo distal). En las acidosis tubulares, la acidosis se produce por retención de hidrógeno, pero no por retención de otros elementos aniónicos; en consecuencia, al disminuir el bicarbonato, queda entre el

Tabla 5-2 Causas de la acidosis metabólica

◆ Exceso de hidrógeno
Renal
Insuficiencia glomerular
Acidosis tubulares distales
Diabetes mellitus descompensada
Acidosis láctica
◆ Déficit de bicarbonato
Digestivo
Fístulas altas: páncreas, etc.
Diarreas coleriformes
Renal
Acidosis tubular proximal
Diuréticos, anhidrasa carbónica

Cl^- y el CO_3H^- un espacio vacío que es rellenado por el cloro, produciéndose hipercloremia.

Probablemente, la segunda causa más frecuente de acidosis metabólica por exceso de H^+ es la diabetes descompensada. En esta situación, al no poder utilizarse la glucosa, se queman grasas y se producen ácidos; estos ácidos con sus aniones producen exceso de H^+ , disminución del pH y del bicarbonato e hipocloremia. Naturalmente, también estimulan el centro respiratorio y disminuyen la pCO_2 .

La tercera causa de acidosis metabólica por exceso de H^+ es la acidosis láctica. Esta acidosis se produce fundamentalmente en el shock prolongado ya que, cuando la hipoxia tisular se prolonga, el metabolismo celular hipóxico da lugar a un exceso de ácido láctico que, aunque exista buen funcionamiento renal, excede la capacidad de excreción renal y se acumula. En este caso, los datos analíticos son semejantes a los de la acidosis renal por disminución del filtrado glomerular; es decir, corresponden a los de una acidosis con hipocloremia.

Acidosis metabólica por pérdida de bicarbonato.

Las alteraciones del aparato digestivo son la causa más frecuente de pérdida de bicarbonato. El contenido en bicarbonato de la bilis, jugo pancreático e intestinal alto es elevado, cercano a la concentración sanguínea, por lo que las fístulas altas o los drenajes biliares o pancreáticos contienen concentraciones elevadas de bicarbonato. Las diarreas intensas pueden arrastrar en las heces bastante bicarbonato. Al disminuir el bicarbonato, aumenta el H^+ libre y, por tanto, disminuye el pH; la acidez a su vez estimula el centro respiratorio y disminuye el CO_2 . En consecuencia, encontraremos disminuidos el pH, el bicarbonato y la pCO_2 . En general, al no existir retención de ácidos, hay tendencia a la hipercloremia.

Como ya se ha dicho antes, el bicarbonato se puede perder por el riñón. Esto ocurre cuando existe lesión tubular que impide la reabsorción tubular del bicarbonato filtrado, al formarse la orina primitiva en el glomérulo; también se puede perder bicarbonato por el riñón al usar diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica, que también impide la reabsorción tubular del bicarbonato. Dentro de las alteraciones tubulares que producen acidosis por pérdida de bicarbonato, las mejor identificadas son las tubulopatías congénitas, especialmente las acidosis tubulares proximales (v. cap. 18, «Tubulopatías»),

pero también se observan en muchas lesiones tubulointersticiales adquiridas, en la fase poliúrica de las necrosis tubulares, etc. La analítica es igual a la de cualquier acidosis metabólica, pero con hipercloremia.

ALCALOSIS METABÓLICA (tabla 5-3)

Igual que las acidosis metabólicas, las alcalosis metabólicas se pueden producir por una alteración inicial del H^+ o el CO_3H^- . En este caso, las alcalosis están producidas por una pérdida de hidrógeno o por un exceso de bicarbonato.

Alcalosis metabólica por pérdida de H^+ . Dejando a un lado los trastornos simultáneos de hidrógeno y potasio, difíciles de clasificar, la pérdida de H^+ se produce casi exclusivamente en los vómitos. El contenido gástrico es muy elevado en ácido clorhídrico por lo que, al vomitar, se pierde H^+ y, consecuentemente, aumenta el bicarbonato. Este aumento del bicarbonato es el resultado del aumento de la reabsorción de bicarbonato en el túbulo renal. La pérdida de H^+ produce alcalosis y aumento del pH; esta alcalosis debería deprimir el centro respiratorio y aumentar la concentración de CO_2 y por tanto la pCO_2 , pero la depresión del centro respiratorio también produciría una disminución de la oxigenación, lo cual es el estímulo más potente para el centro respiratorio. En consecuencia, la pCO_2 permanece normal o muy ligeramente elevada. La alcalosis por vómitos tiene también otras causas. Al vomitar no se ingiere nada o casi nada y, por tanto, el organismo entra en balance negativo de sodio y potasio. Al faltar sodio, el túbulo renal reabsorbe el máximo de sodio, intercambiándolo por hidrógeno y por potasio: al intercambiarlo por H^+ , elimina este elemento por la orina y empeora la alcalosis; al intercambiarlo por K^+ , produce hipopotasemia y, como veremos más tarde, ésta empeora la alcalosis.

Los datos analíticos de una alcalosis metabólica por pérdida de H^+ son pH elevado, pCO_2 normal o ligeramente elevada y bicarbonato elevado.

Tabla 5-3 Causas de la alcalosis metabólica

- ◆ Déficit de H^+
Vómitos
- ◆ Exceso de bicarbonato
Síndrome de «leche y alcalinos»

Alcalosis metabólica por exceso de bicarbonato.

Es una entidad muy poco frecuente, que prácticamente sólo se observa en el «síndrome de leche y alcalinos». Este síndrome se desarrolla en personas que padecen molestias de estómago, acidez y dolor epigástrico, y que están tomando continuamente antiácidos (es decir, alcalinos) y leche. Si la cantidad que ingieren es muy elevada, se produce un exceso de álcali, esto es, de bicarbonato, lo cual produce una disminución del H^+ , y consecuentemente un aumento del pH. Como en las alcalosis del apartado anterior, la disminución de los hidrogeniones tendería a deprimir el centro respiratorio pero, si se produce hipoxia, este centro se estimula de nuevo, y por tanto la concentración de CO_2 y la pCO_2 son normales o se hallan muy ligeramente elevadas.

Trastornos mixtos del equilibrio ácido-base

En una serie de enfermos complejos, el trastorno ácido-base no es la consecuencia de una sola alteración sino de dos o más patologías. Por ejemplo, un paciente renal con acidosis metabólica por retención de H^+ puede tener vómitos, con pérdida de hidrógeno y tendencia a la alcalosis metabólica. La situación más peligrosa se produce cuando coinciden dos alteraciones en la misma dirección, pero simultáneamente en ambos lados: respiratorio y metabólico. Consideremos, por ejemplo, un politraumatizado con múltiples fracturas costales, pulmón traumático y fracaso renal agudo por shock traumático; en este paciente se desarrollarán dos tipos de acidosis, una respiratoria y otra metabólica. La respiratoria, como consecuencia de la hipoventilación, aumenta el H^+ , la pCO_2 y el bicarbonato, mientras que la acidosis renal o metabólica también aumenta el H^+ , pero tiende a disminuir la pCO_2 y el bicarbonato; así pues, podemos hallarnos frente a una acidosis profunda, pero con cifras próximas a la normalidad tanto en pCO_2 como en bicarbonato, ya que el lado respiratorio sube la pCO_2 y el bicarbonato, pero el lado metabólico baja ambos parámetros. El resultado son cifras cercanas a la normalidad y, si se intenta juzgar la situación ácido-base sólo por la determinación de bicarbonato en sangre, puede llegarse a un diagnóstico erróneo de normalidad.

Para mayor simplicidad, en los párrafos anteriores no me he detenido en algunos puntos que pueden dar lugar a confusión y que ahora intentaré aclarar y redefinir.

ACIDOSIS/ACIDEMIA Y ALCALOSIS/ALCALEMIA (tabla 5-4)

Cuando se inicia un trastorno, orgánico o funcional, que produce una alteración del equilibrio ácido-base, inmediatamente se pone en marcha un mecanismo de autorregulación que intenta corregirla y contrarrestarla. Por ejemplo, la cetoacidosis diabética produce un estímulo de hiperventilación, en un intento de producir una alcalosis respiratoria que disminuya el número de H^+ libres y, por tanto, disminuir la acidosis de nuestro organismo. Como consecuencia, en los parámetros de laboratorio encontraremos los datos propios de una acidosis metabólica, es decir, pCO_2 baja y bicarbonato (CO_3H^+) bajo, pero un pH algo menor de 7,40, aunque dentro de los márgenes de la normalidad (7,36-7,44). ¿Merece la pena distinguir entre estas dos situaciones, es decir, entre la tendencia a la acidosis sin que haya realmente acidosis ($pH \geq 7,36$), y la tendencia a la acidosis con existencia de una acidosis real ($pH < 7,36$)? Los que creen aconsejable hacer esta distinción han creado dos sistemas para ello. El primero es la utilización de dos nuevas palabras: *acidemia* y *alcalemia*. Se hablará de *acidemia* cuando el pH de la sangre es realmente ácido (inferior a 7,36) y de *alcalemia* en el mismo caso pero en sentido inverso, esto es, cuando el pH de la sangre es superior a 7,44. Se reservarían así los términos *acidosis* y *alcalosis* para cuando la compensación ha controlado en parte la situación y no se produce desviación importante del pH sanguíneo. En mi opinión, esto es muy complejo y no se utiliza en la práctica clínica.

ACIDOSIS O ALCALOSIS METABÓLICA CON COMPENSACIÓN POR ALCALOSIS O ACIDOSIS RESPIRATORIA Y A LA INVERSA

Para otros autores, la manera de salir de esta situación es hacerla todavía más compleja y, según mi opinión, más confusa. Cuando una alteración ácido-

Tabla 5-4 Acidosis/acidemia y alcalosis/alcalemia

	pH	CO_2H	pCO_2
Acidosis metabólica	±	↓	↓
Acidemia metabólica	↓	↓	↓
Alcalosis metabólica	±	↑	±
Alcalemia metabólica	↑	↑	±
Acidosis respiratoria	±	↑	↑
Acidemia respiratoria	↓	↑	↑
Alcalosis respiratoria	±	↓	↓
Alcalemia respiratoria	↑	↓	↓

base de origen metabólico está relativamente compensada por la respuesta respiratoria, se diría que existe acidosis o alcalosis metabólica compensada por alcalosis o acidosis respiratoria. No obstante, parece difícil aceptar que una misma alteración, orgánica o funcional, pueda producir simultáneamente dos alteraciones biológicas opuestas: acidosis y alcalosis, o alcalosis y acidosis. Por otra parte, aceptar esta terminología representa admitir la terminología del apartado anterior.

En nuestra opinión, si disponemos sólo de la información clínica y un dato de laboratorio, en general el bicarbonato, y por ejemplo éste es bajo, tenemos que deducir que, de acuerdo con los datos clínicos, existe acidosis metabólica o alcalosis respiratoria. Pero con estos datos nunca sabremos si el pH está desviado o no y, por tanto, no podremos usar ni los términos acidemia o alcalemia, ni compensación metabólica o respiratoria. Si disponemos de los tres datos (pH, $p\text{CO}_2$ y CO_3H), aunque el pH esté dentro de los límites de normalidad (7,36-7,44), casi siempre estará por debajo o por encima de 7,40, lo que nos permitirá realizar un diagnóstico de situación del equilibrio ácido-base.

MÁS DEFINICIONES: PARÁMETROS DE LABORATORIO (tabla 5-5)

Los estudiantes y los médicos jóvenes pueden experimentar confusión por lo que hace a los siguientes términos: bicarbonato actual, bicarbonato estándar, bicarbonato, exceso de bases, anión innominado. Intentamos a continuación explicar estos términos.

Bicarbonato actual. La cifra de bicarbonato en la sangre *arterial* es la cifra más exacta para conocer la situación de un paciente; el bicarbonato en sangre *venosa* es algo menor. Por otra parte, hasta que se realiza la lectura de la sangre arterial, ésta debe mantenerse en condiciones de anaerobiosis, ya que de lo contrario el resultado se alteraría debido a la volatilización de parte del CO_2 . Bicarbonato *actual* quiere decir precisamente que la concentración de bicarbonato se ha obtenido de la sangre arterial, sin que haya habido contacto con la atmósfera, y se trata realmente del bicarbonato sanguíneo que el paciente tiene.

Bicarbonato estándar. Al estudiar las alteraciones mixtas se pudo comprender lo difícil que puede ser

a veces decidir sobre el diagnóstico diferencial de una alteración ácido-base y, todavía más, llevar a cabo una cuantificación de cada una de las partes implicadas, metabólica o respiratoria. Intentando solucionar este problema, se ideó el concepto *bicarbonato estándar*. De manera artificial, la muestra de sangre arterial del paciente se airea con una $p\text{CO}_2$ normal de 40 mm Hg, con lo cual, en teoría, se elimina de la sangre el componente respiratorio. De este modo, la cantidad de bicarbonato que se determine en esta muestra de sangre aireada será únicamente responsabilidad del proceso metabólico. Los autores que idearon este concepto pensaban obtener también provecho terapéutico, ya que al saber el déficit de bicarbonato se podría calcular la cantidad de este ion que debería administrarse al paciente. Sin embargo, este razonamiento es clínicamente falso. Por ejemplo, en una acidosis diabética, al mismo tiempo que se administra bicarbonato, se administra también insulina, como consecuencia de lo cual se metabolizan los ácidos producidos secundariamente a la mala combustión de los hidratos de carbono. O bien, si la acidosis es renal, lo más probable es que no podamos provocar una sobrecarga de bicarbonato sódico, ya que ello provocaría hipervolemia y edema agudo de pulmón.

Bicarbonato. Cuando hablamos simplemente de *bicarbonato*, ello significa que esta determinación se ha obtenido de la sangre *venosa*, sin condiciones de anaerobiosis. Esta determinación es menos exacta que la de la sangre arterial, sobre todo en los trastornos respiratorios, pero en la mayor parte de las situaciones clínicas resulta adecuada para realizar un diagnóstico y tratamiento correctos.

Exceso de bases. Además del *buffer* bicarbonato/ácido carbónico, en el organismo existen otros

Tabla 5-5 Parámetros de laboratorio

- ◆ Bicarbonatos
 - Actual: sangre arterial en anaerobiosis
 - Estándar: sangre arterial aireada a $p\text{CO}_2$ 40 mm Hg
 - Bicarbonato: sangre venosa sin anaerobiosis
- ◆ Exceso de bases: se intenta determinar si existe un exceso o defecto en todas las bases del organismo
- ◆ Anión innominado: $(\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{CO}_3\text{H}) = 15 - 20$

buffer, tanto en el plasma como en los hematíes o las células del organismo. Según algunos autores, el conjunto de estos *buffer* corresponde a las bases del organismo, que a su vez son contrapuestas a la totalidad de ácidos. Con esta determinación, que sigue una metodología semejante a la utilizada en la determinación del bicarbonato estándar, se intenta averiguar si hay exceso o defecto de ácidos o de álcalis y, secundariamente, plantear una actitud terapéutica. En mi opinión, al igual que ocurre con el bicarbonato estándar, la utilidad de esta determinación es muy relativa, y quizás complica más que facilita las cosas.

Anión innominado. La suma de los aniones en sangre, por una parte, y la de los cationes, por otra, deben ser idénticas, ya que la sangre debe ser electro-neutra. Clínicamente, los parámetros más usados son el sodio y el potasio como cationes, y el cloro y el bicarbonato como aniones; normalmente, la concentración de sodio es 140 y la de potasio 5, por lo que su suma es 145; la concentración de cloro es 100 y la de bicarbonato 25, por lo que su suma es 125. Si comparamos cationes y aniones vemos, pues, una diferencia de 20. Esta diferencia corresponde a lo que denominamos *anión innominado*, que está formado por otros aniones no determinados: fosfatos, sulfatos, proteinatos, etc. El cálculo de este anión innominado nos orienta frente a una acidosis metabólica y su significado es semejante al de la acidosis hiper o hipoclorémica. Así, la disminución de anión innominado representa la pérdida de bicarbonato, no la acumulación de ácidos, por lo que es semejante al hiperclorémico; en cambio, un anión innominado aumentado representa la existencia de ácidos no determinados, en cuyo caso, si el paciente no es diabético ni presenta insuficiencia renal, lo más probable es que se trate de una acidosis láctica.

Un último consejo sobre la interpretación de los parámetros de laboratorio. Si sólo disponemos de la concentración de bicarbonato, este dato únicamente puede ser interpretado a la luz de los signos clínicos, ya que un bicarbonato elevado puede representar una acidosis respiratoria o una alcalosis metabólica e, igualmente, un bicarbonato bajo puede ser debido a acidosis metabólica o a alcalosis respiratoria. Para llevar a cabo una interpretación segura, necesitamos disponer de la determinación de pH, $p\text{CO}_2$ y bicarbonato. Si el trastorno es metabó-

lico, los tres parámetros siguen la misma dirección, de tal modo que en las alcalosis los tres se incrementan y en las acidosis los tres descienden. En cambio, en los trastornos respiratorios, la $p\text{CO}_2$ y el bicarbonato se desvían en una misma dirección, mientras que el pH lo hace en la contraria; así, en las acidosis respiratorias, como es natural, disminuye el pH, pero aumenta la $p\text{CO}_2$ y el bicarbonato; en las alcalosis respiratorias, a su vez, aumenta el pH y disminuyen los otros dos parámetros, es decir, $p\text{CO}_2$ y bicarbonato. En esta interpretación no debe cometerse el error de confundir pH con H^+ ; el pH tiene un sentido inverso al del H^+ .

TRASTORNOS DEL POTASIO Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

Los trastornos del potasio en sangre y del equilibrio ácido-base están muy interrelacionados. Las acidosis producen un mal funcionamiento de la bomba sodio/potasio de la membrana celular, lo cual permite que parte del potasio intracelular salga desde el líquido intracelular al extracelular, es decir, a la sangre; si tenemos en cuenta que la concentración del potasio en sangre es de unos 5 mmol/l y en la célula es superior a los 100 mmol/l, se comprende que la acidosis pueda fácilmente producir una hipopotasemia tóxica.

Por otra parte, la alcalosis produce hipopotasemia, y la hipopotasemia produce alcalosis. La alcalosis produce hipopotasemia a través de dos mecanismos. En primer lugar, en el túbulo distal siempre existe un intercambio de sodio por potasio y/o hidrógeno; este intercambio es obligatorio, especialmente si hay déficit de sodio. En caso de alcalosis falta hidrógeno, con lo cual el sodio no puede intercambiarse por este hidrógeno deficitario y utiliza al máximo el potasio; al incrementarse así las pérdidas de potasio urinario, se produce hipopotasemia. Otro mecanismo de producción de hipopotasemia en la alcalosis es el equilibrio de aniones y cationes dentro de las células: si hay alcalosis falta hidrógeno, tanto fuera como dentro de las células, y su hueco intracelular es rellenado por el potasio, cuya situación sería paradójica, ya que disminuiría en sangre y aumentaría en las células.

Si la alteración se origina inicialmente en el potasio, se produce el mismo fenómeno: la hipopotasemia obliga a utilizar más hidrógeno en el túbulo distal para intercambiarlo por sodio, y el hueco del potasio intracelular es ocupado por el hidrógeno,

que se desplaza desde la sangre al interior de las células. Como consecuencia, la hipopotasemia produce alcalosis.

Una última observación sobre el potasio: la hipopotasemia prácticamente siempre indica depleción de potasio, salvo en enfermedades muy infrecuentes, como el Cavare; en cambio, la hiperpotasemia es más dependiente de una acidosis que de un exceso corporal de potasio, y no es infrecuente que coexistan hiperpotasemias con empobrecimiento de potasio orgánico.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

En este capítulo y en el anterior hemos sentado las bases para realizar un diagnóstico adecuado de estos trastornos. Una vez creemos haber llegado al diagnóstico de uno de estos procesos, debemos plantearnos su tratamiento cuyos pasos, si bien se ponen en práctica de manera simultánea, debemos plantear de la siguiente manera: a) corregir la hipovolemia; b) corregir el trastorno osmolar para actuar también sobre el volumen intracelular; c) corregir el trastorno ácido-base; d) prever las necesidades diarias, tanto basales como ocasionadas por la enfermedad basal, y e) atender a las necesidades calóricas (tabla 5-6).

Para poder plantear el tratamiento intravenoso, debemos recordar muy brevemente las principales composiciones de estos líquidos intravenosos o «sueros» (tabla 5-7).

Si necesitamos hidratar exclusivamente con agua, disponemos de sueros glucosados o con dextrosa a distinta concentración; de estas soluciones, la fisiológica, por tener una osmolaridad normal, es del 5 %, pero no es fisiológica en cuanto a concentración de glucosa, ya que contiene 500 mg/dl. Existen también soluciones al 10 y al 50 %, pero que sólo se utilizan para administrar calorías o, muy raramente, para tratar la hiperpotasemia.

Si necesitamos reponer agua y sal, recurriremos a los sueros salinos, de los que existen varias clases. El denominado *fisiológico* es en realidad clorurado (ClNa) con 0,9 g/dl o unos 140 mmol/l de sodio. Se trata en cierto modo de un suero acidificante, ya que al no llevar bicarbonato desplaza a este elemento en la sangre y tiende a producir acidosis; no obstante, con un riñón normal el exceso de cloro se elimina y se mantiene un equilibrio ácido-base normal.

Tabla 5-6 Prioridades del tratamiento del medio interno

- ❖ Corregir la hipovolemia
- ❖ Corregir el trastorno osmolar
- ❖ Corregir el trastorno ácido-base
- ❖ Prever las necesidades basales
- ❖ Prever las necesidades de la enfermedad

Existen también mezclas de sueros glucosados y clorurados que reciben el nombre de *glucosalinos* si contienen un 5 % de glucosa y 140 mmol/l de sodio, y de *medio salino* si contiene un 5 % de glucosa y 74 mmol/l de sodio.

Si el paciente presenta acidosis o se trata de un paciente renal que va a manejar mal los ácidos conviene utilizar soluciones salinas alcalinizantes. Teóricamente, lo mejor sería usar soluciones con bicarbonato sódico, pero este elemento es muy poco estable y precipita con cierta rapidez; por esa razón, el suero salino alcalinizante más usado es el que lleva lactato, más conocido como *Ringer lactato*, que contiene 135 mmol de sodio, de los que 32 están en forma de lactato sódico y el resto de cloruro sódico, además de calcio y potasio en concentraciones fisiológicas. El lactato es metabolizado en el hígado y se produce bicarbonato; en los pacientes sin patología hepática resulta un «suero» muy útil, pero si está comprometida la función hepática puede provocarse acidosis láctica.

Si por alguna razón debemos utilizar bicarbonato sódico, disponemos de preparaciones de bicarbonato 1/6 molar (con 166 mmol/l) y molar (en ampollas de 10 ml, conteniendo cada mililitro 1 mmol de bicarbonato).

Tabla 5-7 Tipos de líquidos intravenosos

- ❖ Agua
 - Dextrosa 5, 10 y 50 %
- ❖ Agua y sal
 - Glucosalino: dextrosa 5 % + ClNa, 140 mmol/l
 - Mediosalino: dextrosa 5 % + ClNa, 74 mmol/l
- ❖ Sales
 - Clorurados: 0,9 g/dl de ClNa o 140 mmol de Na y Cl
 - Alcalinizantes
 - Ringer lactato: Na 135 mmol/l (lactato 32, Cl 100) más Ca y K fisiológicos
 - Bicarbonatados
 - Sexto molar: 166 mmol/l de CO₃H y Na
 - Molar: 10 ml = 10 mmol CO₃HNa
 - Potásicos: 10 ml = 10 mmol ClK

En los casos de hipopotasemia se utilizan ampollas de 10 ml, con 10 mmol de potasio y, en general, se diluyen dos ampollas en 500 ml de suero salino o glucosado, lo cual supone una concentración de 40 mmol/l. Nunca se debe utilizar una concentración superior a 80 mmol/l ya que puede producir paro cardíaco por hiperpotasemia. Del mismo modo, hay que proceder con mucha precaución si se infunde potasio por catéteres centrales colocados en la aurícula, ya que localmente pueden producir hiperpotasemia y trastornos del ritmo.

¿Cómo se calculan los volúmenes y las cantidades? En el capítulo anterior se analizó la posibilidad de calcular las pérdidas acumuladas en el momento de nuestro análisis. Estas pérdidas deben ser reemplazadas, pero debemos tener en cuenta también las necesidades diarias fisiológicas y patológicas, es decir, debemos administrar al paciente 1.500 ml de agua para que orine una cantidad semejante; si además tiene un drenaje pancreático o duodenal, debemos calcular una pérdida de entre 500 y 1.000 ml/día de una solución salina, que en este caso será alcalina (Ringer lactato). Deberán hacerse cálculos semejantes para otros tipos de pérdidas: diarrea, etc. Por el contrario, si se trata de un paciente con un fracaso renal agudo en fase de oligoanuria, deberemos restringir la administración tanto de agua como de sodio y potasio.

Si en los cálculos de las pérdidas acumuladas obtenemos unas cifras muy elevadas, debemos ser prudentes en su reposición, tanto más cuanto más crónicas sean estas pérdidas. Si las pérdidas se han ido produciendo a lo largo de días, el organismo ha ido poniendo en marcha mecanismos de compensación que no pueden ser eliminados en unas horas. Un ejemplo sería una anemia crónica por hemorragias pequeñas: aunque el cálculo sobre la hemoglobina o el hematócrito nos indique que falta más del

50 % de la masa de hematíes, no podemos transfundir bruscamente 2 l de sangre o 4 unidades de concentrado, ya que podemos producir un edema agudo de pulmón por hipervolemia.

Otro punto en que se debe ser muy cauto es la reposición de sodio por hiposodemia, ya que si se realiza de modo rápido se produce una lesión neurológica irreversible denominada *mielinosis pontina central*.

Bibliografía recomendada

- Adrogué HJ, Madias NE. Respiratory acidosis, respiratory alkalosis and mixed disorders. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Allon M. Alteraciones del metabolismo del potasio. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Batlle D. Acidosis metabólica. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Black RM. Metabolic acidosis. En: Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little, Brown and Co, 1996.
- Black RM. Metabolic alkalosis. En: Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little, Brown and Co, 1996.
- Goldberg M. Aproximación a las alteraciones acidobásicas. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Jones ER. Alcalosis metabólica. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Linas ST, Kellerman PS. Disorders of potassium metabolism. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Montoliu J. Alteraciones del potasio total y de su distribución en el organismo. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Palmer BF, Alpern RJ. Normal acid-base balance and metabolic acidosis. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Tejedor A, Rodríguez M. Trastornos clínicos del equilibrio ácido-base. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.

PARTE II

GRANDES SÍNDROMES

Fisiopatología de la insuficiencia renal crónica. Síndrome urémico

El riñón en la insuficiencia renal crónica
 Modelos experimentales y clínicos
 Hiperfunción
 Hipertrofia
 Estímulos de hiperfunción e hipertrofia
 Síndrome urémico: el organismo en la insuficiencia renal crónica
 Toxinas urémicas
 Trastornos hidrosalinos
 Trastornos del equilibrio ácido-base
 Trastornos endocrinos
 Trastornos metabólicos
 Teoría de la «sobrecompensación» o *trade-off*

En este capítulo vamos a analizar dos aspectos de la insuficiencia renal: *a)* cómo la pérdida de nefronas afecta a las otras nefronas, es decir, a las nefronas restantes funcionantes, y *b)* cómo la insuficiencia renal altera el funcionamiento del organismo. Ambos aspectos son muy importantes, pero quizás el primero se considera en estos momentos crucial, ya que se ha comprobado que las nefronas restantes, completamente normales y sin ningún tipo de enfermedad, pueden progresar hacia la esclerosis y llevar a un fracaso renal crónico.

EL RIÑÓN EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Modelos experimentales y clínicos

(tabla 6-1)

La insuficiencia renal, conservando simultáneamente las nefronas restantes intactas, puede conseguirse de distintas maneras; la más sencilla es la nefrectomía total de un riñón y, al mismo tiempo, la nefrectomía parcial del otro riñón. Otro método consiste en ligar la arteria renal principal de un riñón y una o varias de las secundarias del otro riñón. Un tercer método es suturar uno de los uréteres a la cavidad abdominal, al peritoneo o a una luz intestinal alta.

Por otro lado, en la clínica disponemos de modelos que se aproximan mucho a los experimentales descritos antes; así, por ejemplo, cuando se realiza una nefrectomía unilateral, por un traumatismo, un tumor o cualquier enfermedad unilateral, hemos disminuido en un 50 % el número de nefronas funcionantes. Otro modelo es el trasplante renal: por un lado, el receptor sólo recibe un 50 % de masa nefronal y, por otro, si el donante es una persona viva, queda también con el 50 %. En todas estas situaciones, experimentales o clínicas, podemos estudiar las consecuencias que la reducción de la masa nefronal ejerce sobre el resto de nefronas, funcionantes y sanas.

Tabla 6-1 Reducción de la masa nefronal

- ❖ Experimental
 - Nefrectomía total de un riñón y parcial del otro
 - Ligadura de la arteria renal a una secundaria del otro riñón
 - Sutura del uréter a peritoneo o intestino
- ❖ Clínica
 - Nefrectomía por nefropatía unilateral
 - Trasplante renal
 - Donante vivo
 - Receptor

HIPERFUNCIÓN (tabla 6-2)

En primer lugar, se observa un aumento del flujo sanguíneo renal con relación al peso de riñón restante. Este aumento del flujo sanguíneo renal también se ha comprobado con técnicas de micropunción y análisis directo del flujo sanguíneo glomerular. Como consecuencia de este aumento del flujo sanguíneo, se produce un aumento del filtrado glomerular, medido de forma global, con relación al peso del riñón restante, y mediante técnicas de micropunción. Finalmente, también se produce hiperfunción tubular: cada túbulo recibe un mayor volumen de orina primitiva, ya que su glomérulo está hiperfiltrando. Este aumento de carga urinaria por túbulo funcional obliga a una hiperfunción de cada nefrona funcional.

HIPERTROFIA (tabla 6-3)

El estudio histológico de las nefronas restantes demuestra que paulatinamente desarrollan hipertrofia. Los glomérulos aumentan de volumen y sus células se hacen más grandes y numerosas. Los túbulos, fundamentalmente los proximales, aumentan tanto su longitud como el diámetro de su luz, incrementando asimismo el tamaño de sus células. El intersticio se esclerosa, y esta esclerosis también se considera un signo de hiperfunción e hipertrofia.

ESTÍMULOS DE HIPERFUNCIÓN E HIPERTROFIA (tabla 6-4)

Como las modificaciones de la hiperfunción aparecen de forma muy precoz, a las pocas horas, se pensó inicialmente que la causa tenía que ser un factor neurológico. Sin embargo, dado que este fenó-

meno se observa también en el riñón trasplantado, y éste está denervado, esta hipótesis ha sido abandonada, siendo sustituida por la de factores locales o humorales. El razonamiento más lógico es el de sobrecarga de trabajo: al disminuir la masa funcional pero persistir la necesidad de eliminar la misma carga de «toxinas» y solutos, cada unidad funcional debe trabajar más y los sistemas de autorregulación comienzan a actuar. Primero aumenta el flujo sanguíneo; más tarde lo hace el filtrado glomerular, lo cual proporciona a su vez más carga y más trabajo al túbulo. Todas estas estructuras que trabajan más sufren hipertrofia y aumentan de tamaño y de número de células. Todavía no está claro cuáles son en última instancia los estímulos que producen la hipertrofia de la nefrona, si bien es muy probable que el sistema renina-angiotensina actúe localmente, modificando el flujo y la presión en los capilares glomerulares, y produciendo, como es sabido, hiperplasia en las paredes arteriolas. Probablemente, la hormona u hormonas del crecimiento intervienen también en la hipertrofia de las nefronas. Otro punto oscuro son las razones de la esclerosis que se desarrolla en el intersticio. A este respecto, existen por un lado factores conocidos, como el aumento del fósforo en sangre, que puede dar lugar a la precipitación de cristales de fosfato cálcico, o el aumento de los lípidos, que también puede producir disminución de la luz arteriolar. Por otro lado, la hiperfunción de los túbulos produce mayor consumo de oxígeno y, por tanto, del estrés oxidativo.

Por alguna de estas vías y como consecuencia de la reducción de masa nefronal, se produce la esclerosis renal. Paulatinamente los glomérulos se esclerosan, los túbulos se atrofian y el intersticio se esclerosa. Esto no ocurre sólo de forma experimental sino que, en la clínica diaria, se observa que nefropatías aparentemente curadas e inactivas, sin nuevos estímulos patológicos, progresan hacia la insuficiencia renal y finalmente terminan en fracaso renal crónico, que obliga al tratamiento con diálisis y/o al trasplante renal. Por esta razón, es muy importante

Tabla 6-2 Mecanismos de hiperfunción

- ◆ Aumento del flujo sanguíneo
- ◆ Aumento del filtrado glomerular
- ◆ Aumento de la función tubular

Tabla 6-3 Mecanismos de hipertrofia

- ◆ Glomérulos: aumento de volumen y número de células
- ◆ Túbulos: aumento de longitud y diámetro
- ◆ Esclerosis intersticial

Tabla 6-4 Estímulos de hiperfunción e hipertrofia

- ◆ Neurológicos: hipótesis descartada
- ◆ Sobrecarga de trabajo
- ◆ Sistema renina-angiotensina
- ◆ Hormonas de crecimiento

Tabla 6-5 Mecanismos de la esclerosis renal

- ❖ Hipertensión glomerular
- ❖ Aumento de permeabilidad de los capilares
- ❖ Paso de moléculas al mesangio
- ❖ Estimulación del proceso inflamatorio
- ❖ Lesión endotelial: aneurismas y trombosis capilar

conocer los mecanismos que conducen al fracaso renal crónico en estos pacientes.

En general, se considera que la hiperfiltración es el comienzo de la cadena (tabla 6-5). Para que exista hiperfiltración se debe producir un aumento de la tensión sanguínea dentro de los capilares glomerulares, el cual produce a su vez diversos fenómenos. Por un lado, distiende las estructuras del capilar glomerular, altera su permeabilidad y condiciona el paso de moléculas, como las proteínas plasmáticas, a la matriz mesangial o intercapilar, y al espacio urinoso de la cápsula de Bowman. Esta extravasación y depósito de moléculas producen el estímulo de las células mesangiales y efectos inflamatorios y, secundariamente, su cicatrización y esclerosis. Por otra parte, la hipertensión de los capilares glomerulares produce trastornos de su endotelio, que pueden conducir al desarrollo de aneurismas y favorecer la trombosis.

SÍNDROME URÉMICO: EL ORGANISMO EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La progresión de la insuficiencia renal crónica se traduce en una serie de alteraciones clínicas y analíticas que, habitualmente, se conocen como «uremia», si bien hoy en día es bien sabido que no es la retención de esta sustancia la causante de esta sintomatología (tabla 6-6). La urea es un buen marcador de la insuficiencia renal, ya que al ser un producto nitrogenado, consecuencia del catabolismo proteico, refleja de forma más o menos paralela la evolución de la pérdida de la función renal y la retención de un conjunto de toxinas y de ácidos. Sin embargo, desde que se utilizan las técnicas de diálisis, se sabe que se puede crear una situación artificial en la cual se dializan (y por tanto se normalizan) casi todas las toxinas «urémicas» salvo precisamente la urea, que continúa elevada y, a pesar de ello, casi se normaliza la clínica del paciente.

Antes de progresar en el estudio de este capítulo, conviene definir qué se considera insuficiencia renal crónica desde el punto de vista clínico. El riñón de-

Tabla 6-6 Síndrome urémico

- ❖ Retención de toxinas
- ❖ Trastornos hidrosalinos
- ❖ Trastorno del equilibrio ácido-base
- ❖ Trastornos endocrinos
- ❖ Trastornos metabólicos
- ❖ Teoría de la «sobrecompensación» o *trade-off*

sempeña numerosas funciones: filtra, reabsorbe, secreta, etc. ¿Cuál de estas funciones marca el deterioro o insuficiencia renal? Por otra parte, la insuficiencia renal no es una cosa de «todo o nada»; comienza cuando se pierde una mínima parte de una de las funciones renales y termina cuando se llega a la situación de fracaso renal, o insuficiencia renal de tal intensidad que es incompatible con la vida. En cuanto al primer punto, ¿qué función renal puede servirnos para cualificar la situación de insuficiencia renal? Actualmente se considera que el filtrado glomerular, medido mediante la técnica de «aclaramientos glomerulares», es el sistema más práctico para indicar la existencia de insuficiencia renal, ya que el glomérulo es el inicio de la formación de la orina; él comienza la función depuradora y su trastorno repercute en el resto de las funciones, sean tubulares o endocrinas.

En segundo lugar, ¿dónde está la frontera entre *disminución* de la función renal e *insuficiencia* renal? En la figura 2-1 (pág. 16) se puede observar que existen distintos comportamientos en el tratamiento renal de los diversos tipos de sustancias que determinamos en sangre. Así, vemos que las sustancias que se eliminan por filtrado glomerular, como la urea o la creatinina, mantienen unos niveles muy próximos a la normalidad hasta que se ha perdido cerca del 50 % de la función renal. A partir de ese momento, el incremento de la concentración de estas sustancias en sangre sigue una progresión exponencial: según la experiencia clínica, puede observarse que cuando se ha perdido entre el 50 y el 25 %, de la función renal, ya hay alteraciones analíticas muy significativas, pero con poca repercusión clínica; si la función renal es inferior al 25 %, los trastornos clínicos son muy pronunciados, mientras que, por debajo del 10 %, existe ya riesgo para la vida. Las sustancias que son reguladas por los túbulos, como el potasio o el fósforo, no suelen modificarse hasta tener una función glomerular inferior al 25-30 %, mientras que algunas sustancias, como el sodio, no

suelen presentar alteraciones en sus cifras sanguíneas, salvo en situaciones muy tardías o muy complejas.

Así, aunque en un sentido estricto debería considerarse que existe insuficiencia desde el momento en que el aclaramiento es inferior al $100 \pm 10\%$, no hablamos de insuficiencia renal hasta que la función glomerular es inferior al 50% , estableciéndose que, por debajo del 10% , debe considerarse que se ha llegado al límite del fracaso renal.

Pero, ¿qué es la «uremia»? y ¿qué es el síndrome urémico? Durante muchos años se consideró que la «uremia» era la consecuencia de la retención en el organismo de las «toxinas» que normalmente los riñones depuran a través de la orina. Como una de las primeras sustancias así descritas fue la urea, empezó a utilizarse el nombre de «uremia», si bien paulatinamente se ha comprobado que la «uremia» es un síndrome muy complejo, producido por el fallo de muchas funciones renales. Estas funciones se podrían clasificar de una manera sencilla de la siguiente manera: a) retención de toxinas urémicas, en general consecuencia del fallo del filtrado glomerular, pero también de la regulación tubular; b) trastornos hidrosalinos, consecuencia de una mala regulación de los balances de sodio y agua, que pueden incluir también los trastornos del potasio; c) trastornos del equilibrio ácido-base; d) trastornos endocrinos, como pueden ser las alteraciones de los distintos ejes reguladores de la vasoconstricción, de la producción de hematíes o de la vitamina D; e) trastornos metabólicos (hidratos de carbono, lípidos, etc.), y f) teoría de la «sobrecompensación» o *trade-off*.

Toxinas urémicas (tabla 6-7)

En los distintos textos dedicados a la uremia se suele encontrar, en nuestra opinión de un modo excesivamente prolijo, la descripción de las toxinas urémicas. La gran mayoría de estas toxinas son productos nitrogenados, derivados del catabolismo proteico; sin embargo, en una concepción más funcional, quizás la manera más fácil de definir las sería dividir las según su peso molecular, ya que esto con-

diciona que puedan o no ser depuradas por las distintas técnicas de diálisis. Inicialmente, se consideraban toxinas urémicas aquellas que tenían un peso molecular semejante al de la urea o la creatinina, es decir, inferior a 500 D, pero el uso de la diálisis en los pacientes con insuficiencia renal crónica ha puesto de manifiesto distintos hechos. Al final de los años sesenta, al comienzo del tratamiento de la insuficiencia renal crónica con diálisis, se observó que algunos pacientes en tratamiento con hemodiálisis desarrollaban un cuadro de polineuritis urémica, que mejoraba si pasaban a ser tratados con diálisis peritoneal, si bien se debe hacer constar que, durante el tratamiento con diálisis peritoneal, los pacientes tenían unas cifras de urea más elevadas que cuando estaban en tratamiento con hemodiálisis. Esto llevó a considerar que el peritoneo tenía una menor capacidad para depurar las moléculas de peso inferior a 500 D, pero, en cambio, el tener poros mayores que permitían el paso de moléculas con un peso superior a dicha cifra, permitía depurar unas toxinas desconocidas que producían polineuritis; estas toxinas se denominaron *toxinas de peso molecular mediano* o *moléculas medianas*. Unos años más tarde se observó que los pacientes que llevaban en tratamiento con diálisis entre 5 y 10 años desarrollaban un cuadro de amiloidosis osteoarticular; esta amiloide estaba formada por fibras de β_2 -microglobulina, sustancia de peso molecular superior a 10.000 D que normalmente es filtrada por el glomérulo y destruida por los túbulos renales. Así pues, en la insuficiencia renal crónica se producía la acumulación de β_2 -microglobulina. Estos estudios han llevado al desarrollo de membranas de diálisis capaces de depurar moléculas de un peso cercano a 10.000 D.

Trastornos hidrosalinos (tabla 6-8)

Antes de considerar someramente este tipo de trastornos, debemos recordar varios aspectos de su

Tabla 6-7 Toxinas urémicas

- ◆ Moléculas pequeñas: < 500 D
- ◆ Moléculas medianas: 500-5.000 D
- ◆ Moléculas grandes: 5.000-50.000 D

Tabla 6-8 Alteraciones iónicas y del equilibrio ácido-base

- ◆ Trastornos hidrosalinos
 - Isostenuria para eliminar el Na urinario
 - Hiperpotasemia
- ◆ Trastornos del equilibrio ácido-base
 - Acidosis metabólica hipoclorémica

fisiología: a) el filtrado glomerular es un ultrafiltrado del plasma; b) se producen más de 150 l de orina primitiva al día, que deben ser reducidos a sólo 1 o 2 l; c) para efectuar esta reducción es fundamental el balance glomerulotubular, por el cual tanto el glomérulo como el túbulo se adaptan entre sí, y d) la reabsorción y secreción de sodio es consecuencia de complicados equilibrios entre renina-angiotensina, prostaglandinas, balance glomerulotubular y factores natriuréticos (incluido el tercer factor). Al ir disminuyendo progresivamente la cantidad de orina primitiva, debe ir reduciéndose también la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y aumentando el sodio eliminado por los factores natriuréticos. La consecuencia de todo ello es la pérdida de los márgenes de adaptación o de reserva glomerulotubulares, con lo cual las nefronas no son capaces de eliminar una sobrecarga salina, pero también pierden la capacidad de ahorrar al máximo el sodio urinario. En consecuencia, se tiende a la hipervolemia y la hipertensión, pero en situaciones de deshidratación (p. ej., diarrea intercurrente) la eliminación urinaria de sodio no se disminuye hasta el mínimo necesario.

Dentro de este apartado sobre los trastornos electrolíticos causados por la insuficiencia renal no deben olvidarse las alteraciones del potasio. El potasio normalmente es filtrado en el glomérulo con la orina primitiva, se reabsorbe en túbulo proximal y se segrega en el túbulo distal; la cantidad de potasio eliminado en el tubo distal depende de distintos factores: el balance potásico, el equilibrio ácido-base, la aldosterona y la propia cifra de potasio en sangre, así como si se toman ciertos medicamentos como los diuréticos. En cualquier caso, la cantidad de potasio en orina no puede ser reducida a cero; así, debe haber necesariamente un cierto grado de pérdida de potasio por la orina. En la insuficiencia renal, el conjunto de los mecanismos consigue ajustar las pérdidas urinarias de potasio a la ingesta, pero de forma paulatina, aproximadamente cuando sólo queda un 30 o 25 % del filtrado glomerular, la cifra de potasio en sangre comienza a elevarse y, si no se trata adecuadamente, puede ser una de las causas de muerte en los casos de uremia, ya que puede llegar a producir fibrilación ventricular y paro cardíaco. No obstante, no es infrecuente observar normopotasemia, o incluso hipopotasemia, en la insuficiencia renal, lo cual se debe a distintos posibles factores. Por un lado, la coexistencia de hipertensión e insuficiencia renal es muy frecuente y determina que, en

consecuencia, estos pacientes reciban tratamiento con diuréticos; por otro lado, el hecho de seguir una dieta pobre en potasio y en proteínas animales, unido al mal ajuste renal del balance potásico, puede producir una pérdida de potasio mayor que el ingerido. Incluso pueden observarse a veces situaciones paradójicas: por ejemplo, el paciente puede tener una depleción de potasio pero, debido a la existencia de acidosis metabólica, se produce hiperpotasemia, con todas sus graves consecuencias.

Trastornos del equilibrio ácido-base

Como se verá más adelante al abordar las tubulopatías (cap. 18), el riñón desempeña un papel fundamental en la regulación del equilibrio ácido-base. En el organismo se producen diariamente unos 80 mmoles de H^+ , que se eliminan por el riñón; por otra parte, en la orina primitiva glomerular existe bicarbonato en la misma concentración que en la sangre, así como aceptores de H^+ . En el tubo proximal debe reabsorberse la totalidad del bicarbonato sódico filtrado en el glomérulo y, a lo largo del distal, se debe eliminar el H^+ . Si existe una disminución del filtrado glomerular, no se filtran los aceptores de H^+ y, por tanto, no se pueden eliminar los H^+ ; además, la lesión glomerular conlleva siempre una lesión tubular, primaria o secundaria a la lesión del glomérulo, que dificulta la reabsorción del bicarbonato y permite la pérdida de esta base. La consecuencia de estos trastornos es la acidosis metabólica, generalmente hipoclorémica o con aumento del anión innominado.

Trastornos endocrinos (tabla 6-9)

La insuficiencia renal provoca muchos trastornos endocrinos. Por un lado, tenemos todas las altera-

Tabla 6-9 Alteraciones endocrinas y metabólicas

- ❖ Trastornos endocrinos
 - Hormonas de regulación de la tensión arterial
 - Renina-angiotensina
 - Prostaglandinas
 - Calicreínas
 - Eritropoyetina
 - Vit. D₃ activa: 1,25-dihidroxi-Vit. D₃
- ❖ Trastornos metabólicos
 - Mala utilización de la insulina
 - Dislipemias tipo IV: disminución del colesterol y aumento de los triglicéridos
 - Hiperparatiroidismo secundario con disminución del calcio y aumento del fósforo

ciones de las hormonas que intervienen en la regulación de la tensión arterial. Este aspecto se estudiará más detenidamente en los capítulos 12 y 13, dedicados a la hipertensión arterial; tan sólo recordaremos ahora que estas hormonas son, fundamentalmente, el sistema renina-angiotensina, las prostaglandinas y las calcicreínas. Por otro lado, la eritropoyetina y la vitamina D desempeñan también un papel importante. Normalmente el riñón es un órgano sensible a la tensión de oxígeno, siendo probablemente unas células de la médula renal las que actúan como sensores de la tensión de oxígeno en la sangre. Si el riñón es perfundido por sangre con bajo contenido de oxígeno, produce una sustancia denominada *eritropoyetina* que estimula la producción de hematíes en la médula ósea. Consecuentemente, cuando hay insuficiencia renal, la producción de esta hormona está disminuida y se observa anemia normocítica no ferropénica. La tercera alteración endocrina que induce la insuficiencia renal es la falta de vitamina D₃ activa. La vitamina D experimenta hidroxilación en el hígado y se convierte en 25-hidroxi-Vit.D₃, que todavía es inactiva; cuando esta provitamina pasa por el riñón, se produce una segunda hidroxilación, bien en el carbono 1, bien en el 24, como consecuencia de la cual se forma 1,25-dihidroxi-Vit.D₃ y 24,25-dihidroxi-Vit.D₃. De estas dos formas, la primera es muy activa y condiciona la absorción del calcio en la luz intestinal. En la insuficiencia renal se produce un déficit de estos metabolitos de la vitamina D y, secundariamente, un balance negativo de calcio, que lleva a la aparición de osteoporosis y otros trastornos.

Trastornos metabólicos

Los trastornos metabólicos secundarios a la insuficiencia renal son muchos pero, de manera concisa y citándonos a los tres más importantes, se trata de alteraciones de los hidratos de carbono, del de los lípidos y del balance calcio/fósforo.

En la insuficiencia renal se produce una mala utilización periférica de la insulina, a consecuencia de lo cual, para metabolizar la misma cantidad de glucosa es necesario utilizar más insulina; por esta razón, en el paciente «urémico crónico» observamos hiperinsulinemia con tendencia a cifras de glucosa basales algo más elevadas de lo normal, si bien tras la sobrecarga de glucosa se observa una curva con cierto aire «diabetoide».

En la insuficiencia renal crónica, aunque no exista síndrome nefrótico, se suelen observar dislipemias, la más frecuente de las cuales es la del tipo IV, consistente en disminución del colesterol, incluidas las lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoprotein*), con aumento de los triglicéridos, lo que supone una situación muy aterogénica. Otras veces se observa un aumento de ambos tipos de grasas, es decir, tanto de colesterol como de triglicéridos. Todavía permanece sin aclarar la patogenia de esta alteración, si bien se sabe que un factor muy importante es la disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa. La consecuencia de estas alteraciones es la muy grave arteriosclerosis que se puede presentar en estos pacientes.

El trastorno del metabolismo calcio/fósforo es muy complejo y se estudia con más detenimiento en el capítulo siguiente, pero en este apartado se debe recordar que, por un lado, se produce una insuficiencia de los metabolitos activos de la vitamina D, lo cual produce hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario y, por otro lado, la insuficiencia renal produce hiperfosforemia, que también provoca hiperparatiroidismo secundario, con lo cual se agrava el causado por la hipocalcemia. Consecuencia de todo esto es la osteodistrofia renal y la calcificación de las partes blandas, muy especialmente de arterias y arteriolas.

Teoría de la «sobrecompensación» o *trade-off*

Esta teoría es muy interesante y, seguramente, en los próximos años explicará algunos de los muchos puntos oscuros que persisten en la actualidad. De manera sencilla, se puede enunciar de la siguiente manera: cuando en el organismo se produce una alteración, inmediatamente tiene lugar el efecto contrario para compensarla. Así, por ejemplo, si una persona se traslada a vivir a grandes alturas, la concentración de oxígeno en sangre desciende, para corregir esto, el riñón produce más eritropoyetina, que estimula la producción de hematíes. Sin embargo, si la persona se queda a vivir en dicho lugar elevado, la producción de hematíes se hace excesiva y aparece poliglobulia, que puede ser causa de enfermedad. Esto se denomina *sobrecompensación* o *trade-off*. Algo semejante hemos visto al comienzo de este capítulo: la disminución del número de nefronas produce hiperfiltración; ésta a su vez produce hipertrofia y, finalmente, esclerosis glomerular; así,

lo que inicialmente era algo positivo, como aumentar de nuevo el filtrado glomerular, termina por sobrecompensar y producir un efecto nocivo, la esclerosis glomerular.

Bibliografía recomendada

- El Nahas AM. Progression of chronic renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Hostetter TH. Progresión de la nefropatía. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.^a ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- May RC, Mitch WE. Pathophysiology of uremia. En: Brenner & Rector, eds. *The kidney*, 5.^a ed. Philadelphia: WB Saunders Co, Vol. 2, 1996.
- Praga M, Rodríguez Pujol D. Causas de IRC y sus mecanismos de progresión. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Vanholder R. Síndrome urémico. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.^a ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.

Clínica de la insuficiencia renal crónica

Sintomatología general	Anemia
Trastornos metabólicos	Trastornos de la coagulación
Trastornos de los hidratos de carbono	Alteraciones del aparato digestivo
Trastornos de los lípidos	Orofaringe
Trastorno del balance calcio/fósforo	Esófago, estómago y duodeno
Alteraciones del sistema cardiovascular	Intestino delgado y grueso
Factores de riesgo	Páncreas
Hipertensión arterial	Ascitis nefrogénica
Hipertrofia ventricular izquierda	Hígado
Ángor, infarto de miocardio	Osteodistrofia renal
Arritmias	Tipos de osteodistrofia renal
Pericarditis urémica	Alteraciones del sistema nervioso
Compromiso vascular periférico	Sistema nervioso central
Trastornos pulmonares	Sistema nervioso periférico
Pulmón urémico	Alteraciones gonadales
Pleuritis urémica	Alteraciones del sistema inmunitario
Alteraciones del sistema hematológico	Alteraciones psíquicas

SINTOMATOLOGÍA GENERAL

La «uremia» produce una sintomatología muy variada y poco definida; tanto es así que un paciente con insuficiencia renal, del cual no se tengan datos analíticos, puede ser inicialmente diagnosticado de padecer una enfermedad sistémica o maligna, ya que presenta astenia profunda, anorexia, pérdida de peso, desnutrición, picores, calambres, somnolencia diurna y una coloración pálido-terrosa de la piel. La astenia no sólo se debe a la anemia, sino que es también consecuencia de la malnutrición, la cual, a su vez, es producida por la repercusión de las toxinas urémicas sobre la mucosa gástrica y el centro del vómito. Los picores son consecuencia del depósito en la piel de estas toxinas y de la hiperfosfate-mia; los calambres son debidos al trastorno de la conducción neuromuscular, resultado a su vez de las toxinas y de los trastornos electrolíticos, incluida la hipocalcemia. La pigmentación de la piel es la suma de la anemia de la uremia y el depósito en la piel de cromógenos que normalmente son eliminados por la orina.

TRASTORNOS METABÓLICOS

Los sistemas metabólicos que se ven afectados prácticamente en todos los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) son los de los hidratos de carbono, los lípidos y el balance calcio/fósforo (tabla 7-1).

Trastornos de los hidratos de carbono

En el paciente urémico se observan los siguientes fenómenos: tendencia a cifras basales de glucosa más

Tabla 7-1 Trastornos metabólicos

- ◆ Hidratos de carbono
 - Hiper glucemia
 - Curva de glucemia diabetoide
 - Hiperinsulinemia
 - Hiper glucagonemia
- ◆ Lípidos
 - Dislipemia de tipo IV: descenso del colesterol y aumento de los triglicéridos
 - Lipoproteinlipasa y lipasa hepática

elevadas de lo normal; respuesta diabetoide de la curva de la glucemia cuando se da una sobrecarga de glucosa, y cifras de insulina y de glucagón más elevadas de lo normal. La explicación que actualmente se da a estos hechos es una mala utilización periférica de la insulina; como esta mala utilización revierte parcialmente con el tratamiento de diálisis, se considera que es la consecuencia de la acumulación de toxinas urémicas. Al no utilizarse la insulina de manera adecuada, la glucosa no se metaboliza y mantiene unos niveles más altos; igual razonamiento se sigue para explicar la curva diabetoide y el exceso de glucagón.

Trastornos de los lípidos

En el enfermo renal se pueden encontrar diversas alteraciones de los niveles sanguíneos de los distintos lípidos. Así, recordemos que en el síndrome nefrótico están aumentadas las distintas fracciones del colesterol y los triglicéridos; sin embargo, en la IRC, aunque también se puede ver este patrón, la alteración más frecuente es la tipo IV, caracterizada por un descenso de los colesteroles, incluidas las lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoprotein*) y un aumento simultáneo de los triglicéridos. Como se recordará, ésta es una situación de alto riesgo de aterogénesis. Todavía no se ha conseguido establecer la etiopatogenia de esta alteración, pero se han descrito al menos dos mecanismos posibles: la disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa y de la lipasa hepática de los triglicéridos.

Trastorno del balance calcio/fósforo

Como este trastorno es fundamental en el desarrollo de la osteodistrofia renal, será tratado más adelante, en el apartado de este mismo capítulo dedicado a este proceso (v. pág. 63)

ALTERACIONES DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR (tabla 7-2)

Factores de riesgo

Más del 50 % de la morbimortalidad de los pacientes tratados con diálisis o trasplante renal se debe a problemas cardiovasculares. Esto es consecuencia del alto índice de factores de riesgo que concurren: dislipemia con arterioesclerosis; hipertensión arterial; hipervolemia por retención de sodio y agua; anemia; alto gasto cardíaco, y trastornos bruscos de

Tabla 7-2 Afectación cardiovascular

- ◆ Factores de riesgo
 - Dislipemia
 - Hipertensión arterial
 - Hipervolemia
 - Anemia
 - Alto gasto cardíaco
 - Trastornos iónicos bruscos
- ◆ Complicaciones
 - Hipertrofia ventrículo izquierdo
 - Miocardiopatía dilatada
 - Ángor-infarto
 - Edema agudo de pulmón
 - Pericarditis
 - Arritmias
 - Compromiso vascular periférico

los electrolitos (fundamentalmente potasio y calcio) que influyen en la conductividad miocárdica.

Hipertensión arterial

Esta alteración y su tratamiento serán ampliamente desarrollados en el capítulo 13.

Hipertrofia ventricular izquierda

En la IRC es muy frecuente observar hipertrofia ventricular izquierda, que puede ser concéntrica o excéntrica. La primera es consecuencia de la hipertensión arterial y consiste en un aumento del tejido muscular del ventrículo; la excéntrica consiste no sólo en el aumento de los miocitos, es decir, de la masa muscular, sino también del volumen del ventrículo, y es causada por la hipervolemia y la anemia. Además, la hipertrofia ventricular puede ser adecuada o inadecuada. Como se ha dicho, la hipertrofia aparece como consecuencia de la hipertensión arterial o el aumento del gasto cardíaco; en estas circunstancias, la hipertrofia se produce fundamentalmente por aumento e hipertrofia de las células musculares, lo cual genera una adecuación entre hipertrofia y necesidades; otras veces, la hipertrofia tiene lugar por aumento del tejido intersticial y, consecuentemente, no existe adecuación entre la masa ventricular y el trabajo que debe realizarse. No se conoce bien la causa de esta hipertrofia inadecuada por aumento del intersticio, pero parece que sería el resultado de la acción de las toxinas urémicas y, fundamentalmente, del hiperparatiroidismo y la hipercalcemia, así como de la is-

quemia coronaria. Si la situación se prolonga, al final se produce una miocardiopatía dilatada, de grave evolución y muy difícil solución. Al principio, esta hipertrofia se manifiesta clínicamente por disfunción diastólica y más tarde por disfunción sistólica, que predispone al fallo del ventrículo izquierdo, edema de pulmón y ángor.

Ángor, infarto de miocardio

La suma de los efectos de la hipertrofia ventricular, la arterioesclerosis, las calcificaciones secundarias al trastorno calcio/fósforo y la anemia lleva al ángor y, no infrecuentemente, al infarto. En ocasiones, el ángor no es el resultado de la reducción de la luz de las arterias coronarias, sino de la desproporción entre masa muscular hipertrofiada y flujo coronario, a lo que se añade la anemia.

Arritmias

Las arritmias son muy frecuentes en la IRC, especialmente durante las sesiones de hemodiálisis. Este trastorno se debe a distintos factores, entre los que se encuentran la arterioesclerosis y la isquemia miocárdica. Sin embargo, la causa fundamental son los trastornos hidroelectrolíticos (calcio, potasio y ácido-base), ya que durante la sesión de diálisis se pasa bruscamente de hiperpotasemia a hipopotasemia y, en sentido inverso en el caso del calcio, de hipocalcemia a hipercalcemia. En los pacientes en tratamiento con digitálicos estos cambios bruscos de los electrolitos son incluso más frecuentes y graves.

Pericarditis urémica

Antes de que fuera posible la diálisis, la pericarditis urémica era muy frecuente y constituía una de las causas de muerte del enfermo renal; en la actualidad, se trata de una complicación excepcional. Consiste en una inflamación del pericardio que produce un derrame serofibrinoso (rara vez serohemorrágico), que comprime los ventrículos y puede producir taponamiento cardíaco, por colapso del ventrículo derecho. Si aparece antes de haberse iniciado el tratamiento con diálisis, su tratamiento es precisamente éste, la diálisis, ya que su causa es, sin duda, la «uremia»; si la pericarditis aparece en un paciente que está en un programa regular de diálisis, hay que pensar en alguna causa que está provocando una diálisis inadecuada, por ejemplo, un problema de la fístula arteriovenosa, una infección con aumento del catabolismo, malnutrición, etc.

La clínica de la pericarditis urémica puede ser casi nula o consistir simplemente en una tendencia a la hipotensión durante las sesiones de diálisis o en la aparición de arritmias; no obstante, otras veces, la sintomatología es muy evidente, con dolor precordial y signos de taponamiento pericárdico. En la exploración no suele faltar el roce pericárdico; sin embargo, la mejor manera de formular el diagnóstico es mediante ecocardiografía.

Su tratamiento consiste, en primer lugar, en solucionar el problema intercurrente, si lo hay, y después en la administración de antiinflamatorios, esteroideos o no esteroideos; no deben utilizarse anticoagulantes durante las sesiones de hemodiálisis, y hay que controlar la posible aparición de compromiso ventricular por taponamiento cardíaco. Si éste aparece, debe drenarse el derrame pericárdico y administrar localmente antiinflamatorios esteroideos. Nunca debemos olvidar que en nuestro país la tuberculosis sigue existiendo y que la pericarditis puede tener esta etiología.

La pericarditis aparentemente curada puede dar lugar, meses o años más tarde, a una pericarditis constrictiva, que se manifiesta de forma exclusiva por la aparición de una ascitis.

Compromiso vascular periférico

Como consecuencia de la arterioesclerosis es muy frecuente el compromiso de la circulación periférica, fundamentalmente en las piernas. En los pacientes diabéticos, esta situación es todavía más grave, pudiendo aparecer gangrena en los pies, lo que obliga a la amputación.

En algunos pacientes, afortunadamente muy pocos, puede aparecer un cuadro denominado *calcifilaxia*, que es la calcificación de los pequeños vasos distales con isquemia y gangrena de los dedos de manos y pies. La etiología de este cuadro no está clara, pero podría ser consecuencia del hiperparatiroidismo secundario unido a una grave displipemia.

TRASTORNOS PULMONARES (tabla 7-3)

Pulmón urémico

El pulmón urémico se diagnostica fundamentalmente por su imagen radiológica. Ésta es muy semejante a la de un edema agudo de pulmón pero, en este caso, las condensaciones pulmonares no se distribuyen desde las bases a los vértices, como es habitual en el edema consecuencia del fallo del ven-

Tabla 7-3 Alteraciones respiratorias y sanguíneas

- ❖ Afectación pulmonar
 - Pulmón urémico
 - Pleuritis urémica
- ❖ Afectación hematológica
 - Anemia: falta de eritropoyetina
 - Anemia: aumento de hemólisis
 - Diátesis hemorrágica. Plaquetas

trículo izquierdo, sino que su imagen es en forma de alas de mariposa, extendiéndose desde los hilios hacia la periferia y dejando libre todo el contorno pulmonar, desde los vértices a las bases inclusive. Su tratamiento es la diálisis, no la depleción de volumen.

Pleuritis urémica

Es un cuadro poco frecuente y forma parte de las serositis secundarias a la uremia. Clínicamente consiste en un derrame pleural, con o sin dolor torácico. En ocasiones requiere drenaje.

ALTERACIONES DEL SISTEMA HEMATOLÓGICO

Anemia

La anemia de los pacientes con IRC se debe a varios factores, de los cuales el más importante es la disminución de la producción de hematíes en la médula ósea. Otras causas son la disminución de la vida media de los hematíes por aumento de la hemólisis fisiológica, las hemorragias ocultas y las pérdidas sanguíneas yatrogénicas debidas a extracciones de sangre o a la propia diálisis.

La disminución de la eritropoyesis medular se debe a lo siguiente. La cantidad total de hematíes es regulada, entre otros factores, por una hormona, la *eritropoyetina*, que se produce en el riñón, concretamente en las células peritubulares de la médula renal; esta hormona estimula la médula ósea e induce la producción de hematíes. En la IRC, paralelamente a la destrucción del tejido renal, se destruyen las células secretoras de eritropoyetina, por lo que disminuye la elaboración de esta hormona y, consecuentemente, se reduce en gran manera la producción de hematíes en la médula ósea.

En menor proporción, la anemia de la IRC se debe también al acortamiento de la vida media de los hematíes, es decir, al aumento de la hemólisis fisiológica. Este fenómeno es producido por la misma

uremia, ya que si los hematíes de un animal urémico son transfundidos a un animal sano, se observa una normalización de su vida media y viceversa, si los hematíes de un animal sano son transfundidos a un animal urémico, se acorta su vida media.

Trastornos de la coagulación

En los pacientes urémicos se observa tendencia a la hemorragia y a la coagulación defectuosa, con un tiempo de hemorragia y coagulación prolongados. Aunque en algunos casos se pueden observar alteraciones de algunos de los factores de la coagulación, este defecto se debe a una alteración del funcionamiento plaquetario, que da lugar a mala adhesividad y agregación plaquetarias; este trastorno es consecuencia de las «toxinas» urémicas, ya que se corrige en gran parte al comenzar el tratamiento de diálisis de forma regular.

ALTERACIONES DEL APARATO DIGESTIVO

Prácticamente la totalidad del aparato digestivo puede presentar alteraciones secundarias a la IRC (tabla 7-4). Gran parte de estas alteraciones son debidas a la irritación local que el exceso de urea y sus productos de degradación (fundamentalmente el amoníaco) produce en las mucosas; estas alteraciones comienzan en la orofaringe.

Orofaringe

Antes de que pudieran practicarse las diálisis, era muy frecuente observar estomatitis y úlceras en la mucosa bucal y, como consecuencia del mal estado de la boca y de las infecciones locales, se producía una parotiditis bacteriana que terminaba con la vida del enfermo. En la actualidad, este hallazgo es muy poco frecuente, aunque todavía se observan micosis bucales.

Esófago, estómago y duodeno

Aunque no está claramente comprobado, parece ser que los pacientes con IRC, tanto en prediálisis

Tabla 7-4 Afectaciones del aparato digestivo

- ❖ Estomatitis
- ❖ Parotiditis
- ❖ Esofagitis, gastroduodenitis
- ❖ Angiodisplasia intestinal
- ❖ Diverticulitis y úlceras en colon
- ❖ Pancreatitis
- ❖ Ascitis nefrogénica

como durante el tratamiento, sufren un ligero aumento de reflujo esofágico, esofagitis, gastritis y úlceras gastroduodenales. No parece estar aumentada, no obstante, la incidencia de infección por *Helicobacter pylori*. Se observa un aumento de gastrina y otras hormonas peptídicas digestivas, lo cual es probablemente secundario a la falta de depuración renal de estas hormonas, como ocurre con los metabolitos de la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*), y se duda de su valor patógeno.

Intestino delgado y grueso

Poco frecuente, pero no excepcional, es encontrar en estos tramos del aparato digestivo una *angiodisplasia* de la microcirculación de la mucosa y la submucosa; esta alteración es la causante de un gran número de las hemorragias digestivas que se observan en los pacientes en tratamiento con diálisis. Su tratamiento puede ser la hemostasia local a través de endoscopia y el uso de estrógenos.

En el intestino grueso se observan con frecuencia divertículos, diverticulitis y úlceras por decúbito de impactos fecales. También se ven zonas de isquemia secundaria a la arterioesclerosis de las arterias mesentéricas.

Páncreas

En los pacientes que reciben tratamiento con diálisis se observa una mayor incidencia de pancreatitis aguda y crónica que en la población general. No se conoce la causa de esta mayor frecuencia de presentación, si bien se debe tener presente que en la IRC la cifra de amilasa en sangre está elevada sin que exista afectación pancreática, ya que esta hormona se elimina por el riñón.

Ascitis nefrogénica

En la IRC, sobre todo en los pacientes en diálisis y especialmente en aquellos que reciben diálisis peritoneal, puede aparecer una ascitis de causa desconocida, no secundaria a ninguna alteración hepática ni cardíaca, que muestra una concentración de albúmina más elevada que las ascitis por trasudado. Se desconoce su causa, pero podría ser otra muestra de la serositis urémica de los pacientes malnutridos.

Hígado

En los pacientes en tratamiento con diálisis es bastante frecuente observar alteraciones de las enzimas

hepáticas; esto se debe a veces a auténticas hepatitis víricas, tanto B como C, contagiadas en el hospital o en las propias unidades de diálisis, o bien puede ser consecuencia de alteraciones secundarias a la polimedicación de estos pacientes. El tratamiento de estas hepatopatías es básicamente preventivo: vacunar contra la hepatitis B, restringir las transfusiones, mantener la máxima asepsia y evitar en lo posible la medicación hepatotóxica. En la actualidad se está utilizando el interferón para el tratamiento de las hepatitis víricas.

OSTEODISTROFIA RENAL

Aparentemente, el hueso es una estructura inerte con muy poca actividad, pero esto no es así. Por el contrario, el hueso está en continua remodelación: el hueso adulto formado envejece rápidamente y debe ser sustituido por hueso nuevo joven, para lo cual el hueso viejo debe ser previamente destruido. Si iniciamos el análisis del hueso adulto, vemos que está formado por células, denominadas *osteocitos*, y por materia sólida o *trabéculas óseas*; sin embargo, rápidamente los osteocitos se convierten en osteoclastos o células destructoras de la sustancia ósea calcificada, es decir, de las trabéculas óseas. La destrucción de hueso libera sales de calcio, fundamentalmente fosfato cálcico; de esta forma, la destrucción de tejido envejecido da lugar a la producción de tejido nuevo: los osteoclastos se convierten en osteoblastos, que inician la formación de nuevo tejido osteoide que debe calcificarse para formar trabéculas óseas.

El estímulo que induce a los osteocitos a convertirse en osteoclastos para destruir hueso y liberar calcio es la PTH; la calcificación del tejido osteoide se facilita por los metabolitos activos de la vitamina D: 1,25-dihidroxi-Vit.D₃ y 24,25-dihidroxi-Vit.D₃. A su vez, la producción de PTH depende de dos estímulos fundamentales: la hipocalcemia y la hiperfosfatemia. La hipocalcemia estimula la producción de PTH que, al activar los osteoclastos e inducir la destrucción de tejido óseo, libera calcio, de modo que se normalizan los niveles de calcio sanguíneo. Por lo que hace a la *hiperfosforemia*, el fósforo se filtra en el glomérulo y después se reabsorbe en el túbulo renal; la PTH inhibe la reabsorción tubular de fósforo, es decir, aumenta la eliminación de fósforo por el riñón y disminuye la concentración de fósforo en sangre. En cualquier circunstancia en que aumente la cantidad de fósforo en sangre, se observa inmediatamente una

sobreproducción de PTH, la cual estimula la eliminación de este elemento por la orina y, por tanto, da lugar a la normalización del fósforo sanguíneo.

Por último, debe considerarse que los metabolitos activos de la vitamina D se producen en el riñón y regulan la absorción intestinal de calcio y, consecuentemente, regulan los niveles sanguíneos de calcio en sangre.

Teniendo en cuenta todos estos elementos y la secuencia de los distintos eventos descritos, se puede comprender de qué modo la insuficiencia renal conduce a osteodistrofia renal. Cuando se produce insuficiencia renal, ocurren dos hechos: se produce menos vitamina D₃ activa y el riñón elimina menos fósforo de lo normal. Como consecuencia de la falta de vitamina D, baja el nivel de calcio en sangre y se estimula la producción de PTH; como consecuencia de una menor eliminación de fósforo por la orina, aumenta el nivel de fósforo en sangre y, consecuentemente, se estimula la producción de PTH. Vemos, pues, que la PTH se estimula por dos vías. Sin embargo, este exceso de PTH produce un aumento del *turnover* óseo, que conduce a una descalcificación ósea que sólo se detendría si se restableciesen los niveles normales de vitamina D (calcio en sangre) y de eliminación de fósforo (fósforo en sangre). Esto es, no obstante, imposible, ya que la insuficiencia renal persiste y lleva a la aparición de hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal. Este es uno de los fenómenos producidos por la sobrecompensación o hipótesis del *trade off*.

Esta situación recibe el nombre de *hiperparatiroidismo secundario* para diferenciarlo del hiperparatiroidismo primario, que es ocasionado por una alteración primaria de las glándulas paratiroides, con hiperproducción de PTH.

En el hiperparatiroidismo secundario, las células de las glándulas paratiroides presentan habitualmente hiperplasia pero, en raras ocasiones, el estímulo provocado por la insuficiencia renal ha sido tan intenso y prolongado que en una o más de las glándulas aparece un adenoma, que se vuelve independiente y no responde a ningún tipo de terapéutica, ni siquiera al trasplante renal con buena función renal. Esta situación suele denominarse *hiperparatiroidismo terciario*.

Tipos de osteodistrofia renal

En la clínica vemos los siguientes tipos de osteodistrofia renal (tabla 7-5): osteítis fibrosa, osteoma-

Tabla 7-5 Tipos de osteodistrofia renal

- ◆ Osteítis fibrosa: hiperparatiroidismo secundario
- ◆ Baja remodelación
 - Osteomalacia aluminica
 - Enfermedad adinámica del hueso
- ◆ Enfermedad mixta
- ◆ Osteoporosis
- ◆ Osteopetrosis
- ◆ Raquitismo renal
- ◆ β_2 -microglobulina osteoarticular
- ◆ Calcificaciones de partes blandas

lacia y/o enfermedad adinámica del hueso, enfermedad mixta, osteoporosis, osteopetrosis, raquitismo renal, amiloidosis osteoarticular secundaria a la diálisis por β_2 -microglobulina y calcificaciones en partes blandas.

Osteítis fibrosa. La osteítis fibrosa u osteodistrofia de alto remodelado es la consecuencia del hiperparatiroidismo secundario y se caracteriza anatómicamente por aumento de los osteoclastos y osteoblastos, aumento del tejido osteoide trabeculado y fibrosis peritrabecular. La sintomatología clínica es, durante mucho tiempo, escasa: dolor óseo poco específico y debilidad muscular. Al agravarse esta situación, puede producirse miopatía proximal, rotura de tendones (especialmente del de Aquiles, o el del cuádriceps) y picor intenso generalizado y calcificación en partes blandas, tanto en vasos pequeños como en tejidos periarticulares, debido al aumento del producto calcio/fósforo. Análíticamente, sólo la comprobación de una cifra de PTH intacta muy superior a la normal (más de 5 veces) nos puede llevar a este diagnóstico. Una cifra elevada de fosfatasa alcalina también puede orientar en esta dirección. Radiológicamente, este proceso es muy poco expresivo durante mucho tiempo; sólo cuando el cuadro está muy avanzado se puede observar reabsorción subperióstica en las falanges, reabsorción en el extremo distal de la clavícula o proximal de la tibia, y cráneo en «sal y pimienta» o moteado.

Osteomalacia. La osteomalacia u osteodistrofia de bajo remodelado se considera hoy en día como la expresión de dos entidades distintas: *osteomalacia aluminica* y *enfermedad adinámica del hueso*. En ambas existe hipoparatiroidismo y un bajo *turnover* del

metabolismo óseo, pero en la osteomalacia alumínica la lesión es producida por una intoxicación por este elemento, que por un lado inhibe la producción de PTH y por otro bloquea la mineralización del tejido osteoide. Se desconoce la etiología de la enfermedad adinámica o aplásica del hueso, aunque se observa sobre todo en pacientes ancianos y en diabéticos, así como en pacientes tratados con diálisis peritoneal y calcitriol intravenoso. Desde un punto de vista anatomopatológico, la lesión más característica de la enfermedad adinámica del hueso es la disminución de tejido calcificado o mineralizado, así como la reducción del número de osteoclastos y osteoblastos; por el contrario, en la osteopatía alumínica el tejido osteoide está aumentado y se puede observar depósito de aluminio. Clínicamente, la osteomalacia por aluminio es muy dolorosa y puede dar lugar a fracturas espontáneas de las costillas y el cuello del fémur; en cambio, la enfermedad adinámica es prácticamente asintomática, hasta el punto de que algunos autores niegan que se trate de una enfermedad. Finalmente, recordaremos que la intoxicación alumínica se produce fundamentalmente por defectos en el tratamiento del agua utilizada en la fabricación del líquido de diálisis (ya que el proceso de diálisis no elimina este elemento del agua) y por la ingestión de aluminio con los «quelantes» del fósforo, principalmente el hidróxido de aluminio. La osteomalacia alumínica está desapareciendo en la actualidad, ya que se puede prevenir de forma adecuada con tratamiento correcto del agua y evitando el uso de hidróxido de aluminio.

Osteodistrofia mixta. Se produce en aquellos pacientes con hiperparatiroidismo secundario con osteítis fibrosa que sufren una intoxicación por aluminio que se superpone a las lesiones óseas ya existentes, provocadas por el hiperparatiroidismo.

Osteoporosis. Es la aparición exclusiva de desmineralización, sin que se puedan observar otros datos de hiperparatiroidismo. Se trata seguramente sólo de la osteoporosis involutiva fisiológica, más acentuada.

Osteopetrosis. Es la coexistencia de zonas de osteoporosis u osteopenia con otras de exceso de calcificación. Se trata de una situación poco frecuente, que se puede observar en pacientes que han sufrido una osteítis fibrosa y posteriormente se han recalci-

ficado; este dato aparece con más claridad en los cuerpos vertebrales, en los cuales se observa una densidad ósea mayor junto a las caras externas y una menor densidad en el cuerpo vertebral, dando una imagen radiológica en bandas claras y oscuras, que también recibe el nombre de «camiseta de rugby».

Raquitismo renal. Si la osteodistrofia renal ocurre en la infancia, la imagen radiológica puede recordar al raquitismo vitaminresistente o por defecto de vitamina D.

Amiloidosis secundaria a la diálisis por β_2 -microglobulina. Este cuadro ha aparecido como consecuencia de la supervivencia de los enfermos en diálisis crónica. Hace unos años se observó que bastantes pacientes que seguían este tratamiento durante varios años (en general, más de 5 años) desarrollaban un cuadro de dolores osteoarticulares, con aparición de quistes óseos y erosión de las caras articulares de algunos cuerpos vertebrales, al mismo tiempo que desarrollaban un cuadro del túnel carpiano con compresión neurológica a la altura de la muñeca, por pequeñas acumulaciones de un material constituido por amiloide de fibras de β_2 -microglobulina. La β_2 -microglobulina es una molécula con un peso algo superior a 10.000 D que, normalmente, es eliminada por el riñón. Al presentarse la IRC, su nivel sanguíneo aumenta, ya que las membranas utilizadas normalmente con estas técnicas no eliminan moléculas de peso tan elevado; el exceso de β_2 -microglobulina hace que ésta se acumule en forma de amiloide en distintas partes del cuerpo, sobre todo en huesos y articulaciones.

ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

(tabla 7-6)

Sistema nervioso central

Una de las alteraciones clásicas que produce la IRC sobre el sistema nervioso central (SNC) es el «coma

Tabla 7-6 Afectación neurológica

- ◆ Sistema nervioso central
 - Coma
 - Síndrome de desequilibrio posdiálisis
 - Demencia de diálisis
- ◆ Sistema nervioso periférico
 - Polineuropatía sensitiva y motriz

urémico», si bien se trata realmente de un cuadro muy poco frecuente. El coma que aparece en la «uremia» es producido más por los trastornos hidroelectrolíticos (fundamentalmente hiper o deshidratación celular) que por las toxinas urémicas. La influencia de la uremia sobre el SNC es más sutil y más difícil de objetivar. Se manifiesta retraso en los reflejos, el razonamiento, la capacidad de cálculo y distintas funciones intelectuales y volitivas. Sin embargo, muchas veces estas alteraciones son difíciles de diagnosticar y percibir.

En el SNC se pueden producir otras alteraciones. La más frecuente (si bien rara en la actualidad), es el **síndrome de desequilibrio posdiálisis**. Consiste en un cuadro de dolor de cabeza y ligera confusión, que en los casos graves—muy excepcionales— puede llegar al coma o a las convulsiones. Se supone que es consecuencia del desequilibrio entre la composición bioquímica de la sangre y del líquido cefalorraquídeo que se produce durante la diálisis, especialmente si el paciente está muy «urémico» o si la diálisis es muy rápida.

Otra de las alteraciones del SNC que puede presentarse es la **demencia de diálisis**. Este cuadro es muy raro en la actualidad. Solía deberse a una intoxicación grave por aluminio, que se producía por no existir un tratamiento adecuado del agua para la fabricación del líquido de diálisis.

Hoy en día, en pacientes muy ancianos y arterioescleróticos se observan distintos cuadros de demencias seniles o de tipo Alzheimer, pero no a consecuencia de la IRC.

Sistema nervioso periférico

La «uremia» puede producir una **polineuritis sensitiva y motriz**, en general simétrica en las cuatro extremidades, pero más intensa en las inferiores. Este cuadro era relativamente frecuente cuando empezó a llevarse a la práctica la diálisis, porque las técnicas de entonces no eran suficientemente eficaces. Hoy en día ya no se observa este cuadro aunque, si se realiza un estudio de la conducción nerviosa, se advierte un cierto retraso, tanto en la sensibilidad como en la motricidad.

ALTERACIONES GONADALES (tabla 7-7)

En los varones es muy frecuente—y casi una regla cuando el paciente lleva varios años en tratamiento con diálisis— la impotencia y la infertilidad.

Tabla 7-7 Afectación gonadal

◆ Varones
Impotencia
Infertilidad
◆ Mujeres
Metrorragia
Amenorrea
Ciclos anovulatorios

Se experimenta una disminución de la libido, problemas de erección y disminución o total ausencia de espermatozoides. La causa parece radicar en los testículos, concretamente, en una alteración funcional de las células de Leyden producida por la uremia, ya que se suele corregir con el trasplante renal.

En las mujeres pueden aparecer distintos cuadros, desde la amenorrea precoz a la hemorragia intensa y frecuente que obliga a transfusiones y legrado. No infrecuentemente, los ciclos son anovulatorios. El trastorno hormonal es complejo, ya que no radica en los ovarios sino en el eje hipotalámico. También se corrige con el trasplante.

ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario está deprimido; con cierta frecuencia no se crean anticuerpos al ser vacunados los enfermos contra distintas enfermedades infecciosas, tanto bacterianas como víricas, y las defensas naturales frente a las infecciones están disminuidas. La mayor incidencia de tumores en los pacientes con IRC hace pensar en un trastorno inmunitario, en que no se «vigila» adecuadamente la presencia de células cancerosas.

ALTERACIONES PSÍQUICAS

La mayor parte de los pacientes crónicos tienden a desarrollar problemas psíquicos, fundamentalmente depresiones. El enfermo con IRC en tratamiento con diálisis no es una excepción. Se trata incluso de uno de los pacientes que más problemas presenta ya que, al malestar general de toda enfermedad crónica, se añaden factores como la impotencia sexual, un menor nivel económico y el hecho de vivir en un ambiente «sanitario» muy cerrado, ya que tres veces por semana debe someterse a una sesión de diálisis, con los mismos compañeros, enfermeras y médicos.

Bibliografía recomendada

- Bircher G. Nutrition in chronic renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Eschbach JW. Anemia in chronic renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Fraser CL. Manifestaciones neurológicas de la insuficiencia renal. En: Greenberg A, ed. *Tratado de enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- González EA, Martin KJ. Bone and mineral metabolism in chronic renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Kovalik EC. Manifestaciones endocrinas de la insuficiencia renal. En: Greenberg A, ed. *Tratado de enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Tomson CRV. Cardiovascular disease in chronic renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Winearls CG. Clinical evaluation and manifestations of chronic renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. London: Mosby, 2000.

Tratamiento conservador en la insuficiencia renal crónica (IRC)

Definición y fases de la IRC
 Prevención de la progresión de la IRC
 Fase de «uremia» con filtrado glomerular entre 50 y 25 ml/min
 Dieta
 Fase de «uremia» con filtrado glomerular entre 25 y 10 ml/min
 Dieta
 Consejos de escasa o nula utilidad
 Filtrado glomerular inferior a 10 ml/min y/o en diálisis
 Dieta
 Prevención y tratamiento de la afectación de distintos órganos y sistemas por la IRC
 Anemia
 Insuficiencia cardíaca
 Osteodistrofia renal

DEFINICIÓN Y FASES DE LA IRC (tabla 8-1)

Tal como indicamos en el capítulo 6, la insuficiencia renal no es un «todo o nada»; en sentido estricto, se trata de un gradiente que va desde la pérdida de unos pocos mililitros del filtrado glomerular (FG) hasta el fracaso renal. En la figura 2-1 (pág. 16) puede observarse cómo podrían establecerse cuatro fases en el proceso de pérdida de la función renal. La primera fase va desde la disminución en unos pocos mililitros del FG hasta la anulación del 50 % de éste; en esta fase no hay prácticamente ningún síntoma de «uremia» y la analítica habitual es casi normal. Puede observarse quizás un ligero aumento de la urea o de la creatinina sérica, pero, deben tenerse en cuenta los márgenes normales de variabilidad de estos datos. Así por ejemplo, la creatinina tiene un margen

de variabilidad que oscila desde 0,6 a 1,3 mg/dl, con lo cual, en un adolescente, la creatinina ha podido aumentar de 0,6 a 1,3, siendo ambos datos normales, pero habiendo perdido el paciente el 40 o 50 % del FG. Sólo si se realizan pruebas funcionales, de las cuales la más sencilla es el aclaramiento de creatinina, podemos demostrar esta disminución.

En la segunda fase, en la cual el FG se encuentra entre el 50 y 25 %, ya aparecen datos analíticos claramente anormales: elevación de la urea, de la creatinina, del ácido úrico, seguramente del fósforo y con probabilidad anemia en mayor o menor grado. En esta fase, el paciente ya empieza a presentar sintomatología urémica: astenia, anorexia, pérdida de fuerza, etc.

En la tercera fase, con un FG entre el 25 y 10 %, la analítica está todavía más alterada: ya aparece acidosis (disminución del bicarbonato), ligera hiperpotasemia, hipocalcemia y franca anemia. La clínica es además muy evidente: picores, calambres, desnutrición, hematomas, etc.

En la cuarta fase, o fracaso renal crónico (FRC), el FG es inferior a 10 ml/min y la situación se hace incompatible con la vida si no se inicia un tratamiento de sustitución de la función renal, bien con diálisis bien con trasplante renal.

Tabla 8-1 Fases de la IRC según filtrado glomerular o aclaramiento de creatinina

- ◆ Normal: 100 ml/min
- ◆ Funcional: 100-50 ml/min
- ◆ Analítica: 50-25 ml/min
- ◆ Clínica: 25-10 ml/min
- ◆ Fracaso renal crónico: < 10 ml/min

Así, aunque en un sentido estricto debería considerarse insuficiencia renal desde el momento en que el aclaramiento es inferior al $100 \pm 10\%$, de una manera quizás demasiado simplista se dice que esta situación no existe hasta que la función glomerular es inferior al 50% y, a partir del 10% , debemos considerar que se ha entrado en la fase de FRC.

PREVENCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA IRC

Como también se dijo en el capítulo 6, en la enfermedad renal con insuficiencia renal, aunque haya desaparecido la causa de la lesión, la propia insuficiencia renal puede ser la causante del progreso hacia el FRC, que termina en la necesidad de terapéutica sustitutiva de la función renal (diálisis o trasplante). Esta observación, repetida casi a diario, ha llevado a la hipótesis de que la disminución de la función renal induce en el resto del riñón, teóricamente normal, una respuesta de adaptación errónea, que lleva a su autodestrucción. La histología de los riñones parece concordar con esta hipótesis, ya que es muy similar en cualquier tipo de FRC en situación terminal, independientemente de la enfermedad que lo haya producido: en los glomérulos hay áreas localizadas de proliferación celular, depósitos de matriz extracelular y colapso del ovillo glomerular, mientras que en el intersticio aparece atrofia tubular, infiltración celular y depósitos de matriz extracelular. Todo ello produce la sustitución de tejido renal normal por tejido cicatricial, dando lugar a una glomeruloesclerosis con fibrosis tubulointersticial que habitualmente se denomina *nefroesclerosis* o *esclerosis renal*.

El mecanismo o mecanismos por los que se produce la IRC deben ser al menos recordados, ya que su comprensión permitirá plantear su prevención (tabla 8-2).

La simple disminución del número de nefronas funcionantes debida a la existencia de enfermedad renal o simplemente por pérdida quirúrgica o traumática de un riñón hace que, en el resto de las nefronas funcionantes, se induzcan una serie de cambios que inicialmente son funcionales, pero que más tarde pasan a ser orgánicos. La primera modificación que se produce es la hiperfunción de la nefrona: en cada nefrona funcionante aumenta el flujo sanguíneo renal, aumenta la presión capilar intraglomerular y secundariamente se produce **hipertensión glomerular** e **hiperfiltración glomerular**.

Tabla 8-2 Mecanismos de progresión de la IRC

- ❖ Glomerulares
 - Hipertensión glomerular
 - Hiperfiltración glomerular
 - Filtración no selectiva de moléculas
 - Pérdida de la autorregulación circulatoria
- ❖ Tubulointersticiales
 - Proteinuria
 - Hiperlipidemia
 - Aumento producto calcio/fósforo
- ❖ Generales
 - Hipertensión arterial

Como consecuencia de esta hipertensión intraglomerular, se produce una alteración en la pared de los capilares, que da lugar a la modificación de varias de sus funciones básicas, de las cuales, las dos más importantes son: la *filtración* selectiva de las sustancias o moléculas que se ultrafiltran desde la sangre a la orina, y la *autorregulación* de la presión intraglomerular mediante constricción o dilatación de las arteriolas aferentes y eferentes.

La hiperfiltración tiene varias consecuencias, entre las que se encuentra la **proteinuria**. La proteinuria *per se* es nociva y contribuye al desarrollo de la IRC. Esto ha sido demostrado en diversos trabajos, en los que se observa una clara correlación entre la progresión de la insuficiencia renal y el grado de proteinuria. En el sentido inverso, también se ha demostrado que la disminución de la proteinuria con medidas sintomáticas, como la dieta hipoproteica, retrasa claramente la progresión de la IRC.

La segunda alteración que puede aparecer como consecuencia de la disminución de la masa renal funcionante o de las nuevas condiciones funcionales de las nefronas intactas es la **hipertensión arterial**. La hipertensión arterial puede ser causa o consecuencia de la nefropatía pero, en cualquier caso, se observa que la progresión de la insuficiencia renal está relacionada con el grado de hipertensión de tal manera que, a mayor hipertensión, mayor y más rápida es la aparición de la IRC. Esto es fácil de comprender, ya que la hipertensión arterial sistémica se transmite al capilar glomerular, iniciándose todo el proceso de hiperfunción, hiperfiltración, proteinuria e insuficiencia renal.

Existen también una serie de publicaciones que demuestran la protección de la función renal, es decir, la prevención del desarrollo de IRC, en los hipertensos si se consigue un buen control de la tensión arterial sistémica.

Estas tres alteraciones –hiperfiltración, proteinuria e hipertensión– pueden recibir un tratamiento muy semejante: a) antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, b) inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o c) antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA). Todos estos medicamentos son antihipertensivos porque o bien disminuyen la producción de angiotensina II o bien bloquean su acción, al bloquear sus receptores, lo que secundariamente produce una disminución de la tensión arterial sistémica y de la presión intraglomerular. La disminución de la presión intraglomerular disminuye la hiperfiltración y la proteinuria. La disminución de la presión en el glomérulo no sólo es consecuencia de la disminución de la tensión arterial sistémica, sino también de la influencia de la angiotensina sobre las arteriolas glomerulares: la inhibición del efecto constrictor de la angiotensina sobre la arteriola eferente hace que la presión dentro del capilar glomerular disminuya, con lo cual disminuyen a su vez la hiperfiltración y la proteinuria. Una serie de estudios han demostrado la eficacia de este proceso para evitar o retrasar la aparición de IRC, fundamentalmente en la nefropatía diabética.

La utilidad de estos antihipertensivos para prevenir la IRC ha sido claramente demostrada; parece ser, además, que otros antihipertensivos, como los antagonistas del calcio, también pueden tener una utilidad semejante, sobre todo en pacientes hipertensos, pero este punto no está del todo claro.

Otra medida útil para disminuir la hiperfiltración glomerular y la proteinuria es la dieta hipoproteica.

Una pregunta todavía sin contestar es cuándo iniciar estos tratamientos. En los pacientes con hipertensión, nadie duda de la utilidad y la necesidad del control de la tensión arterial; sin embargo, en los pacientes normotensos con ligera disminución del FG, con o sin proteinuria, ¿se debe prescribir una dieta hipoproteica aun cuando no exista elevación de la urea sanguínea?, ¿se deben prescribir antihipertensivos IECA o ARA aunque no haya hipertensión arterial? Aunque no existe consenso entre los nefrólogos, cada día es más aceptado el uso de IECA o ARA en las nefropatías crónicas con proteinuria. En cuanto a aconsejar una dieta hipoproteica, la disparidad de criterios es todavía más grande. Volveremos más adelante sobre este punto.

Un tercer problema que puede aparecer al disminuir la función renal –o incluso en algunas nefropa-

tías glomerulares sin disminución de la función renal– es la **hiperlipemia**. La insuficiencia renal crónica se acompaña de alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas con aumento de los niveles sanguíneos del colesterol LDL (*low density lipoprotein*, lipoproteínas de baja densidad) y VLDL (*very low density lipoprotein*, lipoproteínas de muy baja densidad), y de los triglicéridos. Estas lipoproteínas se depositan en el tejido renal y producen acumulación de la matriz mesangial, glomeruloesclerosis focal y segmentaria e infiltración de monocitos. Simultáneamente, se produce aterosclerosis, disminución de las luces vasculares e isquemia en el tejido renal. Una serie de trabajos han demostrado que el control de estas alteraciones mediante hipolipemiantes produce un enlentecimiento en la progresión de la insuficiencia renal. Si la alteración lipídica consiste en un aumento de los triglicéridos, deben utilizarse fibratos, que activan la lipoproteinlipasa; si la alteración consiste fundamentalmente en un aumento de los distintos tipos de colesterol, es aconsejable la utilización de *estatinas* (pravastatina, simvastatina, etc.), inhibidores de la hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMG-CoA).

Finalmente, el cuarto mecanismo general por el cual la disminución de la función renal puede afectar al resto del parénquima renal sano y llevar al FRC es el trastorno del **metabolismo calcio/fósforo**. En la insuficiencia renal se produce una elevación del fósforo sanguíneo y del producto calcio/fósforo, lo cual condiciona la precipitación de sales de calcio en los tejidos blandos, entre los que se encuentran las arteriolas y el intersticio renal. Éste podría ser un mecanismo de aceleración de la insuficiencia renal (v. «Osteodistrofia renal», pág. 63).

En el tratamiento y prevención de la IRC se debe tener mucho cuidado al valorar un **empeoramiento o disminución brusca de la función renal**, ya que muchas veces esto no se debe a la evolución natural de la propia enfermedad renal, sino a un proceso intercurrente. Los dos procesos intercurrentes más frecuentes son: a) un proceso urológico que produce una obstrucción parcial o completa de uno o de los dos riñones (en general, suele tratarse de un problema prostático o ginecológico), o b) un problema en la (o las) arterias renales consistente con frecuencia en la formación de placas de ateroma que disminuyen la luz vascular y comprometen el flujo sanguíneo renal; este fenómeno se debe sospechar aunque no exista hipertensión arterial. El empeora-

miento brusco de la función renal requiere la realización de una ecografía renal Doppler de las arterias renales; esta exploración nos puede dar muchos datos sin someter al paciente a una exploración invasiva.

FASE DE «UREMIA» CON FILTRADO GLOMERULAR ENTRE 50 Y 25 ML/MIN

Como se recordará, esta fase está caracterizada por una clara alteración de la analítica, pero con poca clínica de uremia.

Dieta (tabla 8-3)

Al aconsejar una dieta al paciente renal, debemos tener presentes dos ideas básicas: a) en el mundo occidental la dieta suele ser hiperproteica, es decir, con un aporte proteico superior a las necesidades, que habitualmente se calculan en 1 g/kg/día, y b) peor que la elevación de las cifras de urea sanguínea es la desnutrición, por lo que se debe tener mucho cuidado al restringir las proteínas de la dieta. En el apartado anterior, al hablar del inicio de la disminución de la función renal, se indicó la utilidad de la restricción de proteínas pero, para más detalles, se remitía precisamente a esta sección.

Cuando el FG está entre 100 y 50 ml/min, no existe clínica de uremia y la alteración analítica es mínima, razón por la cual bastantes autores no consideran necesaria la restricción de la ingesta proteica; sin duda, su indicación no pretende disminuir la cifra de urea en sangre, sino evitar o retrasar la progresión de la IRC, hecho no probado de modo indiscutible. Por esa razón, mi actitud es un poco ecléctica: aconsejo una dieta con 1g/kg/día e intento convencer al paciente de las ventajas de una dieta próxima a la vegetariana, pero nunca con un aporte inferior a 1 g/kg/día.

Tabla 8-3 Consejos dietéticos en las nefropatías

- ◆ Restricción proteica
 - FG 100-50 ml/min: 1g/kg/día
 - FG 50-25 ml/min: 0,6 g/kg/día
 - FG 25-10 ml/min: ¿0,4 g/kg/día?
 - FG < 10 ml/min en diálisis > 1,0 g/kg/día
 - Aminoácidos: cetoácidos e hidroxianálogos
- ◆ Agua: según la sensación de sed
- ◆ ClNa: restricción, pero no estricta
- ◆ Potasio: restricción con FG < 25 ml/min
- ◆ Fósforo: con FG < 25, restringir leche y derivados

Cuando el filtrado está entre 50 y 25 ml/min, existen ya síntomas clínicos de uremia y la analítica está claramente alterada. En esta situación, todo el mundo está de acuerdo en reducir la ingesta de proteínas, y la cifra comúnmente admitida es de 0,6 g/kg/día. En este punto convendría recordar algunos conceptos elementales. El primero es que la carne sólo tiene un 20 o 30 % de proteínas, es decir, que 100 g de carne contienen menos de 40 g de proteínas. El segundo concepto que debe recordarse es el de los aminoácidos esenciales o proteínas de alto valor biológico. Los aminoácidos esenciales son aquellos que resultan indispensables para una buena salud y que no son sintetizados por el organismo, por lo que tienen que ser ingeridos. Se encuentran en las proteínas animales (carnes, pescado, huevos y leche) y en muy pocos vegetales, como algunas legumbres; por eso, cuando hablamos de proteínas, nos estamos refiriendo fundamentalmente a proteínas animales. También debemos recordar que la leche y sus derivados tienen una alta concentración de fósforo: como en esta fase ya se inicia la hiperfosforemia, los productos lácteos deben restringirse.

FASE DE «UREMIA» CON FILTRADO GLOMERULAR ENTRE 25 Y 10 ML/MIN

Esta situación es de franca uremia, tanto clínica como analítica.

Dieta

Proteínas. Existe claramente un consenso en la reducción de la ingesta proteica a 0,6 g/kg/día, o incluso una mayor reducción de 0,4 g/kg/día. En este último caso, estamos rozando no obstante la desnutrición, a la que la propia uremia aboca, ya que estos pacientes están anoréxicos y tienden a comer menos de lo necesario. Se debe vigilar el estado nutricional, el peso corporal, el pliegue graso y la albúmina. En este momento, algunos nefrólogos aconsejan el uso de análogos de aminoácidos, los ceto e hidroxianálogos, que al no contener nitrógeno no aumentan los productos nitrogenados del organismo, pero se convierten en aminoácidos por transaminación hepática. En mi opinión, estos análogos son mal tolerados y no evitan la desnutrición proteica, por lo que resulta preferible ser más liberal con la dieta y, si es preciso, adelantar el comienzo del tratamiento de diálisis.

Calorías. Se debe tener mucho cuidado para que no se produzca desnutrición por ingesta inadecuada de calorías. Para ello, al restringir la ingesta de proteínas, debemos insistir en la toma de suficientes calorías, fundamentalmente en forma de hidratos de carbono de lenta asimilación (pastas, pan, miel, etc.) y también de grasas, pero que contengan ácidos grasos insaturados (grasas vegetales, aceite de oliva y pocos fritos).

Sodio. Al progresar la IRC, el riñón va perdiendo la capacidad de regular adecuadamente el sodio: por un lado, es incapaz de eliminar una cantidad elevada de sodio y, por otro, es incapaz de reducir de manera importante la diuresis de este elemento. En consecuencia, si los alimentos contienen gran cantidad de sodio, se producirá hipervolemia con hipertensión arterial y tendencia al edema; por otra parte, si la dieta es demasiado pobre en sodio, puede provocarse una pérdida excesiva de sodio, concentración del volumen extracelular y empeoramiento de la uremia por hipovolemia. En nuestro país, una dieta habitual contiene entre 10 y 15 g de cloruro sódico; una dieta en la que no se añade sal al cocinar o condimentar y en la que se han eliminado los alimentos con alto contenido en sodio (como embutidos, salazones y conservas), contiene entre 3 y 6 g de cloruro sódico. Esta cifra de 3 g puede ser demasiado baja, sobre todo en las nefropatías tubulointersticiales, en las cuales el ahorro de sodio por los mecanismos tubulares está más comprometido.

Potasio. En esta fase de la IRC, ya se observa una tendencia a la hiperpotasemia que, si bien en general no suele presentarse de forma alarmante, justifica el inicio de la restricción de su ingesta, ya que la hiperpotasemia puede desencadenar trastornos en el ritmo cardíaco que pueden llevar al paro cardíaco. Los alimentos que contienen más potasio son las frutas, sus zumos y los frutos secos. Todos los vegetales son ricos en potasio, por lo cual es aconsejable cocerlos y no utilizar el agua de la cocción, ya que parte del potasio ha pasado al agua.

Agua. Igual que ocurre con el sodio, en la IRC el riñón no maneja bien el agua y no es capaz de ajustar adecuadamente su eliminación a la ingesta, si ésta es excesiva o demasiado escasa. En general, el consejo más sencillo y adecuado es que el paciente se guíe por su propia sensación de sed: si tie-

ne sed, es que necesita beber; si no tiene sed, no es necesario que ingiera líquidos. Tampoco debemos olvidar que un alto porcentaje de la composición de nuestros alimentos (más del 60 %) es agua y que, en algunos casos, como ocurre con la leche, el café o las sopas, este porcentaje se eleva a más del 90 %. En general, un consejo muy frecuente pero en mi opinión difícil de realizar y que lleva a obsesionar al paciente, es que beba 500 ml más de lo que ha orinado el día anterior. Tampoco es útil (sino que, por el contrario, resulta muchas veces contraproducente) decir que al beber depuramos el riñón, ya que ello puede llevar a la intoxicación acuosa.

Consejos de escasa o nula utilidad

A lo largo de los años aparecen, para poco después desaparecer, algunas actitudes terapéuticas con cierta base fisiopatológica pero que, finalmente, no llegan a confirmar su utilidad. Conviene no obstante recordar alguna de ellas.

Alguna de estas actitudes intentan mejorar el filtrado glomerular o el flujo sanguíneo renal. Entre ellas, se recurrió mucho al uso de los diuréticos de asa tipo furosemida que, efectivamente, en el riñón del paciente cardíaco o cirrótico, pueden mejorar el flujo sanguíneo y el filtrado glomerular pero que, en una esclerosis renal, no tienen prácticamente ningún efecto sobre estos parámetros y, en cambio, pueden producir trastornos hidroelectrolíticos y acidobásicos importantes. También con la misma idea, algunos autores aconsejan el uso de análogos de la dopamina (ibopamina).

Otros autores intentan reducir la cifra de urea disminuyendo el catabolismo proteico mediante anabolizantes, es decir, andrógenos sintéticos, pero sin resultados clínicamente valorables y con efectos secundarios importantes.

Un punto discutible es si se debe usar el alopurinol para normalizar el ácido úrico, parámetro siempre elevado en la IRC avanzada. En la opinión de la mayoría de autores, este medicamento no está indicado si no hay síntomas de artropatía gotosa.

Personalmente, considero «fantasioso» el uso de hierbas, del país o chinas; sorbentes, etc.

FILTRADO GLOMERULAR INFERIOR A 10 ML/MIN Y/O EN DIÁLISIS

Dieta

En esta situación la ingesta proteica debe aumentarse y superar incluso 1 g/kg/día. En todas las

diálisis se produce catabolismo proteico y pérdida de aminoácidos, que debe ser compensada con una mayor ingesta. Se debe extremar la precaución con el potasio, la sal, el agua y el fósforo.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN DE DISTINTOS ÓRGANOS Y SISTEMAS POR LA IRC

Anemia

En la actualidad, su tratamiento se ha hecho relativamente fácil y eficaz con el uso de la eritropoyetina. La eritropoyetina se ha sintetizado mediante ingeniería genética, por lo que hoy en día disponemos de eritropoyetina humana. Aunque este medicamento se utiliza fundamentalmente en el período de diálisis, ya se está utilizando en las fases de prediálisis, y este concepto se está reconsiderando: debe reconocerse que la indicación de este tratamiento viene muy condicionada por consideraciones económicas, puesto que el hecho de que el coste del tratamiento de un paciente supere el millón de pesetas al año determina que la administración y los propios médicos sean cautos en su uso.

No obstante, si consideramos que la anemia es uno de los factores que condicionan la aparición de hipertrofia del ventrículo izquierdo, y que ésta es causante de parte de la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes, quizás deberíamos reconsiderar esta actitud. En cualquier caso, no parece lógico mantener a un paciente con menos de 28 % de hematocrito o de 9 g de hemoglobina. La utilización de la eritropoyetina debe ir acompañada de depósitos de hierro adecuados por lo que, si éstos están bajos (control de hierro y ferritina), se administrará hierro oral o intravenoso (esto último en los pacientes en tratamiento con hemodiálisis).

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca en el paciente con IRC suele ser secundaria a la hipervolemia, razón por la cual su tratamiento suelen ser diuréticos potentes o incluso sesiones de ultrafiltración. Otras veces es consecuencia de la hipertensión no controlada, en cuyo caso el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se identifica con el tratamiento de la hipertensión. También debemos considerar la insuficiencia coronaria, que debe prevenirse vigilando y tratando la dislipemia.

Osteodistrofia renal

La prevención y tratamiento de esta alteración sigue siendo un problema muy difícil. Por una parte, la prevención de la osteomalacia secundaria al aluminio comienza por realizar un tratamiento adecuado del agua de la unidad de diálisis, pero, por otro lado, como veremos, casi todas nuestras decisiones terapéuticas tienen su lado negativo.

La prevención debería comenzar con una dieta pobre en fósforo, para evitar la hiperfosforemia, y con la administración simultánea de calcitriol, o 1,25-dihidroxi-Vit.D₃, para evitar la hipocalcemia. Sin embargo, si estas dos medidas no son igualmente eficaces y producimos una elevación del calcio sanguíneo sin conseguir una normalización del fósforo, habremos incrementado el producto calcio/fósforo y, secundariamente, el riesgo de calcificaciones en partes blandas, como las arterias coronarias o el intersticio renal. Si para disminuir el fósforo usamos quelantes de este elemento, fundamentalmente sales de calcio y/o hidróxido de aluminio, podemos obtener un buen resultado, pero si esto no se logra, podremos, nuevamente, aumentar el producto calcio/fósforo y/o la intoxicación por aluminio. No obstante, las mejores actitudes preventivas y terapéuticas son el uso de vitamina D₃ activa y de quelantes de fósforo, sobre todo carbonato cálcico, pero recordando que es imprescindible un control muy estrecho de estos parámetros.

En cuanto a la osteodistrofia, también debemos recordar las formas de bajo recambio, es decir, la osteomalacia y la enfermedad adinámica. En ambas formas, el tratamiento es fundamentalmente la prevención. La prevención de la osteomalacia aluminica ya se ha recordado en el párrafo anterior; en la enfermedad adinámica, con muchas incógnitas todavía, un hecho admitido es que se debe evitar el abuso de las sales de calcio y de vitamina D₃. Finalmente, la prevención de la amiloidosis osteoarticular por β_2 -microglobulina se llevaría a cabo con el uso más generalizado de membranas biocompatibles y de alta permeabilidad a las moléculas de peso más elevado.

Bibliografía recomendada

- Bircher G. Nutrition in chronic renal failure. En: Jonhson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Bloembergen WE. Resultados del tratamiento de la nefropatía terminal. En: Greenberg A, ed. *Tratado de enfer-*

medades renales, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
Kimmel PL. Tratamiento del paciente con nefropatía crónica.
En: Greenberg A, ed. Tratado de enfermedades renales, 2.ª
ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
Lorenzo V, Torres A. Tratamiento conservador de la IRC. En:

Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana,
1998.

El Nahas M. Progression of chronic renal failure. En: Johnson
RJ, Feehally J, eds. Comprehensive clinical nephrology. Lon-
don: Mosby, 2000.

Administración de medicamentos en la uremia

- Introducción
- Conceptos básicos
- Modificación de la farmacocinética por IRC
- Influencia de las técnicas de diálisis en la farmacocinética
- Aplicación de estos conceptos a fármacos concretos
 - Antimicrobianos
 - Antivirales
 - Antifúngicos
 - Antihelmínticos
 - Anestésicos
 - Agentes bloqueantes neuromusculares
 - Medicamentos indicados en cardiología
 - Antihipertensivos
 - Antidiabéticos
 - Medicamentos gastrointestinales
 - Antigotosos
 - Quimioterápicos
 - Hipolipemiantes
 - Esteroides suprarrenales

INTRODUCCIÓN

Aparentemente este capítulo es muy especializado, pero en realidad todos los médicos vemos pacientes renales, es decir, pacientes con disminución de la función renal que, además, presentan otra patología que requiere la administración de medicamentos. En este capítulo, veremos primero los conceptos básicos que nos orientarán sobre la modificación que el mal funcionamiento renal produce en la farmacocinética de los medicamentos; también analizaremos cómo las distintas técnicas de depuración sanguínea influyen en la dosificación correcta de los fármacos y, finalmente, estableceremos pautas para los distintos grupos de fármacos. Antes de comenzar el capítulo, es imprescindible señalar que, desde hace unos 15 años, todos los estudios, trabajos y publicaciones que han aparecido sobre este tema llevan la firma directa o indirecta de W. M. Bennett, profesor de medicina y farmacología de la Health Sciences University (Portland, Oregon).

CONCEPTOS BÁSICOS

El efecto de un fármaco depende de la concentración de su fracción libre en sangre; a su vez, esta concentración depende de la ruta de administración, adsorción, metabolización, eliminación e interacción con otros fármacos y la especial reactividad del organismo «urémico».

Biodisponibilidad (tabla 9-1). El primer concepto que debemos analizar es el de *biodisponibilidad*, que puede definirse como la *cantidad de fármaco activo en sangre* después de la administración de una dosis. Esta cantidad o nivel sanguíneo depende de: a) la **absorción** del fármaco, que naturalmente es mayor si se ha administrado por vía intravenosa que por vía subcutánea, oral o intraperitoneal; b) el **metabolismo** o **transformación** que el medicamento experimenta a su paso por el hígado, antes de haber alcanzado el lado arterial de la circulación sanguínea; c) el **volumen en el cual se distribuye** el fármaco, ya que no es lo mismo un medica-

Tabla 9-1 Factores de biodisponibilidad

- ❖ Absorción
- ❖ Metabolismo hepático
- ❖ Volumen de distribución
- ❖ Eliminación
- ❖ Unión a proteínas

mento hidrosoluble, que prácticamente sólo se distribuye en el volumen extracelular, que un medicamento con afinidad por los lípidos, que pasa al interior de la célula y cuyo volumen de distribución es pues semejante al del agua total (no obstante, ningún fármaco tiene un volumen de distribución igual a uno de los compartimientos clásicos –intravascular, intra o extracelular–, sino que cada medicamento tiene su propio volumen de distribución); *d*) la **eliminación** de la droga, teniendo en cuenta que los medicamentos son **eliminados** o destruidos fundamentalmente por el riñón, pero también por el hígado, y *e*) el porcentaje de **unión a las proteínas plasmáticas** o tisulares del medicamento, ya que sólo la fracción libre es activa.

Volumen de distribución. El volumen de distribución del fármaco se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$Vd = (Dosis/Cs)$$

donde Vd = volumen de distribución
Cs = concentración sanguínea
Dosis = cantidad administrada por vía intravenosa.

Eliminación renal. La eliminación renal se calcula con la fórmula:

$$Kr = (FI \times FG) + \text{secreción} - \text{reabsorción}$$

donde Kr = aclaramiento renal
FI = fracción libre
FG = filtrado glomerular.

Si el aclaramiento es mayor que el FG, el fármaco es segregado por los túbulos; si es menor, es reabsorbido en los tubos.

La mayoría de los factores que determinan la biodisponibilidad resultan alterados por la insuficiencia

renal. Si el medicamento se administra por vía oral y su absorción depende de la acidez del estómago, ésta se ve alterada en la uremia, ya que la urea de la saliva y del jugo gástrico se convierte en amoníaco y éste alcaliniza el contenido gástrico y, por tanto, retrasa o disminuye su absorción. En los pacientes renales, es frecuente administrar hidróxido de aluminio o carbonato cálcico con el fin de quelar el fósforo, y ambos alcalinizan el estómago; lo mismo ocurre si el paciente está tomando ranetidina o similares. Si el medicamento se administra por vía subcutánea o intramuscular y el paciente está edematoso, la absorción también es más lenta.

Los volúmenes de distribución pueden cambiar. Si se trata de un medicamento hidrosoluble y el paciente es hipervolémico (es decir, presenta hiperhidratación) este volumen está aumentado. Si el medicamento es liposoluble, su volumen de distribución depende del porcentaje de grasa de la persona, que aumenta con la edad y disminuye con la desnutrición.

El metabolismo hepático también se altera en los casos de insuficiencia renal. El hígado realiza la biotransformación de los medicamentos mediante oxidación, reducción, hidrólisis, conjugación y acetilación, mecanismos que, en general, transforman el medicamento en metabolitos más hidrosolubles para su mejor eliminación por el riñón. Sin embargo, si la eliminación renal está disminuida, la concentración de estos metabolitos aumenta; estos metabolitos muchas veces pueden conservar o presentar actividad tóxica. En la insuficiencia renal, todos o algunos de estos mecanismos de biotransformación pueden estar alterados: la reducción y la hidrólisis están disminuidas; la oxidación puede estar aumentada o disminuida dependiendo del medicamento de que se trate.

La unión a las proteínas plasmáticas y, por consiguiente, la cantidad de fármaco libre y activo también está influida por las enfermedades renales y la IRC. Los medicamentos que se fijan a la albúmina tienen una menor fijación en los pacientes con síndrome nefrótico, en los ancianos y en los que presentan desnutrición, ya que todos ellos presentan hipoalbuminemia. Por otra parte, los medicamentos ácidos se fijan menos a las proteínas plasmáticas; el motivo no está claro, pero parece deberse o bien a la acumulación de ácidos orgánicos, o bien a cambios estructurales de las proteínas y la albúmina, que disminuyen los sitios de unión ácidos.

Finalmente, como es natural, en la insuficiencia renal está disminuida la eliminación renal de aquellos fármacos o metabolitos de fármacos que normalmente son eliminados por el riñón, bien por filtrado glomerular bien por secreción tubular o por la suma de ambos procedimientos.

MODIFICACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA POR IRC (tabla 9-2)

Como hemos visto en la sección anterior, la IRC modifica la farmacocinética de los fármacos, alterando muchas variables: absorción, volumen de distribución, eliminación hepática y fracción libre no unida a proteínas. No obstante, lo que se altera fundamentalmente es la eliminación renal del fármaco que, en los pacientes con fracaso renal, sea agudo o crónico, puede ser nula. En esta situación, si el fármaco tiene una eliminación fundamental o exclusivamente renal, se debe disminuir la cantidad administrada. Esa disminución se podría llevar a cabo de dos maneras: bien dando menor cantidad de medicamento en cada dosis, bien dando una dosis normal pero con un intervalo de tiempo entre dosis más prolongado.

En primer lugar, debemos tener en cuenta que, en general, la *dosis inicial*, esto es, la dosis de carga o choque, debe ser la misma que utilizaríamos si el paciente no tuviera insuficiencia renal, ya que es imprescindible conseguir un nivel adecuado y estable del fármaco en el tiempo habitual. Debemos recordar que la digoxina es una excepción a esta afirmación, ya que el volumen de distribución de este medicamento está disminuido en la IRC y, por tanto, la dosis inicial debe reducirse a un 50-75 % de la dosis habitual; también en el caso de los aminoglicósidos debe reducirse la dosis inicial en un 20-25 % si existe hipovolemia.

En cuanto a la *dosis de mantenimiento*, ya hemos señalado que las posibilidades son:

1. Incrementar el intervalo de tiempo entre las dosis. Para establecer este nuevo intervalo podemos aplicar la siguiente fórmula:

$$\text{Intervalo} = (\text{Ccr normal}/\text{Ccr paciente}) \times \text{intervalo normal}$$

donde Ccr es el aclaramiento de creatinina.

2. Disminuir la dosis o cantidad administrada sin modificar el intervalo. Para ello se usaría la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis} = (\text{Ccr paciente}/\text{Ccr normal}) \times \text{dosis normal}$$

Para calcular estas fórmulas necesitamos conocer el aclaramiento de creatinina, dato que muchas veces se desconoce. Para ello es muy útil la fórmula de Cockcroft, que permite deducir este dato de la cifra de creatinina en sangre:

$$\text{Ccr} = [(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso corporal}] / (72 \times \text{Cr})$$

donde Cr es la creatinina en sangre expresada en mg/dl.

Aunque aparentemente podría parecer indistinto utilizar uno u otro método, en la práctica esto no es así. El primer sistema, es decir, la modificación del intervalo, puede dar lugar a períodos con concentraciones subterapéuticas del medicamento; por otra parte, el segundo sistema, es decir, la variación de la dosis o cantidad de medicamento, puede aumentar la toxicidad de la droga al mantener unos valores constantemente elevados. Este razonamiento lleva a aconsejar el primer método en el caso de drogas muy tóxicas (como pueden ser los antibióticos aminoglicósidos) y el segundo cuando no queremos correr el riesgo de tener períodos insuficientemente cubiertos (p. ej., en el caso de anti-convulsivantes o antiarrítmicos).

INFLUENCIA DE LAS TÉCNICAS DE DIÁLISIS EN LA FARMACOCINÉTICA

Cuando un paciente está en tratamiento con alguna técnica de diálisis, ésta puede representar otra vía de eliminación del fármaco y, por consiguiente, modificar la cinética de dicho medicamento. En este

Tabla 9-2 Modificación de las pautas terapéuticas por IRC

- ◆ No disminuir la dosis inicial salvo excepciones
- ◆ Dosis de mantenimiento
Intervalo = (Ccr normal/Ccr paciente) × intervalo normal
Dosis = (Ccr paciente/Ccr normal) × dosis normal
Ccr = [(140 - edad) × peso]/(72 × Cr)

Ccr, aclaramiento de Cr; Cr, creatinina en sangre.

apartado, vamos a estudiar la influencia de la hemodiálisis, la hemodiafiltración, la diálisis peritoneal continua ambulatoria y las hemodiálisis continuas. Cada una de estas técnicas ha sido descrita sucintamente en los capítulos 11 y 26. Para cualquier tipo de diálisis, son aplicables las siguientes consideraciones: *a)* la depuración se efectúa a través de una membrana semipermeable y a favor de un gradiente de concentración, ya que el líquido de diálisis no contiene fármaco y la sangre sí; *b)* la depuración dependerá del peso molecular del medicamento y del poro de la membrana de diálisis, por tanto en hemodiálisis convencionales los medicamentos con un peso molecular inferior a 500 D se dializan muy bien y a partir de 500 D la depuración es menor, siendo inversamente proporcional al peso molecular (si se utilizan membranas de «alto flujo» los medicamentos de hasta cerca de 10.000 D se difunden bastante bien); *c)* los medicamentos con peso molecular por encima de 10.000 D se depuran escasamente y no por difusión sino por convección, y *d)* la depuración sólo se efectúa con la parte del medicamento libre, es decir, la que no está unida a proteínas.

Hemodiálisis (HD). El aclaramiento de los dializadores usados habitualmente para los medicamentos con peso molecular inferior a 500 D es semejante al aclaramiento de urea del dializador, que oscila entre 150 y 200 ml/min. Con las nuevas membranas, este aclaramiento aumenta bastante. Con aclaramientos convencionales, un antibiótico de la familia de las penicilinas es depurado en casi su totalidad de tal forma que, después de la sesión, se debe administrar una dosis de carga; por el contrario, un antibiótico tipo vancomicina no necesita dosis de reposición después de una sesión normal y, en cambio, sí la necesita si se han usado dializadores de «alto flujo». Existen tablas en las que se detallan los antibióticos, su «dializancia» y la necesidad o no de dosis de reposición. A continuación, incluimos una breve enumeración de estos datos:

Drogas dializables: amicacina, amoxicilina, ampicilina, cefalosporinas, gentamicina, isoniacida, litio, ticarcilina, trimetoprim.

Drogas poco dializables: ciprofloxacina, cotrimoxazol, eritromicina, metilprednisolona, tetraciclinas.

Drogas no dializables: amfotericina B, ciclosporina, digoxina, heparina, metotrexato, prednisona, propranolol, vancomicina.

Hemodiafiltración (HDF). Esta técnica es una combinación de hemodiálisis y hemofiltración, por lo que depura mediante difusión y convección. En consecuencia, los fármacos depurados normalmente con HD también lo serán con HDF. Además, aquellos que están en el apartado «poco dializables» pasarán al de «dializables», y algunos de los «no dializables» resultarán ahora «poco dializables».

Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). La eliminación de fármacos por este método es casi nula. Para ilustrar este hecho siempre se pone el ejemplo de los aminoglicósidos: una sesión convencional de HD elimina casi los dos tercios del fármaco del organismo, mientras que 24 h de DPCA sólo eliminan un cuarto. La DPCA se ha utilizado más a menudo para administrar medicamentos, especialmente antibióticos o insulina. Sólo en situación de peritonitis aguda, en la cual la membrana peritoneal se vuelve más permeable, será quizás necesario suplementar la pérdida de antibióticos por esa ruta.

Técnicas de depuración continua. Las técnicas de depuración continua (hemofiltración continua o hemodiafiltración continua) tienen unos resultados similares a los de la HDF, pero debemos tener en cuenta que el aclaramiento por minuto es mucho menor (20 en lugar de 200 ml/min), si bien su actuación se mantiene 24 h al día.

Aplicación de estos conceptos a fármacos concretos

ANTIMICROBIANOS (tabla 9-3)

Penicilinas. Casi todas ellas están en forma libre, es decir, no ligadas a proteínas; normalmente se eliminan casi en su totalidad por el riñón y suelen dializarse muy bien. En consecuencia, la dosis inicial es la habitual, pero se aumenta el intervalo de la dosis de mantenimiento y, después de cada sesión de HD, se debe dar otra dosis inicial.

Cefalosporinas. Su farmacocinética es semejante a la de las penicilinas; no obstante, debemos ser más precavidos con ellas, ya que en el caso de estos fármacos puede aparecer toxicidad. La dosis inicial será semejante a la habitual; la dosis de mantenimiento se reduce a la mitad si el aclaramiento de creatinina está entre los 25-50 ml/min, y se reduce a sólo una décima parte de lo normal si es inferior a 20 ml/min.

Tabla 9-3 Modificación de los fármacos por IRC

Fármaco	Dosis inicial	Intervalo	Dosis	Dosis post-HD	Observaciones
Antibióticos					
Penicilinas	N	↑	N	DI	
Cefalosporinas	N	↑	↓	50% DI	
Aminoglicósidos	N	↑	N	DI	Peligroso
Vancomicina	N	↑	N	No	
Eritromicina					↑CyA
Metronidazol	N	↑	N	50% DI	
Sulfamidas	N	N	50%	50% DI	
Ciprofloxacina	50%	N	50%	No	
Tuberculostáticos					
Rifampicina	N	N	N	No	
Isoniacida	N	N	N	No	
Antivirales					
Aciclovir	N	↑	↓	60% DI	
Ganciclovir	N	↑	↓	60% DI	
Zidovudina	N	↑	↓	¿?	
Antifúngicos					
Amfotericina	N	N	N	No	
Ketoconazol	N	N	N	No	↑CyA
Sistema nervioso					
Despolarizantes					
Atracurium					Peligrosos Menos peligroso
Opiáceos					
Tricíclicos	↓	↑	↓		
Fenotiacidas	N	N	N		
Anticonvulsiv.	N	N	N		↓CyA
Cardiología					
Antiarrítmicos					
Nitritos	N	N	N		
Digoxina	50%	N	50%		Niveles sanguíneos
Antihipertensivos					
Diuréticos† de K					
					Contraindicados
Atenolol	N	N	N	50% DI	
Bloqueantes-Ca	N	N	N		
α-bloqueantes	N	N	N		
IECA y ARA					Vigilar K
Antidiabéticos					
Clorpropamida	↓	N	↓		
Metformina					Contraindicado
Antiácidos					
Bicarbonato					Vigilar TA
Antagonistas-H ₂	↓	N	↓		↑ Cr sangre
Otros					
Alopurinol	↓	N	↓		
Quimioterápicos	↓	N	↓		
Estatinas					Rabdomiólisis

† CyA, aumenta los niveles de ciclosporina.
DI, dosis inicial; N, normal.

Después de las sesiones de diálisis, se administra una dosis de inicio que algunos autores recomiendan reducir en un 50 %.

Aminoglicósidos. Estos antibióticos son oto y nefrotóxicos, por lo que resultan difíciles de administrar en la IRC, siendo preferible usar aztreonán o moxalactán. Como la IRC no modifica el volumen de distribución del medicamento, la dosis inicial debe ser la habitual, sin reducciones; en cuanto a las dosis sucesivas, lo más aconsejable es incrementar el intervalo sin reducir la cantidad de cada dosis ya que, de esta forma, se obtienen buenos picos con actividad bactericida y se reduce el riesgo de toxicidad.

Vancomicina. Éste es un antibiótico muy usado en pacientes en hemodiálisis, en los cuales son frecuentes las infecciones por estafilococos. La vancomicina se elimina por riñón y no se dializa; por tanto, en los pacientes con fracaso renal (FR) la eliminación casi se reduce a cero y la dosis inicial consigue niveles terapéuticos adecuados durante más de cinco días. De esta forma, bastaría administrar 1 g por vía intravenosa en una diálisis y no repetir la dosis hasta tres sesiones después. La administración intravenosa a veces es mal tolerada y algunos especialistas preferimos dividir la dosis en dos o tres veces (dos dosis de 500 mg o tres dosis de 333 mg) aunque, como no se dializa, se puede poner durante la última hora de HD, y así se tolera generalmente bien.

Eritromicina. Es un fármaco muy útil y a veces imprescindible. Sin embargo, la administración intravenosa de la dosis inicial se suele tolerar mal y, por tanto, podemos vernos obligados a fraccionarla o administrarla oralmente. No debemos olvidar que inhibe el metabolismo de la ciclosporina y aumenta los niveles sanguíneos del fármaco, por lo que aumenta su toxicidad.

Metronidazol. Se utiliza en infecciones por protozoos y entamebas. Se suele administrar sin reducir las dosis, pero se debe añadir la mitad de la dosis como suplemento después de cada sesión de HD.

Sulfamidas y cotrimoxazol. En pacientes con un aclaramiento de la creatinina inferior a 20 ml/min se utiliza la mitad de la dosis en intervalos normales, y se administra un 50 % de dicha dosis después de cada sesión.

Ciprofloxacina. Normalmente se elimina por los riñones y el hígado de tal manera que, cuando existe IRC, aumenta la fracción eliminada por el hígado. No obstante, en los pacientes con un compromiso importante de la función renal se debe reducir tanto la dosis inicial como la de mantenimiento en un 50 %. No se dializa y, por tanto, no necesita dosis suplementaria después de las diálisis.

Tuberculostáticos. En nuestro país, la tuberculosis sigue siendo un problema, y un buen número de enfermos con fracaso renal crónico (FRC) en tratamiento con técnicas de sustitución padecen tuberculosis. En principio, la rifampicina y la isoniácida no requieren una reducción de las dosis ni tampoco dosis suplementaria por el hecho de estar los pacientes en diálisis, ya que ni se metabolizan en el riñón ni se eliminan por diálisis. En cuanto al etambutol, se debe reducir la dosis a 10 mg/kg/día si el aclaramiento de creatinina está entre 50-10 ml/min, y a 5 mg/kg/día si es inferior a 10 ml/min. La rifampicina interfiere con el metabolismo de la ciclosporina, elevando sus niveles en sangre.

ANTIVIRALES

Aciclovir y ganciclovir. En la IRC se debe reducir la dosis desde un esquema habitual de 800 mg 5 veces al día a sólo 800 mg/día. Se elimina por diálisis y, por tanto, se debe reponer después de las sesiones. La dosis de reposición se considera un 60 % de la dosis normal.

Zidovudina. Este antiviral se usa en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y no se conoce bien, pero se sabe que se elimina por el riñón por secreción tubular. En consecuencia, se debe reducir la dosis.

ANTIFÚNGICOS

Amfotericina. No se elimina por el riñón ni se depura por diálisis; por tanto, no hay que reducir las dosis ni dar dosis de suplemento. No obstante, se debe tener en cuenta que la IRC modifica su unión a las lipoproteínas y, por tanto, su fracción libre activa es mayor que la que se podría deducir de los niveles sanguíneos.

Ketoconazol y miconazol. La IRC disminuye la adsorción digestiva, pero no es necesario modificar las dosis. También alteran los niveles de ciclosporina.

ANTIHELMÍNTICOS

Mebendazol y tiabendazol. Ambos fármacos se pueden usar en infestaciones por *Ascaris lumbricoides* y *Trichosis trichuria*. Habitualmente no se modifica la dosis.

ANESTÉSICOS (tabla 9-3)

En general, no es necesario modificar la dosificación de los anestésicos que se inhalan ya que, aunque se producen modificaciones en la cinética de estos fármacos (p. ej., alteración del volumen de distribución), ello no plantea mayores problemas.

AGENTES BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

Despolarizantes. La succinilcolina se hidroliza rápidamente y no es necesario modificar su dosis.

No despolarizantes. Los agentes tipo tubocurarina, gallamina, alcuronium, pancuronium, pipercuronium y vecuronium se eliminan en casi su totalidad por el riñón y, por tanto, es mejor no utilizarlos en pacientes con grave compromiso de la función renal; en cambio, el atracurium se degrada por vías distintas al riñón y al hígado, por lo que sería el no despolarizante de elección.

Narcóticos. Los opiáceos se retienen si hay mala función renal y, por tanto, se debe reducir su dosis.

Antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos presentan una disminución de su unión a proteínas, pero no es necesario modificar sus dosis.

Tranquilizantes. No es necesario modificar las dosis de fenotiacidas, pero se debe evitar el uso crónico de benzodiazepam, ya que sus metabolitos se eliminan por el riñón.

Anticonvulsivantes. La fenitoína y el ácido valproico se unen a las proteínas sanguíneas, y esta unión está disminuida en la insuficiencia renal; por tanto, con el mismo nivel plasmático se puede tener un efecto terapéutico distinto pero, en general, no se recomienda alterar la dosis sino vigilar el efecto clínico. Casi todos los anticonvulsivantes incrementan la degradación de los esteroides y la ciclosporina, por lo que suele ser necesario utilizar dosis mayores de estos medicamentos para conseguir igual nivel de inmunosupresión.

MEDICAMENTOS INDICADOS EN CARDIOLOGÍA

Antiarrítmicos. Ni la amiodarona ni el verapamil suelen requerir modificación de la dosis.

Angina. Los nitratos no necesitan modificar su dosis. Los β -bloqueantes se abordan en la sección de antihipertensivos.

Digoxina. El volumen de distribución y su unión a proteínas están reducidos en la IRC; en consecuencia, la dosis inicial debe reducirse un tanto (p. ej., sólo 1 mg). Su eliminación se realiza por el riñón y también por el hígado, por lo que la dosis de mantenimiento debe ser un 50 % menor de lo habitual. Como hoy en día es fácil determinar los niveles sanguíneos de este fármaco, es aconsejable realizar esta determinación periódicamente. Tampoco se debe olvidar que la hipercalcemia y la hipopotasemia desencadenan la toxicidad de la digoxina, y que ambas condiciones pueden presentarse al final de una sesión de HD; por tanto, si un paciente en tratamiento con HD está tomando este medicamento, el líquido de diálisis debe ajustarse para que no se incurra en ninguno de estos dos estados.

ANTIHIPERTENSIVOS (tabla 9-3)

Diuréticos. Todos los diuréticos pierden eficacia al progresar la IRC, en especial las tiazidas, que se vuelven totalmente ineficaces cuando el FG es inferior a 25 ml/min. No obstante, puede ser útil su asociación con los diuréticos más potentes, ya que al actuar sobre el tubo proximal permiten mayor acción de estos diuréticos de asa. La furosemida y la torsemida también disminuyen su eficacia, pero ésta persiste en alguna medida, necesitándose dosis mayores y, a veces, administración por vía intravenosa. Los diuréticos ahorradores de potasio, competidores de la aldosterona o inactivadores del intercambio de sodio por potasio e hidrógeno están contraindicados si hay insuficiencia renal, ya que pueden producir hiperpotasemia y acidosis grave.

β -bloqueantes. En general son eliminados por los riñones y su administración requiere estrecha vigilancia. El atenolol se dializa y necesita una dosis suplementaria después de la diálisis.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA). El problema de es-

tos medicamentos es la alteración que pueden producir en la función renal y en los niveles sanguíneos de potasio. Estas alteraciones pueden ser: *a)* en enfermos renales con hipertensión secundaria, puede producirse hipotensión grave a niveles elevados de renina; *b)* en enfermos renales con compromiso de la arteria renal y en pacientes vasculorrenales o simplemente arterioescleróticos, la inhibición del sistema renina-angiotensina puede producir disminución de la función renal, llegando incluso al fracaso renal agudo (FRA); *c)* la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia y acidosis, y *d)* esta situación se agrava con el uso simultáneo de diuréticos ahorradores de potasio.

Vasodilatadores. Tanto los α -bloqueantes (prazosín, doxazosina y terazosín) como los bloqueantes de los canales del calcio y la hidralacina se pueden usar a dosis normales. Pueden, no obstante, presentar un pequeño inconveniente, que es la retención de sodio y el edema de piernas; por esta razón, si los pacientes no están en tratamiento de diálisis, casi siempre necesitan el uso simultáneo de diuréticos.

Agentes centrales. Fundamentalmente son dos: α -metildopa y clonidina. No necesitan ajuste de dosis.

ANTIABIÉTICOS

Insulina. Al ir disminuyendo la función renal, suelen también disminuir las necesidades de insulina, seguramente porque esta hormona es metabolizada en el riñón, lo que determina que con la insuficiencia renal aumente su vida media. Con las actuales técnicas de diálisis, con una concentración de 100 mg/dl de glucosa en el líquido de diálisis, no suele ser necesario modificar la pauta de insulina. No obstante, las glucemias deben ser estrechamente vigiladas, ya que, al ser difícil llevar un régimen con control de los hidratos de carbono y las proteínas, los pacientes pueden transgredirlo o bien, comer menos cuando se deprimen, con lo cual aparecerán hipo o hiperglucemias.

Antidiabéticos orales. La dosis de la mayor parte de estos fármacos ha de ser disminuida ya que, al no ser eliminados por el riñón, aumentan su vida media. Esto ocurre con la clorpropamida y la tolbutamida.

Biguanidinas. La metformina está totalmente contraindicada en la insuficiencia renal, ya que produce acidosis láctica grave.

MEDICAMENTOS GASTROINTESTINALES

Antiácidos. Debe evitarse el uso de: a) bicarbonato sódico, por su contenido en sodio y su repercusión en el balance hidrosalino y la hipertensión; b) los compuestos con magnesio, que pueden producir hipermagnesemia, y c) los compuestos con aluminio, a fin de no producir osteodistrofia aluminica (no obstante, estos compuestos todavía siguen usándose, aunque no como antiácidos, sino como quelantes del fósforo).

Antagonistas-H₂. La ranetidina interfiere con la eliminación renal de la creatinina y puede elevar su concentración en sangre sin haber disminuido el filtrado glomerular (FG). Se debe disminuir la dosis tanto de este fármaco como de la cimetidina.

ANTIGOTOSOS

Los metabolitos del *alopurinol* son eliminados por el riñón y pueden ser tóxicos; en consecuencia, la dosis de este fármaco no debe pasar de 100 mg/día si hay IR. Interfiere con el metabolismo de la azatioprina, por lo que no deben administrarse al mismo paciente de forma simultánea. La *colchicina* se metaboliza fundamentalmente en el hígado y no necesita ajuste de dosis en la IR.

QUIMIOTERÁPICOS

Algunos fármacos anticancerosos son eliminados por el riñón y, por tanto, debe disminuirse su dosis. Entre estos fármacos pueden destacarse los siguientes: actinomicina D, bleomicina, metotrexato, cisplatino, hidroxiurea y mitozantrone. Sin embargo, existen otros que no son eliminados directamente por el riñón, ya que son metabolizados en el hígado,

pero que producen metabolitos tóxicos que sí son eliminados por el riñón; entre ellos, destacaremos el melfalán.

HIPOLIPEMIANTES

El clofibrato necesita reducir la dosis, y su utilización en pacientes en tratamiento con diálisis debe ser vigilado estrechamente, ya que se han descrito bastantes casos de miopatía y alteración de las enzimas hepáticas. Las estatinas o HMG-CoA reductasas son metabolizadas en el hígado y, por lo tanto, no es necesario disminuir su dosis; no obstante, deben vigilarse las enzimas hepáticas, muy en especial si el paciente es un trasplantado que toma simultáneamente ciclosporina, ya que se han descrito casos de rhabdomiólisis.

ESTEROIDES SUPRARRENALES

Ni la prednisona ni la prednisolona son eliminadas por el riñón; no obstante, en la IR se puede alterar su metabolismo en el hígado, lo que haría necesario ajustar las dosis. Del mismo modo, si existe hipoalbuminemia (como en los síndromes nefróticos), aumenta la fracción no ligada a proteínas, así como sus efectos secundarios. La metilprednisolona se dializa; por tanto, debe administrarse después de las sesiones de HD.

Bibliografía recomendada

- Ateshkadi A. Principios del tratamiento farmacológico en la insuficiencia renal. En: Greenberg A, ed. Tratado de las enfermedades renales, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Bennett WM. Principles of drug dosing in renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive clinical nephrology. London: Mosby, 2000.
- Pérez García R. Manejo de medicamentos en los enfermos renales. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana, 1998.
- Shuler C, Golper TA, Bennett WM. Prescribing drugs in renal disease. En: Brenner & Rector, eds. The kidney, 5.ª ed. (Vol. 2). Philadelphia: WB Saunders, 1996.

Fracaso renal agudo

Definición	FRA por necrosis tubular
FRA prerrenal	Fisiopatología de la NTA
FRA parenquimatoso	¿Por qué se produce la lesión renal?
Síndrome intermedio	¿Por qué se produce oligoanuria?
Nefropatías tubulares o tubulointersticiales agudas	Clínica
NTA isquémica o vasomotriz	Instauración
NTA tóxica	Oligoanuria
Nefropatía tubulointersticial aguda	Poliuria ineficaz
inmunoalérgica	Restauración
Nefropatías glomerulares	Pronóstico
Nefropatías vasculares	Diagnóstico diferencial de los distintos tipos de FRA
FRA obstructivo	

DEFINICIÓN

El fracaso renal agudo (FRA) es un síndrome caracterizado por la pérdida brusca e intensa de la función renal, con retención de los productos nitrogenados y de todos los tóxicos que normalmente son depurados por el riñón. Si esta situación persiste se compromete la vida. Habitualmente, el cuadro cursa con oligoanuria o incluso anuria, pero no es excepcional que se conserve la diuresis, o incluso que exista una cierta poliuria. Como en todos los síndromes, su etiología puede ser muy diversa y, como veremos a continuación, todas las estructuras renales pueden ser responsables de su aparición, desde la arteria renal a las vías urológicas.

FRA PRERRENAL

Este tipo de FRA se produce sin que exista lesión anatómica ni bioquímica del riñón. Es consecuencia de la disminución de la presión sanguínea dentro de los capilares glomerulares por debajo de 60 mm Hg, lo cual paraliza la producción de ultrafiltrado u orina primitiva. Esta situación se puede deber a múltiples causas (tabla 10-1):

Hipovolemia. La contracción del volumen sanguíneo produce una disminución de la tensión arterial y, secundariamente, de la presión intraglomerular. Esta hipovolemia puede estar producida por distin-

tas causas, entre las cuales merecen destacarse las siguientes: hemorragias, deshidrataciones (vómitos, diarreas, etc.) y atrapamiento del líquido extracelular en un tercer espacio.

Bajo gasto cardíaco. Una alteración grave en la contracción del ventrículo izquierdo o una dificul-

Tabla 10-1 Causas de FRA prerrenal

- ◆ Hipovolemia
 - Hemorragia
 - Deshidrataciones
 - Atrapamiento en el tercer espacio
- ◆ Bajo gasto cardíaco
 - Infarto
 - Arritmias graves
 - Taponamiento pericárdico
- ◆ Vasodilatación
 - Shock séptico
- ◆ Vasoconstricción renal
 - Preeclampsia
 - Síndrome hepatorenal
 - Yatrogenia
- ◆ Autorregulación del flujo renal
 - Síndrome nefrótico + AINE
 - Hipertensión arterial vasculorrenal + IECA o ARA

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ARA, antagonistas de los receptores de la angiotensina; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

tad de llenado del ventrículo derecho producen una disminución del gasto cardíaco que, secundariamente, provoca una disminución de la perfusión renal y de la producción de ultrafiltrado glomerular. Entre las posibles causas se pueden destacar: infarto agudo de miocardio, trastornos graves del ritmo cardíaco (bloqueos auriculoventriculares graves, etc.), taponamiento por pericarditis y embolias pulmonares.

Vasodilatación. Se puede producir hipotensión grave, no por disminución del contenido (volumen sanguíneo) sino por aumento del continente, esto es, por vasodilatación. Es lo que ocurre, por ejemplo, en un shock séptico.

Vasoconstricción renal. La vasoconstricción de las arterias renales, fundamentalmente de las arteriolas aferentes del glomérulo, produce una disminución del flujo glomerular y una caída de la presión sanguínea en los capilares glomerulares. La vasoconstricción puede ser yatrogénica, como ocurre con el uso de dosis elevadas de «dopa», o tener causas más complejas. Por ejemplo, hoy en día se considera que parte de la uremia secundaria a la toxemia del embarazo se debe a una vasoconstricción renal; del mismo modo, el síndrome hepatorenal, o fracaso renal funcional causado en distintas enfermedades hepáticas, sería la consecuencia de una vasoconstricción renal.

Alteración de la autorregulación de la circulación renal. Como vimos en el capítulo 1, el riñón tiene una autorregulación muy selectiva y compleja, mediante la cual el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular se mantienen bastante constantes, aunque haya cambios intensos en la tensión arterial y el volumen sanguíneo. Si la tensión arterial baja o el flujo sanguíneo disminuye, se mantiene el filtrado glomerular por el «juego» de las arteriolas aferentes y eferentes: la aferente se dilata y permite el paso de la sangre con más facilidad, aunque tenga menos presión, y la eferente se contrae, aumentando la resistencia a la salida de la sangre del glomérulo con lo que, consecuentemente, se mantiene un volumen de ultrafiltrado semejante al normal. La responsable de la constricción de las arteriolas eferentes es la angiotensina II, y las responsables de la dilatación de las arteriolas aferentes son las prostaglandinas.

En algunas circunstancias, como los síndromes nefróticos graves o la hipertensión vasculorrenal, los mecanismos de autorregulación desempeñan un papel muy importante para mantener un filtrado glomerular normal o casi normal. En los síndromes nefróticos, en los cuales se produce hipovolemia, el flujo sanguíneo renal se mantiene por un exceso de prostaglandinas, que mejoran el flujo sanguíneo renal al producir dilatación de las arteriolas aferentes. Si por alguna razón el paciente toma antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que inhiben la producción de estas hormonas, se puede desarrollar FRA prerrenal.

En la hipertensión vasculorrenal por estenosis de la arteria renal principal, o más evidentemente en pacientes con un riñón único (p. ej., en el caso de un riñón trasplantado), la presión de filtración y la producción de orina glomerular se mantienen por la constricción de la arteriola eferente que, a su vez, es consecuencia de la angiotensina II. Si la hipertensión de este paciente se trata con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA), desaparece el efecto de la angiotensina, se produce dilatación en la arteriola eferente, disminución de la presión intraglomerular y descenso del filtrado glomerular; en consecuencia, se desarrolla un FRA prerrenal.

En todos los FRA prerrenales se observan algunos datos comunes. Por ejemplo, en todos ellos, los pacientes desarrollan oligoanuria, esto es, la orina está concentrada y el incremento de la urea en sangre es mayor que el de la creatinina. Así, si normalmente la concentración de urea en sangre es de 30 mg/dl y la de creatinina de 1,0 mg/dl (es decir, se hallan en una proporción de $30/1 = 30$), en un FRA, si la urea es de 200 mg/dl, la creatinina debería ser de unos 7 mg/dl ($200/30 = 6,6$). En los FRA prerrenales, nos encontramos cifras de creatinina mucho más bajas, de unos 3 mg/dl. En los FRA prerrenales por hipovolemia con bajo gasto cardíaco y vasodilatación, es constante la hipotensión arterial y, en todos ellos menos en los de bajo gasto cardíaco, la presión venosa está disminuida.

FRA PARENQUIMATOSO

Es el producido por una lesión anatómica del parénquima renal. Prácticamente todas las estructuras renales y casi todos los grupos de enfermedades renales pueden producir este síndrome; por esta ra-

zón, su etiología, patogenia y sintomatología son muy variadas.

Síndrome intermedio

Este síndrome no es reconocido por todos los autores, pero sin duda tiene una realidad clínica. Casi todos los FRA prerrenales pueden desembocar en un FRA por necrosis tubular aguda (NTA), dado que la isquemia renal mantenida produce una necrosis de las células tubulares. Habitualmente, cuando se corrige la causa de un FRA prerrenal (hipovolemia, bajo gasto cardíaco, etc.), se restablece inmediatamente la función renal, se recupera la diuresis y descienden las cifras anormales de urea, creatinina, etc.; no obstante, si la isquemia ha durado bastante tiempo y ya se ha iniciado la lesión celular, a pesar de restablecerse la perfusión renal, el descenso de las cifras de urea tarda dos o tres días en producirse. La diuresis puede restablecerse pero, si realizamos un análisis bioquímico de esta orina observamos un patrón cercano al de la NTA, con densidad y concentración de urea en orina bajas y una fracción de excreción de sodio superior a la unidad.

Nefropatías tubulares o tubulointersticiales agudas (tabla 10-2)

Tal como se dijo en el capítulo 3 la clasificación y nomenclatura de las distintas enfermedades renales es problemática y, a veces, incierta y confusa. Los túbulos renales discurren a través del intersticio renal; por tanto, la lesión de los tubos siempre produce una alteración del intersticio y, a la inversa, la lesión del intersticio siempre termina por afectar a los tubos. Por esta razón, es muy difícil establecer cuál de estas dos enfermedades se observa en un caso concreto. Por otro lado, ambos términos son anatomopatológicos

y, por tanto, su diagnóstico debería basarse sobre un dato histológico, no clínico. Sin embargo, en realidad, frente a un cuadro de FRA, el diagnóstico se suele hacer sólo con los datos clínicos.

Los FRA prerrenales mantenidos e intensos terminan por producir la necrosis de las células tubulares. Este cuadro es el que se conoce por *necrosis tubular aguda* (NTA). Simultáneamente se produce edema del intersticio y, casi siempre, infiltración celular; además, en no pocas ocasiones la causa de un FRA es compleja, y junto a la hipotensión o mala perfusión renal se está administrando un antibiótico nefrotóxico. En estos casos, ¿nos encontramos frente a una NTA o frente a una nefropatía tubulointersticial aguda (NTIA)? Por estas razones, la utilización de ambos términos, NTA y NTIA, no siempre es exacta ni científicamente correcta.

Lo que habitualmente se conoce por NTA tiene dos grandes grupos de etiologías: *isquémicas* o *vasomotrices*, y *tóxicas*.

NTA ISQUÉMICA O VASOMOTRIZ

Todas las causas que producen un FRA prerrenal pueden llevar a una NTA isquémica. Desde el punto de vista anatomopatológico, se caracteriza por necrosis y desprendimiento de las células tubulares, fundamentalmente del tubo contorneado distal y de la parte gruesa del asa de Henle. No todas las células están necrosadas, sino que esta lesión suele tener una distribución por parcelas de tal manera que, dependiendo del momento en que se realice la biopsia renal, se ven simultáneamente signos de regeneración celular, con núcleos en cariorrexis. Con mucha frecuencia, se observa la rotura de la membrana basal de los tubos (tubulorrexis), con edema del intersticio y un grado mayor o menor de infiltrado celular. En general, los glomérulos y los vasos están intactos. Si el enfermo sobrevive a la uremia, la lesión tubular se recupera por completo y sólo un pequeño número de nefronas puede perderse de forma definitiva.

NTA TÓXICA

Los tóxicos que producen NTA se suelen dividir en dos grupos: *exógenos* y *endógenos*. Los exógenos pueden, a su vez, ser *yatrogénicos* o *industriales*. Los medicamentos que pueden producir NTA son muchos pero, entre ellos, los más utilizados son algunos antibióticos (aminoglicósidos, algunas cefalosporinas, ciprofloxacina y otros), algunos anes-

Tabla 10-2 Causas de FRA por NTA o NTIA

- ◆ Isquémica
 - Todas las causas del FRA prerrenal
- ◆ Tóxica
 - Endógenas
 - Hemoglobina libre
 - Mioglobina
 - Bilirrubina
 - Exógenas
 - Yatrogénicas
 - Industriales
- ◆ Nefropatía tubulointersticial aguda inmunoalérgica

tésicos fluorados, los AINE, los contrastes radiológicos y los antineoplásicos, como el cisplatino y el metotrexato. La nefrotoxicidad de estos medicamentos se incrementa si el paciente está hipovolémico o si se administran diuréticos de asa de forma simultánea.

Los tóxicos industriales son muchos. Los más frecuentes son algunos solventes de barnices y pinturas, el tetracloruro de carbono, el etilenglicol (un anticongelante que realmente produce el depósito en el intersticio de ácido oxálico) y, en intentos de suicidio, el mercurio, el plomo y el arsénico.

Se consideran posibles tóxicos endógenos la hemoglobina libre a altas concentraciones (p. ej., en los errores transfusionales), la mioglobina libre y la bilirrubina muy elevada. No obstante, se duda que estas sustancias sean realmente nefrotóxicas ya que cuando están presentes a niveles tóxicos, ha ocurrido otro hecho clínico que, por sí mismo, podría producir NTA. Así, la hemoglobina libre con FRA suele verse después de un error transfusional, que habitualmente produce hipotensión grave; la mioglobina suele verse en drogadictos que toman una dosis excesiva y quedan en coma largo tiempo, en el frío y tumbados a la intemperie, situación que produce destrucción muscular y liberación de mioglobina libre, pero que casi siempre se acompaña de hipotensión e hipotermia; finalmente, la bilirrubina elevada se ve en situaciones de hepatopatía grave, que por sí misma podría producir FRA.

En la NTA por tóxicos, la necrosis celular afecta al asa de Henle, al tubo proximal y también, pero en menor medida, al tubo distal. No se observa rotura de la membrana basal pero, si se estudia con microscopía electrónica, se observan mínimas lesiones de esta estructura. El intersticio está edematoso y más o menos infiltrado por células inflamatorias.

NEFROPATÍA TUBULOINTERSTICIAL AGUDA INMUNOALÉRGICA

Existe una serie de medicamentos (como algunos antibióticos, el alopurinol o ciertos antiinflamatorios) que, además de producir FRA por NTA por lesión directa de las células (tal como hemos visto en las secciones anteriores), también pueden producir FRA por ocasionar una nefritis intersticial de etiología inmunológica. Este tema aparece algo más detallado en el capítulo 16.

Nefropatías glomerulares

Las glomerulonefritis primarias y las secundarias a enfermedades sistémicas pueden tener un comienzo agudo, con fracaso renal. Esto se observa tanto en las glomerulonefritis primarias postinfecciosas como en el lupus eritematoso sistémico, las vasculitis, etc. De estas nefropatías glomerulares se habla en los capítulos correspondientes.

Nefropatías vasculares

Se puede producir un FRA en las lesiones de los grandes vasos, por trombosis e infarto renal, tanto de las arterias como de las venas (v. caps. 16 y 19). También puede producirse FRA por lesiones en los vasos pequeños provocados, por ejemplo, por ateroesclerosis o cuadros de coagulación intravascular (v. cap. 19).

FRA OBSTRUCTIVO

La obstrucción brusca de la vía urológica produce un FRA. Se debe tener en cuenta que, o bien la obstrucción se ha producido en los dos uréteres o en la uretra, o bien el paciente sólo tenía un único riñón funcional. El FRA es naturalmente la consecuencia de la obstrucción de la vía. Esta obstrucción impide la progresión de la orina fabricada por los riñones, lo cual aumenta la presión de la orina en la vía urinaria, de modo ascendente, es decir, afectando uréter, pelvis renal, cálices, túbulos y espacio urinoso de la cápsula de Bowman. El incremento de la presión en el glomérulo contrarresta la presión de filtración. Se producen además otros fenómenos, como la disminución del flujo y de la perfusión renal, y la lesión de las células tubulares, que termina por provocar la aparición de edema e infiltrado intersticial. De esta forma, si la obstrucción se mantiene un tiempo excesivamente largo, se termina por producir una NTA o NTIA. Es importante tener esto en consideración ya que, en estos casos, al desobstruir la vía puede que no se produzca de inmediato el restablecimiento de la función renal sino que, por el contrario, el cuadro puede tener un curso igual al de una NTA.

FRA POR NECROSIS TUBULAR

Fisiopatología de la NTA (tabla 10-3)

En las secciones anteriores se ha descrito brevemente la fisiopatología del FRA prerrenal y obstructivo. En este apartado, vamos a referirnos sólo a la

Tabla 10-3 Fisiopatología de la necrosis tubular aguda

◆ Fisiopatología de la lesión
Disminución del flujo sanguíneo
Disminución selectiva del flujo sanguíneo
Isquemia de zonas de gran actividad
◆ Fisiopatología de la oligoanuria
Obstrucción tubular
Retrofiltración tubulointersticial
Disminución del coeficiente filtración
Balance glomerulotubular

NTA, ya que el resto de las situaciones se desarrollarán en los capítulos correspondientes. Dentro de la fisiopatología hay que analizar dos aspectos distintos: ¿por qué se produce lesión renal? y ¿por qué se produce oligoanuria?

¿POR QUÉ SE PRODUCE LA LESIÓN RENAL?

Naturalmente, la respuesta más sencilla es que la lesión aparece debido a la **disminución del flujo sanguíneo renal** y a la isquemia secundaria. Esto no es completamente cierto, ya que para explicar esta necrosis de las células tubulares no basta con el descenso del flujo observado experimentalmente y en la clínica humana. Una explicación válida es la que ya propuso Trueta, que atribuyó la lesión renal a: a) la **distribución desigual del flujo sanguíneo**, dado que la disminución de éste se produce sobre todo en la corteza y son por tanto las partes de la nefrona que transcurren por esta zona, es decir, los tubos contorneados proximal y distal, las que más sufren la isquemia, y b) la aparición de **isquemia en zonas susceptibles a la anoxia**, esto es, en el tubo proximal y la rama gruesa del asa de Henle, que debido a su gran actividad (deben transportar casi el 100 % de las sales de sodio y de un gran número de sustancias como la glucosa) consumen mucho oxígeno, por lo que sus células son muy sensibles a la anoxia.

¿POR QUÉ SE PRODUCE OLIGOANURIA?

Existe una contradicción entre necrosis tubular y oligoanuria. La necrosis de las células tubulares debería conducir a la pérdida de las funciones del tubo y, como se recordará, una de estas funciones es ahorrar agua y disminuir el volumen del filtrado glomerular; por consiguiente, en la necrosis tubular debería producirse poliuria, no oligoanuria. Las hipótesis para explicar esta paradoja son las siguientes:

Obstrucción tubular. Las células tubulares necrosadas caen a la luz tubular y forman grandes cilindros que obstruyen la luz tubular e impiden el paso de la orina. Permiten defender esta hipótesis las imágenes histológicas y la evolución de la diuresis una vez comienza la curación de la NTA, ya que en ese momento la diuresis se suele recuperar muy rápidamente, casi doblandose de día a día (200, 400, 800, 1.600 ml/día). La regeneración de las células tubulares necrosadas permite difícilmente explicar esta rápida recuperación, ya que no puede producirse de forma tan acelerada.

Retrofiltración tubulointersticial. Otra hipótesis es el paso de la orina desde el interior de luz tubular al intersticio, que podría producirse por la caída de las células tubulares y la rotura de la membrana basal de los tubos. Esta orina en el intersticio sería la causante del edema y la infiltración intersticial que se observa en la biopsia renal de estos pacientes. A su vez, el edema intersticial produciría un aumento del volumen del riñón que, al estar encerrado en la cápsula renal y ser ésta bastante rígida, produciría un aumento de la presión del intersticio que terminaría por colapsar la luz tubular y obstruir el paso de la orina.

Disminución del coeficiente de filtración. Según algunos autores, la lesión más importante radicaría en el glomérulo, concretamente en la pared de los capilares glomerulares. Se trataría de una lesión bioquímica, no visible anatómicamente, que alteraría el coeficiente de filtración y disminuiría la producción de orina primitiva o ultrafiltrado glomerular.

Balance glomerulotubular. Esta teoría, que es quizás la más aceptada en la actualidad, sugiere que la necrosis de las células tubulares impide inicialmente la reabsorción del sodio; por consiguiente, la orina tubular que llega a la mácula densa tendría una concentración muy elevada en este elemento, lo cual desencadenaría los mecanismos glomerulotubulares. El aparato yuxtglomerular produciría renina-angiotensina, que localmente disminuiría el flujo sanguíneo renal por vasoconstricción de la arteriola aferente y seguramente por contracción del mesangio también produciría una disminución de la superficie filtrante glomerular. El resultado de este balance glomerulotubular sería la disminución del filtrado glomerular y la oligoanuria.

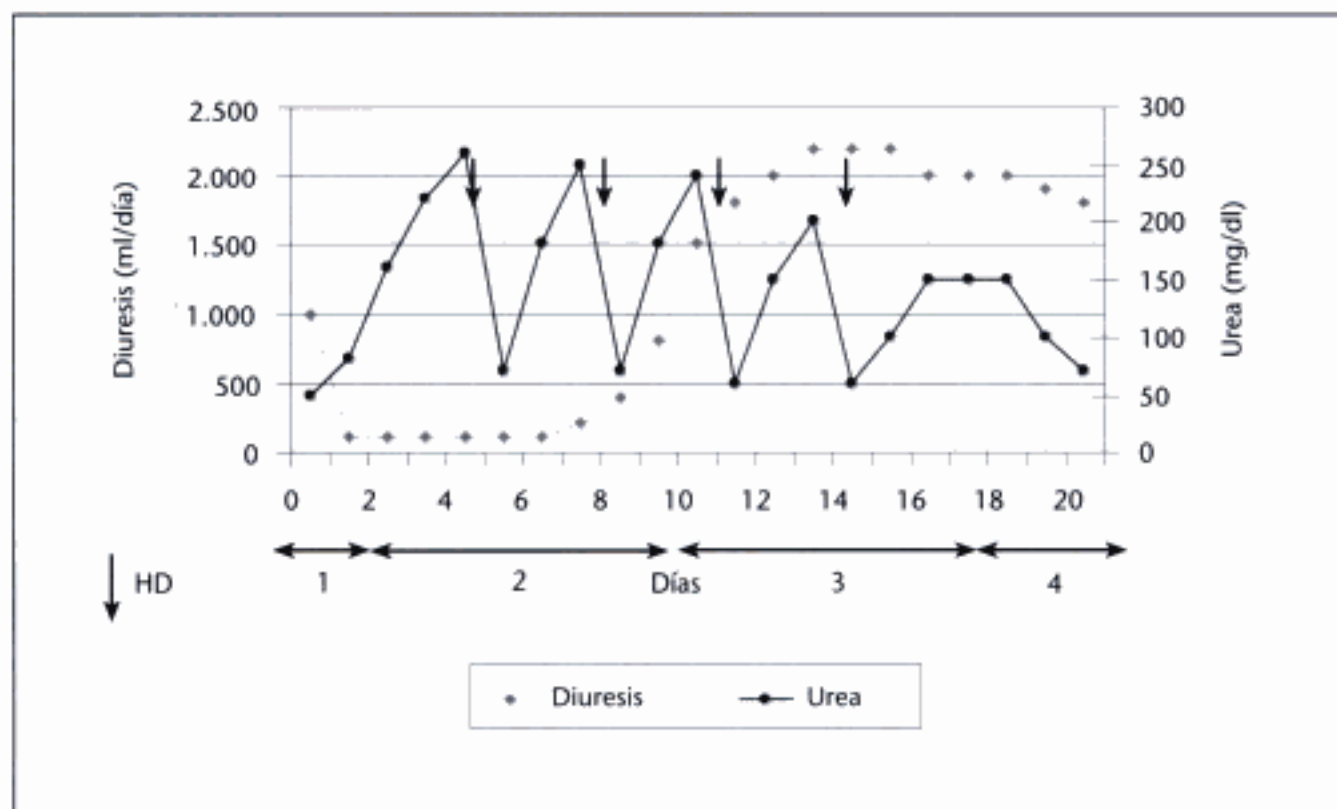


Fig. 10-1 Esquema de la evolución de una necrosis tubular. Se delimitan los cuatro periodos: 1, instauración, cuando se produce la lesión renal; 2, oligoanuria, que requiere tratamiento con diálisis; 3, poliuria ineficaz, con diuresis de hasta 2 l, pero con «uremia» persistente; 4, recuperación.

Clínica (tabla 10-4)

La clínica de este síndrome depende de la etiología y el tipo de FRA (prerenal, parenquimatoso u obstructivo). En los capítulos correspondientes se irán estudiando cada una de estas enfermedades. En este capítulo vamos a ver la sintomatología y evolución de la NTA, que tiene muchos aspectos en común con las otras formas de FRA.

La NTA habitual tiene cuatro estadios: instauración, oligoanuria, poliuria ineficaz y restauración (fig. 10-1).

INSTAURACIÓN

Este estadio suele pasar desapercibido pero en realidad es muy importante, ya que actuando en ese momento podríamos prevenir la producción de la

necrosis de las células del túbulo y, por tanto, la aparición del FRA. Es el período de tiempo en que la causa productora de la NTA (shock, intoxicación, etc.) está actuando. En estos momentos, el clínico está preocupado por la enfermedad basal (hemorragia, sepsis, etc.) y no se fija en el descenso del volumen de la diuresis o en otros pequeños síntomas, como dolor lumbar bilateral. Por esta razón, en las situaciones consideradas como posibles desencadenantes de NTA (cirugía importante, utilización de fármacos nefrotóxicos, etc.) se debe monitorizar la diuresis, siendo conveniente incluso colocar una sonda vesical para estar seguro del volumen de ésta. La duración de esta fase suele ser breve: unos minutos u horas, pero rara vez más de un día.

OLIGOANURIA

No todas las NTA presentan esta fase, pero suele ser habitual en las isquémicas. Se caracteriza por una diuresis muy reducida, inferior a 400 ml/día; no obstante, rara vez se trata de auténtica anuria y si ésta aparece hay que sospechar un FRA obstructivo. La orina se muestra «cargada» y con hematuria microscópica, pero si aparece hematuria muy intensa

Tabla 10-4 Estadios clínicos de la necrosis tubular aguda

- ◆ Instauración
- ◆ Oligoanuria
- ◆ Poliuria ineficaz
- ◆ Restauración
- Formas poliúricas

se debe pensar en una necrosis cortical, no una NTA. La duración de esta fase es muy variable (desde unos días a dos semanas) y termina, como se dijo antes, con un rápido incremento de la diuresis, que dobla su volumen casi de día en día. Es la fase más grave de la NTA, en la cual se desarrollan todos los signos de «uremia» sin que haya tiempo de poner en marcha mecanismos compensadores. Convendría recordar los siguientes aspectos:

Hiperhidratación. La oligoanuria intensa impide la eliminación del agua, por lo que ésta se retiene en el organismo. Así, aunque no administremos nada de agua, el paciente tiende a la hiperhidratación, ya que del catabolismo normal se genera agua endógena en grandes cantidades (hasta 2 l/día), lo cual resulta aún más acentuado si basalmente existe una enfermedad grave que produce un catabolismo intenso. Esta hiperhidratación suele ir acompañada de hiposodemia, no porque falte sodio sino porque la retención de agua es proporcionalmente muy superior a la de la sal. La hipervolemia de los dos espacios, extra e intracelular, puede producir insuficiencia ventricular, edema pulmonar y edema cerebral de gravísimas consecuencias. La mejor manera de monitorizarla es con el peso corporal diario y el control de la presión venosa central.

Hiperpotasemia. El potasio, como ocurre con el agua, no puede ser eliminado debido a la escasa diuresis de estos pacientes. El potasio, lo mismo que el agua, proviene del catabolismo interno, de la destrucción muscular y de los propios tejidos traumatizados, produciéndose además como consecuencia de la acidosis metabólica que toda uremia conlleva. La hiperpotasemia es grave por su efecto sobre la conducción eléctrica del corazón. A este nivel, el primer paso es una alteración en la repolarización que se manifiesta en el ECG por unas ondas T altas, picudas y simétricas, que recuerdan al complejo ventricular; posteriormente, se establece un bloqueo auriculoventricular, inicialmente sin importancia pero que puede llegar a ser un bloqueo completo y, finalmente, puede alterarse gravemente la conducción intraventricular y desencadenar fibrilación ventricular y parada cardíaca.

Acidosis. Como se recordará, en condiciones normales el riñón debe eliminar todos los días unos 80 mmol de ácidos; no obstante, en situación de ca-

tabolismo intenso esta carga ácida se incrementa. Al existir oligoanuria y no poder realizarse esta depuración, se desarrolla una acidosis metabólica intensa, que se manifiesta por una disminución del bicarbonato y del pH sanguíneo. Debemos recordar que en el FRA puede coexistir una alteración pulmonar que produciría además una acidosis pulmonar, lo cual llevaría a un aumento del bicarbonato. El resultado puede ser una acidosis mixta, metabólica y respiratoria, con bicarbonato casi normal, pero con gran desviación del pH.

Infecciones y hemorragias digestivas. La uremia predispone a las infecciones de las heridas quirúrgicas, de los catéteres y respiratorias, y produce además una diátesis hemorrágica que puede condicionar hemorragias digestivas o de los lechos quirúrgicos.

Malnutrición. El FRA por NTA suele ocurrir en el seno de situaciones graves (cirugía, traumatismo, sepsis, etc.). Por esta razón, el catabolismo es muy intenso y, además, como consecuencia de la enfermedad y la oligoanuria, la alimentación de los pacientes suele estar muy restringida. Todo ello condiciona que en los pocos días que dura la NTA se pueda desarrollar una profunda desnutrición que agrava los efectos sistémicos de la uremia.

POLIURIA INEFICAZ

La fase de oligoanuria puede durar sólo dos o tres días o, lo que es más frecuente, algo más de diez días. Una vez que comienza la fase de poliuria ésta evoluciona rápidamente, doblándose diariamente la diuresis, de tal forma que en unos días se producen 2 l o más de orina en 24 h. No obstante, esta mejoría de la diuresis no se corresponde con una corrección de la clínica y la bioquímica de la uremia, las cuales, por el contrario, en ocasiones empeoran. Esto se debe a que la diuresis aumenta por la recuperación parcial, pero insuficiente, de la función glomerular; el túbulo todavía no puede ajustar sus funciones, es decir, es incapaz de eliminar potasio y ácidos, o de ajustar la eliminación de sodio a las entradas. Si se realiza un aclaramiento de creatinina, veremos que éste es muy bajo, inferior a 10 ml/min. En esta fase, el paciente puede desarrollar distintos cuadros: por un lado, el mal manejo del sodio y el agua puede producir deshidratación hipo o hipersodémica y, por otro lado, el potasio puede pasar de

hiper a hipopotasemia, con el consiguiente riesgo de trastornos del ritmo cardíaco.

RESTAURACIÓN

La poliuria ineficaz se transforma en eficaz; primero se normaliza, o casi normaliza, en pocos días o pocas semanas el filtrado glomerular, y más tarde se restablecen las funciones tubulares, es decir, la capacidad de concentración de la orina, el ajuste de la eliminación de sodio y potasio y la regulación del equilibrio acidobásico. No obstante, si se realizan pruebas de función, como sobrecargas ácidas o pruebas de concentración, se pueden encontrar ligeros déficit durante varios meses.

Formas poliúricas. De manera no infrecuente, el FRA por NTA puede cursar sin oligoanuria y presentarse desde el principio en fase de poliuria ineficaz. Estas formas, denominadas **poliúricas**, son más frecuentes en las NTA por tóxicos o en aquellas que han recibido tratamiento preventivo de manera muy precoz. En general, estas NTA tienen mejor pronóstico.

Pronóstico

El pronóstico del FRA está condicionado, como es natural, a dos hechos: la enfermedad renal causante del FRA y, si es una NTA, la enfermedad causante de ésta. Esto resulta fácil de comprender, ya que el pronóstico no puede ser el mismo en un FRA prerrenal que en una glomerulonefritis extracapilar, como tampoco puede ser igual en una NTA causada por un error transfusional en una persona joven con una úlcera aguda duodenal sangrante, que en un viejo con politraumatismo y fracturas múltiples. Hace unos 30 años, al comienzo del tratamiento del FRA con diálisis, los resultados obtenidos eran claramente mejores que los actuales de manera que, según avanzaban los años y mejoraban las técnicas en medicina, se observó que empeoraban los resultados. Esto se debe, por un lado, a que el tratamiento preventivo del FRA evita su aparición en los casos benignos y, por otro lado, a que ha empeorado la patología del paciente con FRA. En la actualidad, la edad media de estos pacientes —como ocurre en todas las especialidades— ha aumentado mucho y un gran número de ellos tiene más de 70 años; además, las enfermedades causales de las NTA son mucho más complejas, no siendo infrecuente que se trate de enfermos trasplantados, no sólo de riñón sino también de hígado o corazón. Es

incluso muy frecuente que el fracaso no sea sólo renal sino multiorgánico. Se puede considerar que el pronóstico empeora con la edad, con la patología subyacente y con el número de órganos o sistemas afectados simultáneamente, siendo de particular gravedad la afectación del sistema nervioso central.

Diagnóstico diferencial de los distintos tipos de FRA

Como en cualquier otro diagnóstico, la anamnesis y la exploración física son muy importantes. En la historia clínica, debemos buscar antecedentes de nefropatía o uropatía, para hacer la distinción entre un proceso agudo o un proceso crónico o crónico-agudizado. También es muy importante indagar sobre posibles tóxicos, bien yatrogénicos bien industriales. En la exploración física, debemos intentar calibrar el grado de hidratación para explicar o no un proceso prerrenal y, una vez más, la presión venosa.

La exploración complementaria que más datos nos proporciona y que no puede dejar de realizarse es la ecografía renal. Sirve en primer lugar para diferenciar un proceso agudo de uno crónico; en este último caso, veremos unos riñones disminuidos de tamaño y con aumento de la ecogenicidad cortical, ya que el proceso renal anterior habrá reducido el volumen del parénquima y habrá producido un aumento del tejido fibrótico en la cortical. Prácticamente sólo existe un caso de nefropatía crónica sin disminución del volumen renal, o que puede incluso aumentar el volumen renal: la amiloidosis renal. En este proceso, el depósito de amiloide en el riñón hace que este órgano tenga un volumen mayor del normal. La ecografía renal también permite realizar el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de FRA. Así, en el FRA parenquimatoso, el volumen del riñón aparece aumentado debido al edema intersticial y la infiltración por células del parénquima. En el FRA prerrenal el volumen renal es normal o, en todo caso, está mínimamente disminuido; finalmente, en el FRA obstructivo se observa la dilatación de la vía urológica. En este último caso, es decir, en el FRA obstructivo, puede alguna vez no cumplirse esta afirmación: cuando la obstrucción se ha producido de forma muy aguda, especialmente si el riñón es único funcionante, y la exploración se lleva a cabo minutos o muy pocas horas después, la vía puede no estar aún dilatada. La ecografía no resulta de utilidad para diferenciar los distintos tipos de FRA parenquimatosos (glomerular, tubulointersticial, etc.).

Otra exploración útil es el renograma y la gammagrafía isotópica. Si el FRA es debido a un problema vascular, en concreto a una obstrucción de la arteria renal, se observa que no hay tiempo vascular y el contraste isotópico no llega al riñón, no produciéndose ningún renograma. Si el FRA es obstructivo, se puede ver la dilatación de la vía y, si el problema urológico es una fístula urinosa, se ve cómo el isótopo se extravasa de la vía y sale al tejido perirrenal.

El análisis bioquímico de la orina también proporciona datos muy útiles, especialmente para realizar el diagnóstico diferencial entre prerrenal y parenquimatoso (NTA). Así, en un FRA prerrenal los túbulos funcionan bien y responden por tanto a las órdenes que reciben de las hormonas; como en un FRA prerrenal existe siempre déficit de perfusión renal, el riñón debería concentrar la orina, ahorrar sodio e intercambiar éste por potasio; en consecuencia, en la orina debemos encontrar una densidad y una osmolaridad elevadas (densidad > 1.018 y osmolaridad > 400 mOsm/l), una concentración de sodio inferior a 10 mmol/l y de potasio superior a 40 mmol/l. Por el contrario, cuando existe lesión de las células tubulares, éstas no pueden reaccionar y son incapaces de concentrar y de ahorrar sodio, por lo que encontramos una densidad inferior a 1.016, una osmolaridad inferior a 350 mOsm/l, una concentración de sodio superior a 20 mmol/l y de potasio inferior a 30 mmol/l (tabla 10-5).

Un dato aparentemente difícil de calcular es la *excreción fraccionada de sodio*. Este dato muestra el porcentaje de sodio filtrado que es eliminado por la orina. En un FRA prerrenal, todo el sodio se ahorra y, por tanto, la excreción de sodio es menor al 1% del filtrado; cuando hay lesión tubular (NTA), parte del sodio se pierde por el tubo y la excreción fraccionada es superior al 1 o incluso al 2%. Este dato se obtiene con una fórmula muy sencilla:

$$[(\text{NaU} \times \text{CrS}) / (\text{NaS} \times \text{CrU})] \times 100$$

donde NaU = sodio urinario
CrS = creatinina en sangre
NaS = sodio en sangre
CrU = creatinina en orina.

En ocasiones nos urge establecer un diagnóstico diferencial entre el FRA prerrenal y el parenquimatoso, ya que nos podemos encontrar en la urgencia de tener que decidir sobre la actitud terapéutica: si es un FRA prerrenal, debemos iniciar rápidamente la infusión de líquidos intravenosos a dosis elevadas; si es un FRA parenquimatoso, este volumen elevado de líquido intravenoso podría provocar un edema agudo de pulmón. En esta situación, una actitud no ortodoxa, pero muy útil, es la administración intravenosa de un diurético de asa (torasemida o furosemida) y unos 500 ml de suero salino. Si el FRA es prerrenal, deberíamos obtener en pocos minutos un claro incremento de la diuresis, en cuyo caso debemos continuar con los líquidos intravenosos y, como veremos en el capítulo siguiente, quizás con más diuréticos. Si no aumenta la diuresis, se trata probablemente de un FRA por lesión de las nefronas y no debemos sobrecargar el volumen sanguíneo con más sueros intravenosos.

Bibliografía recomendada

- Black RM. Differential diagnosis of acute renal failure. En: Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little, Brown Co, 1996.
- Brady HR, Brenner BM, Liberthal W. Acute renal failure. En: Brenner & Rector, eds. *The kidney*, 5.ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co., vol. 2, 1996.
- Caramelo C, López Farre A. Fisiopatología del fracaso renal agudo. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Iglesias J, Lieberthal W. Clinical evaluation of acute renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Liaño F, Pascual J. Fracaso renal agudo: concepto y epidemiología. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Safirstein R. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Toto RD. Aproximación al paciente con insuficiencia renal aguda. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Woolfson RC, Hillman K. Causes of acute renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. London: Mosby, 2000.

Tabla 10-5 Diagnóstico diferencial de los distintos tipos de FRA

Datos en orina	FRA prerrenal	FRA parenquimatoso
Densidad	> 1.018	< 1.016
Osmolaridad	> 400	< 350
Sodio	< 10	> 20
Potasio	> 40	< 30
Excreción fraccionada de sodio	< 1	> 1

$$\text{Excreción fraccionada de sodio} = [(\text{NaU} \times \text{CrS}) / (\text{NaS} \times \text{CrU})] \times 100$$

Profilaxis y tratamiento del fracaso renal agudo

Medidas preventivas
 Eliminar los posibles tóxicos renales
 Mantener un volumen sanguíneo adecuado
 Flujo sanguíneo renal apropiado
 Evitar la obstrucción tubular y la retrofiltración de la orina tubular
 Tratamiento del FRA establecido
 Hiperhidratación
 Hiperpotasemia
 Acidosis metabólica
 Desnutrición
 Diálisis
 Principios fisicoquímicos
 Hemodiálisis
 Modalidades de hemodiálisis
 Diálisis peritoneal
 ¿Cuándo? ¿Cuánto? ¿Qué técnica?

MEDIDAS PREVENTIVAS (tabla 11-1)

Como tantas veces ocurre en medicina, la prevención constituye una parte fundamental del tratamiento de estas enfermedades. Dentro de la prevención del fracaso renal agudo (FRA), se podrían destacar los cuatro apartados siguientes: eliminar los tóxicos renales, mantener un volumen sanguíneo adecuado, mantener un flujo sanguíneo renal apropiado y, finalmente, evitar la obstrucción de los túbulos renales.

Eliminar los posibles tóxicos renales

Por un lado, hay que evitar en lo posible la utilización de medicinas o fármacos nefrotóxicos y, si estamos obligados a utilizarlos, debemos tener la precaución de asegurarnos de que el paciente esté bien hidratado. Por otro lado, se debe evitar el uso simultáneo de medicamentos que incrementen la nefrotoxicidad; entre éstos, los más utilizados en estas situaciones son los diuréticos de asa.

Si el tóxico no es un medicamento sino un producto industrial o un medicamento tomado con fines suicidas, se puede intentar su eliminación forzando la diuresis y, en general, alcalinizando la orina con el uso de líquidos intravenosos alcalinos o bicarbonatados. Pueden emplearse también técnicas de lavado extracorpóreo (la más utilizada de las cuales es la hemoperfusión), consistentes en hacer pasar la sangre por sorbentes o adsorbentes que atrapan el tóxico disuelto en la sangre. En otras ocasiones, como la hemólisis o rabdomiólisis, en las cuales hay hemoglobina y mioglobina libre en plasma, se puede utilizar la plasmaféresis, técnica consistente en el cambio del plasma del paciente por plasma sano o por una solución salina con albúmina al 4 %.

Tabla 11-1 Prevención del FRA

- ◆ Eliminar tóxicos renales
 - Forzar la diuresis
 - Alcalinizar la orina
 - Hemodiálisis
 - Hemoperfusión
 - Plasmaféresis
- ◆ Mantener el volumen sanguíneo
- ◆ Mantener el flujo sanguíneo renal
 - Dopamina 1-3 µg/kg/min
- ◆ Evitar obstrucción y retrofiltración tubular
 - Diuréticos de asa
 - Diuréticos osmóticos

Mantener un volumen sanguíneo adecuado

El FRA por necrosis tubular aguda (NTA) se produce por mala perfusión renal. Por tanto, es imprescindible mantener un volumen sanguíneo adecuado, que produzca un flujo sanguíneo apropiado. Para conseguirlo debemos mantener un balance hidroelectrolítico correcto, teniendo en cuenta las entradas y salidas fisiológicas, más las pérdidas patológicas y ocultas, como el tercer espacio. Como este balance puede ser muy inexacto, la mayor parte de las veces debemos tener algún control de nuestra actuación y de la situación real del paciente; estos controles son la presión venosa, que debe estar entre 6 y 10 cm de agua, y la diuresis, que debe aproximarse a 150 ml/h. También es importante conocer la cifra de sodio en sangre, para evitar trastornos del volumen celular.

Flujo sanguíneo renal apropiado

En situaciones de hipovolemia, se puede mantener una tensión arterial normal a expensas de una vasoconstricción del área esplácnica, que incluye una vasoconstricción renal. En otras situaciones (p. ej., shock séptico), puede existir también esta vasoconstricción, que disminuye el flujo sanguíneo renal y puede provocar una NTA por isquemia. Naturalmente, una forma de evitar esta situación es tratar su proceso causal (reponer la sangre perdida, tratar la infección, etc.) pero, hasta que esto se corrija y se restablezca un flujo urinario correcto, podemos mejorar el flujo renal utilizando dopamina a «dosis renales». La dopamina a dosis elevadas produce vasoconstricción de todas las áreas arteriolares, pero a dosis bajas (de 1 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) produce vasodilatación esplácnica y mejora la perfusión renal. Puede mejorar además la diuresis al mejorar el gasto cardíaco. Puede tener no obstante algunos efectos secundarios indeseables, como taquicardia, arritmia e isquemia miocárdica.

Evitar la obstrucción tubular y la retrofiltración de la orina tubular

Aunque no está demostrado, el uso de los diuréticos potentes (diuréticos de asa) se ha extendido para prevenir la aparición de la NTA en situaciones en las cuales se puede esperar este fenómeno, como la cirugía de la aorta abdominal o el trasplante renal. La teoría en la cual se basa esta práctica sería que la existencia de un flujo urinario elevado, forzado por el diurético, evitaría la producción de cilindros tubulares y la obstrucción producida por

ellos. También podría evitar la oligoanuria, al retener la orina dentro de la luz tubular y evitar su retrofiltración al intersticio y la aparición de edema intersticial. Existe otra teoría en la que se basa el uso de estos diuréticos: según algunos autores, la furosemida y fármacos similares no evitarían el daño de las células tubulares y su necrosis, pero conseguirían evitar la aparición de oligoanuria, convirtiendo el FRA en poliúrico, que es más benigno o al menos más fácil de tratar, ya que se evita el riesgo de la hiperhidratación y permite administrar una cierta cantidad de líquido intravenoso. Otros diuréticos, que actúan fundamentalmente evitando la retrofiltración, son los osmóticos, por ejemplo el manitol.

TRATAMIENTO DEL FRA ESTABLECIDO

Una vez que ya se ha producido el FRA, no existe un tratamiento etiológico ni podemos hacer nada para conseguir que su recuperación sea más rápida; sólo podemos intentar evitar la aparición de algunas complicaciones y tratarlas si aparecen. Las posibles complicaciones que pueden presentarse son:

Hiperhidratación

La prevención de la hiperhidratación es fundamental. Para ello, una vez más, debemos llevar un balance hidroelectrolítico correcto y tener parámetros sobre los que reconocer el estado de hiperhidratación: edemas, pliegue cutáneo, presión venosa, sodemia correcta, etc. No debemos olvidar que en situaciones catastróficas, en las cuales puede aparecer FRA, el catabolismo intermedio produce gran cantidad de agua endógena. Si aparece hiperhidratación importante en la fase de oligoanuria, su único tratamiento es la diálisis.

Hiperpotasemia (tabla 11-2)

La hiperpotasemia se debe prevenir evitando la administración de líquidos intravenosos que contengan este elemento y de alimentos (como los zumos de fruta) que tengan una concentración ele-

Tabla 11-2 Tratamiento de la hiperpotasemia

- ◆ Resinas de intercambio iónico
- ◆ Glucosa hipertónica + insulina, i.v.
- ◆ Bicarbonato sódico 1/6 M i.v.
- ◆ Gluconato cálcico i.v.
- ◆ β -agonistas (salbutamol)

vada de este ion. La acidosis también produce hiperpotasemia. Si aparece hiperpotasemia, y ésta comienza a tener repercusión en el electrocardiograma, disponemos de distintos procedimientos terapéuticos: a) las resinas de intercambio iónico (resincalcio), que intercambian calcio por potasio, dejando calcio y retirando potasio; estas resinas pueden administrarse por vía oral (conjuntamente con un laxante para ayudar a su evacuación) o por enema (excepto si existe una patología del intestino grueso, como divertículos o isquemia); b) si la hiperpotasemia es más grave, se pueden utilizar infusiones de glucosa a alta concentración (10 o 40 %) con insulina intravenosa, con lo cual se consigue que baje el potasio, al entrar la glucosa con el potasio en las células musculares y hepáticas; c) corregir la acidosis metabólica con infusión de bicarbonato 1/6 molar; d) administración de gluconato cálcico intravenoso (aún cuando no modifique la concentración de potasio en sangre), y e) últimamente se están utilizando los agonistas beta (salbutamol). Debemos tener presente que el único tratamiento realmente efectivo, es decir, el único tratamiento que elimina el potasio del organismo, es la diálisis.

Acidosis metabólica

Como ya se ha descrito, una de las complicaciones, en cierto modo inevitable, del FRA es la aparición de acidosis metabólica. Para intentar prevenir su aparición debemos recordar que no se deben utilizar sueros clorurados sino sueros con lactato sódico o bicarbonato sódico. Si se utilizan exclusivamente estos últimos, puede aparecer alcalosis metabólica, tampoco deseable. Una vez se produce la acidosis, si el paciente está en la fase de oligoanuria, no se puede corregir con bicarbonato o tampones intravenosos, ya que esto produciría una sobrecarga de volumen y un edema pulmonar. En este momento sólo se puede tratar con diálisis.

Desnutrición

Hace unos años se realizaron muchos estudios sobre la mortalidad provocada por el FRA y la nutrición de estos pacientes, aunque no se pudo demostrar de manera completamente convincente la hipótesis de que la mortalidad de estos pacientes estaba en parte condicionada por el excesivo catabolismo y su pobre nutrición. Tampoco pudo demostrarse completamente que la **hiperalimentación** mejoraba la supervivencia de estos enfermos. Sin

embargo, en la actualidad se sigue pensando que es muy conveniente administrar a estos pacientes una cantidad elevada de calorías y todos los principios inmediatos (proteínas, hidratos de carbono y grasas). El inconveniente de esta práctica es que la administración de estos elementos por vía intravenosa conlleva la hiperhidratación del paciente.

DIÁLISIS

En la actualidad existen dos métodos de diálisis: la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. En la hemodiálisis, la sangre del paciente se somete a circulación extracorpórea, desde el paciente al riñón artificial o monitor, y en un compartimiento de éste, llamado *dializador*, se depura de las toxinas urémicas. En la diálisis peritoneal, el líquido de diálisis, introducido mediante un catéter en la cavidad peritoneal, depura la sangre del paciente de la «uremia».

Principios fisicoquímicos (tabla 11-3)

La depuración de la sangre de las toxinas y elementos que normalmente son eliminados por el riñón se realiza en la diálisis mediante fenómenos fisicoquímicos elementales: difusión, convección y ósmosis. En todas las modalidades de diálisis, la sangre del enfermo entra en contacto con el líquido de diálisis, pero ambas soluciones están separadas por una membrana semipermeable. Estas dos soluciones acuosas, es decir, la sangre y el líquido de diálisis, tienden a igualarse, tanto en lo que corresponde a su composición como a su osmolaridad o presión, realizándose estos cambios fisicoquímicos como consecuencia de los fenómenos antes descritos:

Difusión. Los solutos de ambas soluciones van del compartimiento de mayor al de menor concentración hasta que sus concentraciones son iguales; de esta forma, la urea y el potasio pasan de la sangre del paciente al líquido de diálisis y, en cambio, el bicarbonato pasa del líquido de diálisis a la sangre.

Convección. La solución en su conjunto (esto es, solvente y solutos) pasan del compartimiento de

Tabla 11-3 Diálisis: fuerzas fisicoquímicas
♦ Difusión o diálisis
♦ Convección o ultrafiltración
♦ Ósmosis

mayor al de menor presión hidrostática. Si aumentamos la presión en el compartimiento sanguíneo, toda la solución acuosa de la sangre (agua y solutos de pequeño peso molecular, como iones y toxinas urémicas) pasan al líquido de diálisis.

Ósmosis. El solvente pasa del compartimiento de menor al de mayor presión osmótica. Si en el líquido de diálisis aumentamos la osmolaridad (p. ej., mediante glucosa hipertónica), el agua intravascular pasará al líquido de diálisis.

Hemodiálisis

La hemodiálisis (HD), como ocurre con todos los avances científicos, no puede ser atribuida ni a una sola persona ni a un solo momento, sino que es la consecuencia del esfuerzo de muchas personas y de la coincidencia de muchas circunstancias diversas. Sin embargo, puede decirse que la hemodiálisis es, sin duda, la obra de W. Kolf, y que es la consecuencia de las guerras y los fracasos renales agudos producidos en ellas. Tanto en la Segunda Guerra Mundial, como en la de Corea o la de Vietnam, muchos soldados y civiles murieron a causa de los bombardeos, pero no como consecuencia inmediata del traumatismo, sino del FRA desarrollado por la hemorragia o aplastamiento muscular. En la Segunda Guerra Mundial y en la posguerra, Kolf desarrolló en Holanda el primer modelo útil de riñón artificial, que permitió salvar vidas de enfermos con FRA. Posteriormente, su emigración a los Estados Unidos permitió el desarrollo e industrialización de esta técnica, que inicialmente parecía sólo un método de investigación. La hemodiálisis se utilizó desde 1945 a 1960 sólo para tratar los FRA; ese último año, se realizó la primera comunicación sobre la utilidad de este procedimiento terapéutico en pacientes con insuficiencia renal crónica y, algo más tarde, se introdujo el uso de la diálisis peritoneal.

En la hemodiálisis, deben considerarse los siguientes aspectos técnicos: dializador, flujo sanguíneo, líquido de diálisis, monitor y anticoagulación (tabla 11-4).

Tabla 11-4 Componentes de la hemodiálisis

- ◆ Monitor: bombas, seguridad, alarmas
- ◆ Dializador
- ◆ Flujo sanguíneo-abordaje vascular
- ◆ Líquido de diálisis
- ◆ Anticoagulación

Los **dializadores** han ido evolucionando a lo largo de los años, pero en la actualidad prácticamente sólo se utiliza un tipo: el dializador capilar. El dializador capilar está constituido por un mazo de capilares (unos 1.000) con una superficie de intercambio sangre/líquido de diálisis de 1,5 a 2,0 m² y un volumen de llenado o cebado inferior a 100 ml de sangre. Tienen por tanto una gran superficie con un pequeño volumen, lo cual facilita el intercambio entre las dos soluciones: sangre y líquido de diálisis. Los capilares están formados por membranas de diálisis que básicamente pueden agruparse en dos modalidades: los derivados de la celulosa o cuprofano, y las membranas sintéticas. El cuprofano tiene la ventaja de ser muy barato, pero tiene dos desventajas: a) activa la cadena del complemento y, por tanto, produce una reacción bioincompatible, y b) es poco permeable para moléculas con peso superior a 500 D. El gran inconveniente de las membranas sintéticas es su precio, y sus principales ventajas son su mayor biocompatibilidad y permeabilidad, tanto para las toxinas como para el agua plasmática. Por un extremo del dializador entra la sangre, que sale por el lado opuesto; por el extremo contrario al de la entrada de sangre, entra el líquido de diálisis, que sigue un trayecto inverso al de la sangre.

El **flujo sanguíneo** se obtiene de forma aguda mediante un catéter, generalmente de doble luz, colocado a través de un vaso proximal, que se lleva a una de las dos cavas. De esta forma se puede obtener un flujo sanguíneo de unos 300 ml/min. De forma crónica, se puede constituir una fistula arteriovenosa (p. ej., en la arteria radial) y esperar a que la vena correspondiente se arterialice, obteniéndose flujos sanguíneos semejantes pinchando en ella con agujas de suficiente diámetro interno.

El **líquido de diálisis** –al que hemos hecho referencia varias veces– es una solución acuosa de electrolitos y glucosa, de composición muy semejante a la de la sangre, si bien suele tener un nivel de potasio más bajo y de bicarbonato más alto que la sangre normal, para que elimine el potasio y corrija la acidosis de estos pacientes. El flujo de este líquido no es inferior a 500 ml/min y es fabricado instantáneamente por el monitor, que mezcla agua pura y concentrado de sales electrolíticas.

El **monitor** es una máquina compleja que, por un lado, contiene las bombas de sangre y líquido de diálisis que impulsan ambas soluciones; por otro lado, fabrica el líquido de diálisis y, muy fundamen-

almente, tiene una serie de dispositivos de seguridad y alarma que mantienen la temperatura, las presiones, la osmolaridad y los flujos en los límites prefijados.

Finalmente, es importante tener en consideración los sistemas de **anticoagulación**. La sangre del paciente, al pasar por el dializador y las vías del sistema, tiende a coagularse; en consecuencia, durante la sesión de diálisis debe arbitrarse algún sistema anticoagulante. El más habitual es la administración de heparina (una dosis más elevada al inicio y otra u otras a lo largo de la sesión). En algunos casos, en los cuales el paciente está sangrando o presenta riesgo de hemorragia, se pueden utilizar algunos procedimientos que no usan anticoagulantes o que los inactivan a la salida de la sangre del monitor. Hablaremos más adelante de estos procedimientos.

MODALIDADES DE HEMODIÁLISIS (tabla 11-5)

La forma habitual de **hemodiálisis** (HD) es la que acabamos de describir. La sesión dura unas 4 h y la depuración se consigue fundamentalmente mediante difusión de las toxinas desde la sangre al líquido de diálisis. En ella, se puede utilizar además la convección para eliminar una cierta cantidad de agua y sal del organismo (2 o 3 l). Si se utiliza un dializador con membrana biocompatible, de alto flujo, es necesaria la aplicación de una técnica algo más complicada, denominada **HD de alto flujo**.

Si la hemodiálisis se realiza sin líquido de diálisis y sólo utilizamos la convección, se puede extraer una cantidad mayor de agua extracelular. En situaciones de hiperhidratación peligrosa o de edema agudo de pulmón, se puede utilizar esta modalidad y extraer 4 o 6 l de agua en 3 o 4 h. Esta modalidad se llama **ultrafiltración**.

El concepto de ultrafiltración evolucionó a lo que hoy día se conoce como **hemofiltración** (HF). En esta sesión no se utiliza líquido de diálisis y se extraen (o ultrafiltran) unos 20 l de agua extracelular

con sus correspondientes toxinas (urea, potasio, ácidos, etc.) pero, simultáneamente a su extracción, hay que infundir igual cantidad de una solución salina semejante al plasma, tanto en sodio, como en *buffer*, calcio y glucosa.

Es posible realizar una técnica de hemodiálisis que combina las dos anteriores: la **hemodiafiltración** (HDF), que consiste en una HD de alto flujo con un alto volumen de ultrafiltración.

La necesidad de hiperalimentar a los pacientes con FRA y, por tanto, el inconveniente de tener que administrar volúmenes muy grandes de líquido intravenoso, llevaron a desarrollar técnicas de **HF continua**. En esta técnica, la depuración se realiza durante las 24 h del día y durante varios días seguidos. En ella se utiliza un flujo sanguíneo bajo y no se usa líquido de diálisis, pero se ultrafiltran unos 500-1.000 ml/h, es decir, unos 12-24 l/día, que sería el equivalente a unos 8-16 ml/min de filtrado glomerular. Al mismo tiempo, podemos conseguir espacio para infundir todo el líquido intravenoso que necesitamos para alimentar al paciente. Para conseguir mayores aclaramientos, es decir, mayor rendimiento, se puede realizar una **HDF continua**. A su vez, ambas técnicas se pueden realizar con dos modalidades de abordaje vascular: arteriovenoso (A-V) o venovenoso (V-V). En ambas modalidades, la sangre depurada se devuelve al organismo por una vena, habitualmente la cava, pero en la modalidad arteriovenosa la sangre se toma de una arteria y en la venovenosa la sangre procede de una vena, también con gran frecuencia la cava, de donde se extrae con un catéter de doble luz. Si se toma de una arteria, puede no ser necesaria la bomba que impulsa la sangre; si se toma de la vena, debe usarse forzosamente una bomba de sangre.

Diálisis peritoneal

En la diálisis peritoneal, el dializador es la cavidad abdominal; la membrana del dializador es el peritoneo; el flujo sanguíneo es el del peritoneo parietal y visceral, y el líquido de diálisis viene preparado por los laboratorios en bolsas estériles de 2 o 3 l. La diálisis peritoneal presenta varias modalidades pero en el FRA se utiliza la clásica, en la cual se introduce un catéter en la cavidad abdominal y los intercambios de bolsas se realizan cada 30 o 60 min, de tal forma que se pasan unos 96 o 48 l al día.

En la actualidad, la diálisis peritoneal se usa poco para tratar el FRA por dos razones: a) los pacientes

Tabla 11-5 Modalidades de hemodiálisis

- ◆ HD convencional o estándar
- ◆ HD de alto flujo
- ◆ Hemofiltración (HF)
- ◆ Hemodiafiltración (HDF)
- ◆ Técnicas continuas (A-V o V-V)
 - HF
 - HDF

© MASSON, S.A. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con FRA se encuentran habitualmente en unidades de cuidados intensivos con otros pacientes infectados y, por tanto, el riesgo de padecer una peritonitis bacteriana por contagio es muy alto, y *b*) la depuración obtenida en 24 h es semejante a la de 4 h de una HD y, por tanto, en la situación de catabolismo proteico de los pacientes con FRA, la depuración obtenida es insuficiente.

¿Cuándo? ¿Cuánto? ¿Qué técnica?

El tratamiento con diálisis debe ser precoz e instaurarse antes de que aparezcan signos clínicos de uremia. Si el paciente desarrolla pericarditis urémica, hemorragias digestivas, etc., su control será muy difícil y el paciente puede morir como consecuencia de una de estas complicaciones. Además, debemos considerar que el paciente con FRA padece otra enfermedad (como una gran cirugía o una sepsis), en general causante del fracaso renal y para que pueda vencer esta situación, necesita un medio interno lo más normal posible.

La frecuencia de la diálisis resulta más difícil de establecer, si bien podría quizás fijarse un mínimo. Sa-

bemos por el tratamiento del fracaso renal crónico (FRC) que los pacientes deben ser dializados tres veces por semana pero, si el paciente está en una situación muy catabólica, puede llegar a necesitar una sesión de diálisis todos los días.

En cuanto a la técnica que debe utilizarse, ya hemos señalado que la diálisis peritoneal, al menos en el medio hospitalario, no es aconsejable. Entre HD clásica y HF continua se podría establecer el siguiente criterio: en una situación catabólica, con necesidad de hiperalimentación e inestabilidad cardiovascular, sería mejor utilizar las técnicas continuas.

Bibliografía recomendada

- Hutchinson FN. Tratamiento de la insuficiencia renal aguda. En: Greenberg A, ed. Tratado de las enfermedades renales, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Lennon AM, Coleman PL, Brady HR. Management and outcome of acute renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive clinical nephrology. London: Mosby, 2000.
- Rodríguez Puyol D. Tratamiento del fracaso renal agudo. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana, 1998.

Riñón e hipertensión arterial

- Introducción y definiciones
- Regulación de la tensión arterial
- Clasificación de los distintos tipos de hipertensión arterial
 - Estadios
 - Formas clínicas
 - Etiología
- HTA esencial
 - Patogenia
 - Clínica
- HTA en las nefropatías
 - HTA en las nefropatías parenquimatosas
 - HTA en las nefropatías obstructivas
 - HTA en las nefropatías unilaterales
 - HTA vasculorrenal
 - Clínica
 - Patogenia
 - Diagnóstico
 - Tratamiento
- Nefroangioesclerosis
- HTA acelerada o maligna

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

La finalidad de la tensión arterial (TA) es hacer que la sangre llegue a los tejidos periféricos y provea a sus células del oxígeno y los nutrientes necesarios para la vida. La regulación de la TA es un proceso complejo que aglutina muchos órganos, sistemas y mecanismos, entre los cuales el riñón desempeña un papel primordial. Para poder comprender estos mecanismos debemos estudiarlos detenidamente, comenzando por una serie de definiciones:

Tensión arterial. Es la presión que la sangre arterial ejerce sobre las paredes de las arterias periféricas; es consecuencia de la contracción del ventrículo izquierdo contra la resistencia presentada por las arterias y arteriolas ($TA = F \times RP$).

Tensión arterial sistólica. Es la tensión de la sangre en las arterias periféricas que se desarrolla como consecuencia de la sístole ventricular o de la llegada del volumen de sangre empujada en cada sístole del ventrículo izquierdo.

Tensión arterial diastólica. Es la que se produce durante la diástole ventricular; es consecuencia del mantenimiento de las resistencias periféricas.

Tensión del pulso. Es la diferencia entre la tensión sistólica y la diastólica.

Flujo sanguíneo. Es el volumen de sangre que circula por el árbol arterial; es resultado de la contracción ventricular y las resistencias periféricas. Varía proporcionalmente a la tensión sistólica y es inversamente proporcional a las resistencias ($F = TA/RP$); en consecuencia, la presión o TA varía de forma directamente proporcional al flujo y a la resistencia ($TA = F \times RP$) pero, en este caso, el flujo equivale al gasto cardíaco ($F = GC$) (tabla 12-1).

Circuito arterial de alta presión. Es la parte del lecho vascular arterial que tiene las presiones que medimos y denominamos TA; contiene el 13 % del volumen sanguíneo.

Circuito venoso de baja presión. Se trata del lecho vascular venoso, cuya presión es mucho más

Tabla 12-1 Componentes de la tensión arterial

- ❖ Flujo sanguíneo
- ❖ Circuito arterial de alta presión: 13 %
- ❖ Circuito venoso de baja presión: 64 %
- ❖ Lecho capilar: 7 %
- ❖ Circulación pulmonar: 9 %
- ❖ Corazón: 7 %

baja que la arterial. Contiene el 64 % del volumen sanguíneo. Aunque el lecho venoso contiene la mayor parte del volumen sanguíneo y de él depende la «carga» del corazón, no parece tener un papel preponderante en la regulación de la TA.

Lecho capilar. Está situado entre los dos anteriores y su presión es intermedia entre la arterial y la venosa. Da cabida al 7 % del volumen sanguíneo.

El resto del volumen sanguíneo está repartido entre la **circulación pulmonar** (9 %) y el **corazón** (7 %).

REGULACIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL (tabla 12-2)

La TA se regula a través de mecanismos muy complejos. Si empezamos por la fórmula anterior ($TA = F \times RP$ o $TA = GC \times RP$) el primer aspecto que debemos analizar es el flujo o gasto cardíaco.

Gasto cardíaco. Es la consecuencia del volumen sistólico y el ritmo cardíaco (l/min). El *volumen sistólico* depende del volumen intravascular y de la contractilidad miocárdica. El *volumen intravascular* depende del riñón, que regula los volúmenes y composición de los espacios intra y extracelulares. La *contractilidad miocárdica* es la consecuencia de múltiples fac-

Tabla 12-2 Regulación de la tensión arterial

- ❖ Gasto cardíaco
 - Volumen sistólico
 - Volumen intravascular
 - Contractilidad miocárdica
- ❖ Resistencias periféricas
 - Barorreceptores
 - Aorta
 - Cardiopulmonares
 - Riñón
 - Quimioceptores
 - Sistema renina-angiotensina-aldosterona
 - Sustancias vasoactivas

tores, entre ellos el control simpático y parasimpático del ritmo cardíaco.

Resistencias periféricas. Éstas se regulan también mediante un sistema complejo de órdenes y contraórdenes, que se podrían resumir en los siguientes puntos: *a)* barorreceptores y quimioceptores; *b)* factores endoteliales y neurohormonales y *c)* concentraciones de metabolitos tisulares.

Si estudiamos con un poco más de detenimiento algunos de estos factores podemos destacar los siguientes aspectos:

Barorreceptores. Los barorreceptores detectan la distensión de las arterias y arteriolas que se produce como consecuencia del aumento de la TA. Se conocen los siguientes barorreceptores: *a)* de presión alta, en el arco aórtico y el seno carotídeo; *b)* de presión baja o cardiopulmonares, situados en la aurícula y el ventrículo, y *c)* en el riñón, en las arteriolas glomerulares aferentes. Cuando los barorreceptores del arco aórtico, el seno carotídeo y cardiopulmonares perciben un aumento en la distensión de la pared envían estímulos al sistema nervioso central, concretamente al *nucleus tractus solitarius* que, a través de estímulos eferentes simpáticos y parasimpáticos, produce una disminución del ritmo cardíaco y de las resistencias periféricas. Por el contrario, si disminuye la TA, por los mismos arcos aferentes y eferentes se consigue aumentar el ritmo cardíaco y las resistencias periféricas; además, a través de la inervación renal se disminuye el filtrado glomerular y se aumenta la secreción de renina, con la consiguiente retención de sodio y agua y aumento del volumen sanguíneo. Por otro lado, las arteriolas aferentes, actuando como barorreceptores, inducen en el aparato yuxtaglomerular la producción de renina, que tiene el mismo efecto sobre la retención de sodio y agua.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Como vimos en el capítulo 1, en el aparato yuxtaglomerular confluyen las arteriolas aferentes, las arteriolas eferentes y la mácula densa o parte final del asa de Henle. Ese aparato yuxtaglomerular es informado de las modificaciones de la tensión y del volumen sanguíneo por dos mecanismos: la alteración en la distensión de la arteriola aferente (barorreceptores) y la concentración de cloruro sódico en la orina del tubo distal, mácula densa (quimioceptor). Los dos meca-

nismos modifican la producción de renina, que actúa sobre el angiotensinógeno dando lugar a la angiotensina I, la cual pasa a angiotensina II por acción de la enzima de conversión de la angiotensina. La angiotensina II ejerce dos acciones: por un lado, y de forma inmediata, produce vasoconstricción periférica, elevando la TA; por otro lado, estimula la corteza suprarrenal para producir aldosterona, que reabsorbe sodio en el túbulo renal. Esta reabsorción del sodio va seguida de la reabsorción del agua, y la consecuencia de todo ello es el aumento del volumen sanguíneo y de la TA.

Sustancias vasoactivas (tabla 12-3). El aumento de las resistencias periféricas se realiza finalmente a través de una serie de sustancias vasoactivas, que de forma breve se podrían resumir en:

Catecolaminas. Actúan sobre los receptores adrenérgicos (α_1 , α_2 , β_1 , β_2) produciendo vasoconstricción y aumento de las resistencias periféricas; para ello dan lugar a la fosforilación de las proteínas y provocan un aumento del calcio intracelular. Estas sustancias son la norepinefrina, la epinefrina y la dopamina.

Sistema renina-angiotensina. La angiotensina II actúa sobre sus receptores AT_1 , AT_2 y AT_4 provocando una vasoconstricción mediante los mismos mecanismos que las catecolaminas.

Derivados del ácido araquidónico. Al contrario de lo que ocurre con los dos grupos anteriores, estas sustancias producen vasodilatación y disminución de las resistencias periféricas. Entre ellos deben destacarse las prostaglandinas (prostaglandina E, prostaciclina, tromboxano), los leucotrienos y los hidroxieicosatetraenoatos.

Factores derivados del endotelio. Pueden ser vasodilatadores muy potentes, como el óxido nítrico, o vasoconstrictores, como las endotelinas (ET-1, ET-2 y ET-3).

Sistema calicreína-cinina. Son vasodilatadores. Bradicininas.

Péptidos natriuréticos. Se producen en distintos órganos; el más conocido es el atrial, pero también el cerebral. Su efecto es vasodilatador; inhiben otras sustancias vasoconstrictoras, como la angiotensina o las endotelinas. Además son natriuréticos.

Existen además otras sustancias que pueden actuar sobre la contractilidad de los vasos; por ejemplo, los corticoides, la vasopresina, la acetilcolina y la adenosina, entre otros.

Autorregulación y remodelado vascular. Gran parte de las sustancias vasoactivas que acabamos de describir se producen y actúan localmente. Cuando un tejido recibe poco o demasiado flujo, la isquemia o el hiperflujo tisular desencadenan la producción de sustancias vasodilatadoras o vasoconstrictoras, para de esta forma corregir el defecto: en esto consiste precisamente la autorregulación. En el capítulo 1 se habló ya de la autorregulación de la circulación renal. Pero la autorregulación produce un remodelado de las estructuras tisulares vasculares; las fibras musculares lisas y los fibroblastos de la capa media aumentan en número y volumen, de tal forma que disminuye el diámetro interno del vaso, lo cual aumenta las resistencias periféricas y hace que el vaso sea hiperreactivo frente a los estímulos vasoconstrictores.

CLASIFICACIÓN DE LOS DISTINTOS TIPOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Antes de analizar las distintas clasificaciones de la hipertensión arterial (HTA), debemos definir este síndrome. La HTA se define exclusivamente por una elevación anormal y mantenida de la TA, pero, ¿cuál es el valor normal de la TA? Si se analiza la distribución de las cifras diastólicas en una población suficientemente grande, se observa una distribución normal, algo sesgada hacia las cifras más bajas, cuya mediana, o cifra que aparece con mayor frecuencia, oscila entre los 80-85 mm Hg. Por tanto, no existe una población normotensa y otra hipertensa, sino un continuo que pasa sin escalones de lo normal a lo que se considera anormal. Según el Comité Nacional Conjunto de los Estados Unidos (Joint National Committee, JNC), se pueden considerar normotensas las personas con TA inferiores a 140/90 e hipertensas las que presentan una cifra igual o mayor.

Tabla 12-3 Sustancias vasoactivas

- ◆ Catecolaminas
- ◆ Angiotensina
- ◆ Ácido araquidónico
- ◆ Óxido nítrico
- ◆ Endotelinas
- ◆ Calicreínas
- ◆ Péptidos natriuréticos

Tabla 12-4 Estadios de la hipertensión arterial

- ◆ Leve: 140-159/90-99
- ◆ Moderada: 160-179/100-109
- ◆ Grave: 180-209/110-119
- ◆ Muy grave: \geq 210/120

Estadios

Dentro de la hipertensión arterial se podrían considerar tres o cuatro estadios: leve (140-159/90-99), moderado (160-179/100-109), grave (180-209/110-119) y muy grave (\geq 210/120) (tabla 12-4).

Formas clínicas (tabla 12-5)

HTA límite o lábil. En algunas personas sólo se encuentran cifras elevadas de TA en unas determinaciones, mientras que en otras muchas son normotensos. En general, las cifras elevadas coinciden con épocas o momentos de estrés; esta forma de HTA sería sólo una manera exagerada de responder a éste; no obstante, un 15 % de estas personas terminan por ser hipertensas y muchas de ellas tienen tendencia a la obesidad, a un gasto cardíaco elevado y a las dislipemias. Para algunos autores, el término *lábil* no es correcto.

HTA de «bata blanca». Consiste en la presencia de valores elevados de TA cuando ésta es tomada por un médico y de valores normales o casi normales cuando es tomada por una persona «no médico» y en un ámbito más normal, como el domicilio. Esto se observa con claridad en los registros continuos de TA durante 24 h. El pronóstico de esta HTA sigue sin aclararse; estos pacientes deben ser evaluados muy cuidadosamente y seguidos de forma regular.

HTA persistente o mantenida. Es la que presenta el paciente con HTA sostenida, pero sin repercusión orgánica.

Tabla 12-5 Formas de hipertensión arterial

- ◆ Límite o lábil
- ◆ «Bata blanca»
- ◆ Persistente o mantenida
- ◆ Sistólica aislada
- ◆ Acelerada y/o maligna

HTA sistólica aislada. Es la que presentan personas con una TA diastólica normal (inferior a 90) y una TA sistólica elevada (en general se acepta que por encima de 160 si bien, para algunos autores, está por encima de 140). Tampoco se conoce bien su significado pronóstico pero, en el estudio Framingham, se observa que estas personas tienen un mayor riesgo de sufrir problemas cardíacos y accidentes cerebrales. En dos estudios especialmente diseñados para observar el efecto del tratamiento en estos pacientes, se demostró que en el grupo tratado disminuían los accidentes cerebrovasculares agudos y la cardiopatía isquémica.

HTA acelerada y/o maligna. Una HTA acelerada es aquella con cifras elevadas (diastólicas superiores a 119) y retinopatía de grado III con hemorragias y exudados. Algunos autores diferencian entre acelerada y maligna; en esta última la retinopatía sería de grado IV, con edema de la papila. Realmente el pronóstico, la situación y el tratamiento son muy semejantes y, por tanto, no es necesario establecer grandes diferencias entre ambas formas clínicas.

Etiología

Existen dos grandes grupos de HTA (tabla 12-6): las de etiología desconocida o *esenciales*, que son más del 80 % de todas las HTA, y las de *causa conocida*, que suponen el 20 % restante. Dentro de estas últimas y por orden de frecuencia encontramos los tipos siguientes: a) renales, divididas en paren-

Tabla 12-6 Etiología de la hipertensión arterial

- ◆ Esencial o de causa desconocida
- ◆ Secundaria
 - Renal
 - Parenquimatosa
 - Vasculorrenal
 - Unilateral
 - Reninoma
 - Endocrina
 - Corteza suprarrenal
 - Hiperaldosteronismo primario
 - Síndrome de Cushing
 - Hiperplasia
 - Médula
 - Feocromocitoma
 - Coartación de la aorta
 - Yatrogénicas
 - Causas diversas

quimatosas, vasculorrenales, unilaterales y reninomas; *b*) endocrinas, que pueden ser por alteración de la corteza suprarrenal (como en el hiperaldosteronismo, el síndrome de Cushing o las hiperplasias congénitas) o de la médula (como en el feocromocitoma); *c*) por coartación de la aorta; *d*) medicamentosas, por administración, por ejemplo, de anticonceptivos o esteroides suprarrenales, y *e*) de causas diversas, como saturnismo, porfiria, policitemia, carcinoide, alcoholismo, hipercalcemia, etc.

HTA ESENCIAL

Es aquella HTA en la cual no se encuentra una causa concreta responsable; es seguro que dentro de este síndrome se incluyen distintas patogenias.

Patogenia

En los múltiples estudios realizados en estos pacientes, se han encontrado todo tipo de alteraciones, algunas de las cuales resultan incluso contradictorias. Por tanto, en la actualidad, no existe una patogenia totalmente demostrada. En los pacientes con HTA límite, es decir que están iniciando una HTA esencial, se encuentra un gasto cardíaco aumentado y unas resistencias periféricas normales; en cambio, en los pacientes con HTA esencial persistente, se encuentran los datos opuestos: gasto cardíaco normal y resistencias periféricas aumentadas. Esto hace pensar que, inicialmente, la HTA esencial es un trastorno del SNC o del sistema nervioso simpático, lo cual incluiría los baroreceptores. Así, estos últimos producirían en un principio un gasto cardíaco elevado, lo cual crearía un flujo sanguíneo tisular también elevado que, por autorregulación, aumentaría las resistencias periféricas para restablecer un flujo tisular normal. Este mecanismo de autorregulación conduce al remodelado arteriolar, con aumento del grosor de la pared vascular y disminución de su luz. Este proceso tiene lugar sobre todo en el riñón, concretamente en las arteriolas aferentes, lo que determina que la imagen histológica de la arterioesclerosis de la aferente sea casi constante en la HTA esencial. La disminución de la luz arteriolar de la aferente produce dos efectos: *a*) estimulación del sistema renina-angiotensina, con un exceso de angiotensina II, que a su vez aumenta las resistencias vasculares generales y también la reabsorción de sodio y agua por el riñón, y *b*) aparición de isquemia y daño glomerular y tubulointersticial, que dificultaría un balance glomerulotubular adecuado.

La secuencia de los procesos (mitad hipotéticos, mitad demostrados) que hemos enumerado explica dos tipos de hallazgos: los de los estudios de gasto cardíaco y resistencias periféricas en la HTA esencial límite y establecida, y los de los estudios llevados a cabo en ratas sal-sensibles y sal-resistentes, así como en pacientes con nefroangioesclerosis. En este último caso, la HTA esencial ha conducido al fracaso renal, y los pacientes normalizan su TA cuando reciben un trasplante renal de una persona normotensa.

Clínica

La HTA es una de las alteraciones más frecuentes en el mundo occidental. Se considera que una prevalencia de TA superior a 140/90, después de los 18 años, es del 20-25 %. Sin embargo, esta prevalencia varía según las comunidades en las cuales se haya estudiado; así, por ejemplo, es muchísimo menor (casi inexistente) entre los indios yanomamos del Amazonas o entre los esquimales de Alaska; por el contrario, es mayor entre los afroamericanos. La razón de estas diferencias no parece hallarse en factores genéticos o hereditarios sino ambientales, ya que la dieta de los esquimales y yanomamos contiene muy poco sodio, y los afroamericanos suelen tener un nivel económico y cultural menor, lo cual es un factor que favorece la aparición de HTA.

La herencia parece ser también un factor importante, ya que la probabilidad de padecer HTA es mayor si los padres o hermanos son hipertensos, especialmente si el hermano hipertenso es gemelo. Este fenómeno se denomina *agrupación familiar*, pero los genes causantes todavía no se han localizado. La personalidad del hipertenso también es importante, observándose mayor incidencia de ansiedad, depresión, conflictos de personalidad, suspicacia y agresividad.

La HTA es una enfermedad muy poco sintomática; en la mayoría de los pacientes, la TA elevada se descubre por casualidad, en reconocimientos rutinarios o al presentar el paciente síntomas de la enfermedad causal de la HTA o síntomas producidos por complicaciones orgánicas de la HTA, como fallo del ventrículo izquierdo. Los síntomas propios de la HTA son muy inespecíficos: cefalea, mareos, nicturia y visión de moscas volantes. La cefalea, cuando aparece, suele ser occipital y producirse a primeras horas de la mañana, pudiendo incluso llegar a despertar al paciente; no suele aparecer hasta que la TA diastólica es superior a 105. La nicturia aparece in-

cluso sin insuficiencia renal y sin disminución de la capacidad de concentración urinaria; puede deberse a una ligera retención de agua y sal durante el día, que se elimina con el decúbito. Los escotomas en forma de moscas pueden ser secundarios a la retinopatía hipertensiva.

La HTA con afectación visceral se manifiesta fundamentalmente en el corazón, los riñones y el cerebro. En el corazón, provoca hipertrofia del ventrículo izquierdo y, secundariamente, insuficiencia ventricular, con riesgo de edema agudo de pulmón; a su vez, la hipertrofia, unida o no la arterioesclerosis, produce ángor e infarto de miocardio. En el riñón, provoca nefroangioesclerosis o esclerosis renal, glomerular e intersticial, secundaria a la isquemia por arterioesclerosis. Finalmente, en el cerebro puede causar hemorragias, trombosis e infartos lacunares. En la aorta puede asociarse con aneurismas y disección aórtica.

Exploración física. Partiendo de la patogenia y la clínica que hemos descrito en los pacientes con HTA se deben de practicar siempre las siguientes exploraciones: auscultación de las bases pulmonares para descartar insuficiencia del ventrículo izquierdo; auscultación de soplos abdominales para descartar HT vasculorrenal; palpación de los pulsos pedios, ya que su ausencia, incluso en los adultos, nos sugerirá la coartación de aorta, y exploración del fondo del ojo.

En la exploración de fondo de ojo, los hallazgos pueden clasificarse de acuerdo con el esquema de Keith-Wagener:

Grado 0 o normal: sin ninguna anomalía.

Grado I: con disminución del calibre arterial y, en los cruces arteria-vena, una depresión leve de las venas.

Grado II: arterias con brillo de hilo de cobre, calibre todavía más disminuido y franca depresión venosa (signo de Gunn).

Grado III: arterias de hilo de plata, aplastamiento venoso, exudados algodonosos y hemorrágicos.

Grado IV: los del grado III más edema de papila (tabla 12-7).

Exploraciones analíticas. Como en todo paciente, debe practicarse un hemograma y un análisis elemental de orina. Sin embargo, algo actualmente en discusión es si, al igual que en los pacientes diabéticos, debemos buscar periódicamente la existencia

Tabla 12-7 Clasificación de Keith-Wagener

- ◆ Grado 0: Normal
- ◆ Grado I: Disminución de calibre, cruces
- ◆ Grado II: Brillo de cobre, signos de Gunn
- ◆ Grado III: Brillo de plata, Gunn intenso, exudados
- ◆ Grado IV: Grado III + edema de papila

de microalbúmina en la orina, puesto que su aparición tendría la misma significación: el comienzo de la repercusión renal (concretamente glomerular) de la HTA y la necesidad de extremar los cuidados. En la bioquímica sanguínea debemos buscar un parámetro que también nos indique una posible afectación renal, para lo que habitualmente se realiza una determinación de la creatinina. Además, debemos conocer los niveles de glucosa, ácido úrico y lípidos, ya que con frecuencia la HTA está asociada a alteraciones de estos elementos.

Exploraciones instrumentales. Con estas pruebas se intenta fundamentalmente conocer el estado del corazón. Las más elementales son la radiografía de tórax y el electrocardiograma; con ellas podemos ver la hipertrofia del ventrículo izquierdo, si hay cierto grado de isquemia miocárdica y las alteraciones del ritmo si las hubiera. Pero la exploración más valiosa es el ecocardiograma aunque, por razones económicas, en nuestro país todavía no es una exploración rutinaria en los pacientes hipertensos.

HTA EN LAS NEFROPATÍAS

Al estudiar brevemente la HTA en las nefropatías, debemos distinguir entre los siguientes grupos: a) nefropatías parenquimatosas, b) nefropatías obstructivas, c) nefropatías unilaterales y d) HTA vasculorrenal.

HTA en las nefropatías parenquimatosas

Las nefropatías parenquimatosas son enfermedades renales que afectan al parénquima renal de forma bilateral. Tanto en las formas agudas como en las crónicas, la HTA es mucho más frecuente y grave en las nefropatías glomerulares, sean primarias o secundarias a otra enfermedad, que en las nefropatías tubulointersticiales. Tal como hemos visto al comienzo de este capítulo, el riñón es un órgano clave en la patogenia de la HTA y está implicado en su aparición mediante distintos mecanismos.

Igual que en la HTA esencial, algunos estudios han demostrado que, al inicio de la nefropatía, es decir, cuando todavía no hay reducción del filtrado glomerular, estos pacientes presentan un gasto cardíaco aumentado y unas resistencias periféricas (RP) normales. Esta situación se debería a un aumento de la reabsorción de sodio y de agua en el riñón y a un estímulo del SNC por los sistemas renales locales (sistema renina-angiotensina y otros), que producirían aumento del gasto; más adelante, y tal como sucede en la HTA esencial, el gasto cardíaco se normaliza y aparece un aumento de las resistencias periféricas como consecuencia de la autorregulación y la remodelación vascular. En estas relaciones están implicados muchos factores, como la disminución de las prostaglandinas o caliceínas, la disminución del óxido nítrico o el aumento de las endotelinas.

En el fracaso renal crónico, esté o no el paciente recibiendo tratamiento con diálisis, el factor volumen y aumento secundario del gasto cardíaco vuelve a ser muy importante. Por otra parte, un dato todavía no explicado es el distinto comportamiento de la TA a lo largo del día. Así, comparando pacientes renales y esenciales, se observa que, en estos últimos, la TA baja durante la noche, cosa que no ocurre en los pacientes renales; no se sabe el porqué de este hecho, pero seguramente explica la mayor tendencia a sufrir problemas cardíacos de los hipertensos renales.

HTA en las nefropatías obstructivas

En la obstrucción aguda, es decir, en la hidronefrosis de aparición rápida, uni o bilateral, suele aparecer HTA, que desaparece con la corrección de la obstrucción. En las obstrucciones crónicas con dilatación de la vía, se suele observar HTA pero, dado que la presentación de HTA en la población adulta llega al 25 %, es difícil decir si se trata de una coincidencia o de una relación causa-efecto. Esta decisión tiene importancia si se plantea la nefrectomía unilateral para corregir la HTA, ya que podemos no resolver el problema y, en cambio, haber disminuido gravemente la cantidad de parénquima renal funcionante.

HTA en las nefropatías unilaterales

En este apartado, se abordan fundamentalmente las alteraciones unilaterales congénitas, como el reflujo vesicorrenal, la hipoplasia renal segmentaria o algunos riñones pequeños. En todos estos casos,

y si se plantea la realización de una nefrectomía, se deben considerar dos cuestiones: a) ¿la lesión es realmente unilateral? y b) ¿es una coincidencia la aparición conjunta de la HTA y la nefropatía? En todos los casos es mejor intentar un tratamiento médico y sólo nos plantearemos la cirugía si éste fracasa o si el paciente es un adolescente, en cuyo caso le será casi imposible seguir correctamente un tratamiento durante toda su vida.

HTA vasculorrenal

La HTA vasculorrenal (HTVR) es producida por una estenosis de la luz de la arteria o arterias renales. Es muy difícil conocer la incidencia de esta enfermedad, ya que llegar a su diagnóstico depende de una serie de pasos, que son distintos según las diversas tendencias y que han ido variando con el tiempo. Se trata sin duda de la hipertensión secundaria más frecuente de causa tratable quirúrgicamente.

CLÍNICA

La HTVR no tiene unos datos clínicos netos que la diferencien del resto de las HTA, pero sí algunas características que nos pueden llevar a pensar en ella. La HTVR se presenta fundamentalmente en dos situaciones: la aterosclerosis de los grandes vasos y la fibrodisplasia arterial. Estos procesos suelen aparecer en dos poblaciones muy distintas: la aterosclerosis es más frecuente en los varones por encima de los 50 años de edad, mientras que la displasia fibromuscular se presenta especialmente en mujeres de menos de 25 años. La HTVR responde mal a los tratamientos médicos convencionales y puede ir acompañada de disminución, en general progresiva, de la función renal y, no infrecuentemente, de edema agudo de pulmón. Tampoco se debe olvidar que la HTVR se puede sobreañadir a una HTA esencial; esto se debe sospechar en todo varón de más de 50 años con HTA esencial, que comienza a presentar signos de HTA maligna, o bien en casos de HTA en los que se observa soplo abdominal. En la analítica, además de la elevación de la urea o de la creatinina, con disminución del aclaramiento de creatinina, la hipopotasemia puede ser un dato orientativo.

La HTVR también puede ser consecuencia de un aneurisma de la arteria renal, embolia de la arteria renal, fístula arteriovenosa traumática, compresión de la arteria por tumores renales o suprarrenales, y vasculitis (poliarteritis nudosa y enfermedad de

Takayasu). No se debe olvidar que la coartación de la aorta produce HTA por el mismo mecanismo que la HTVR.

PATOGENIA

La base inicial de toda HTVR es el estímulo del sistema renina-angiotensina-aldosterona producido por la disminución del flujo sanguíneo renal como consecuencia de la estenosis de la arteria renal. El aumento de la angiotensina II produce vasoconstricción y aumento de las resistencias vasculares periféricas, mientras que la elevación de la aldosterona estimula la reabsorción de sodio y agua, lo cual conduce a hipervolemia y aumento del gasto cardíaco. No obstante, pasado este período inicial, la evolución es distinta según la topografía de la estenosis arterial. La estenosis puede ser unilateral, si se halla en sólo una de las arterias renales, o bilateral, si afecta ambas arterias renales. En la lesión unilateral, la hipervolemia suprime la secreción de renina en el riñón sano (no afectado por estenosis arterial) y, al mismo tiempo, mantiene una diuresis elevada, intentando contrarrestar el aumento de reabsorción por el riñón enfermo. En la lesión bilateral se produce hipervolemia, que incide sobre ambos riñones, inhibiendo o normalizando la producción de renina en ambos.

DIAGNÓSTICO

Esta entidad se debe sospechar en: *a)* toda HTA grave resistente a los tratamientos convencionales, *b)* personas de menos de 30 años de edad, *c)* HTA esencial que se maligniza, *d)* HTA esencial que comienza a perder función renal, y *e)* soplo abdominal (tabla 12-8). Con estos datos debemos valorar la función renal y la posible hipopotasemia y decidirnos por pruebas complementarias más complejas. Dos posibles pruebas complementarias sencillas e inocuas son: *a)* la ecografía Doppler, en la cual debemos buscar la asimetría en el tamaño de los riño-

nes y la disminución del flujo de la arteria renal, y *b)* el renograma isotópico con administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), en la cual, al inhibir la producción de angiotensina, disminuimos el filtrado glomerular; ello permitirá, comparando el renograma y la gammagrafía isotópica de ambos riñones, poner de manifiesto la asimetría y/o el descenso del filtrado en uno o ambos riñones. En ambas exploraciones se producen falsos positivos y negativos; por esta razón, algunos autores prefieren continuar con la urografía intravenosa poniendo especial cuidado en los primeros minutos de la exploración, en los cuales se puede observar: asimetría del tamaño renal, retraso de la eliminación del contraste por el riñón estenosado, contraste más concentrado por dicho riñón, vía superior (cálices y pelvis) más pequeña y muescas ureterales. Con estos datos, debemos decidirnos por una exploración más agresiva, de entre las cuales sin duda el patrón oro es la arteriografía aortorenal que es, no obstante, la más traumática, la que utiliza más contraste y la que presenta un mayor riesgo de nefrotoxicidad. La segunda exploración más fiable sería la angiorresonancia magnética o la TC helicoidal, mientras que en la actualidad casi no se usa el DIVAS o «angiografía intravenosa con sustracción digital», por tratarse de un método complejo, subjetivo y que utiliza demasiado contraste.

Una vez realizado el diagnóstico de estenosis de la arteria renal, deberíamos intentar saber si la HTA se va a controlar al corregir la estenosis, es decir, cuál es la funcionalidad de la estenosis. Para ello se han buscado distintos procedimientos: *a)* determinación de renina en sangre periférica (inútil si la lesión es bilateral); *b)* determinación de reninas en ambas venas renales y en la cava inferior por debajo de las renales (más valorable pero con fallos); *c)* test de los IECA con el renograma isotópico, y *d)* respuesta al tratamiento con IECA más diuréticos. Ninguna de estas exploraciones proporciona una garantía absoluta. Además, en la actualidad no sólo se busca el control de la TA, sino que también se valora mucho la preservación de la función renal y el hecho de evitar la progresión a fracaso renal crónico.

TRATAMIENTO

El tratamiento puede ser médico o invasivo, bien quirúrgico, bien por angioplastia transluminal (APT). El tratamiento médico podría tener dos indica-

Tabla 12-8 Sospecha clínica de hipertensión vasculorrenal

- ◆ HTA grave, resistente a tratamientos
- ◆ Edad < 30 años
- ◆ HTA que se maligniza
- ◆ HTA que disminuye la función renal
- ◆ Soplo abdominal

ciones: los pacientes con riesgo quirúrgico elevado por arterioesclerosis en el área de la carótida o las coronarias, y los pacientes que responden muy bien a los medicamentos antihipertensivos. El riesgo de algunos medicamentos, fundamentalmente de los IECA, es la aparición de insuficiencia renal, a veces con fracaso renal agudo irreversible. El tratamiento quirúrgico está siendo desplazado por la angioplastia, y especialmente gracias a la utilización simultánea de *stents*, ya que se están obteniendo resultados muy buenos y duraderos con ellos. Su riesgo es la trombosis arterial o el desprendimiento de trombos, así como el cuadro de ateroembolismo.

NEFROANGIOESCLEROSIS

Las enfermedades renales producen con gran frecuencia HTA, pero también puede ocurrir lo contrario, es decir, que la HTA por sí misma cause afectación renal, llegando incluso a producir fracaso renal crónico o, más raramente, fracaso renal agudo. El fracaso renal crónico causado por la HTA se denomina *nefroangioesclerosis* o esclerosis del riñón producida por los vasos.

En este punto, convendría definir y distinguir entre tres términos:

1. *Ateroesclerosis*. Es la lesión arterial, en general de vasos relativamente grandes, causada por el depósito de lípidos, en forma de placas, debajo de la íntima, que desintegra las fibras elásticas. Reduce la luz arterial y puede causar HTA por isquemia e insuficiencia renal.
2. *Arterioesclerosis*. Esta lesión se observa sobre todo en las arteriolas aferentes glomerulares y consiste en el engrosamiento de la pared de la arteriola por el depósito de una sustancia hialina en la media. Como también disminuye la luz del vaso, puede producir isquemia e HTA pero, en general, suele ser la consecuencia de la HTA esencial y es la lesión que puede llevar a la nefroangioesclerosis.
3. *Arteriolonecrosis* o *arteriolitis necrosante*. Es una necrosis fibrinoide de la pared de las arteriolas y arterias de pequeño calibre, que aparece en la HTA maligna. Además, se suele observar hemorragia en las arteriolas, es decir, presencia de hematíes en la pared del vaso, y proliferación de la íntima dando una imagen llamada en «piel de cebolla».

Por tanto, la nefroangioesclerosis es la esclerosis renal secundaria a HTA; en general, suele ser secundaria a la HTA esencial, aunque también se puede ver en algunas HTA secundarias, como la HTA por hiperaldosteronismo primario. La frecuencia de insuficiencia o fracaso renal crónico secundario a la HTA esencial es muy difícil de establecer; se trata sin duda de un diagnóstico que está creciendo en todos los países y que, en Estados Unidos, se observa en hasta casi un 25 % de los pacientes en tratamiento con diálisis. Sin embargo, es difícil trasladar estas cifras a Europa, ya que en la población afroamericana la HTA —especialmente la HTA complicada— es muy frecuente, al igual que la obesidad y la ateroesclerosis.

El cuadro clínico de la nefroangioesclerosis es el de una HTA esencial difícil de controlar, en la cual aparece hematuria microscópica, algo de proteinuria pero sin síndrome nefrótico, e insuficiencia renal. En general, la aparición de anemia secundaria a la insuficiencia renal crónica es menos importante o más tardía que en la insuficiencia renal crónica originada por otras causas.

HTA ACELERADA O MALIGNA

Esta forma de HTA puede aparecer en las HTA esenciales graves y mal controladas, y en HTA secundarias a otras causas, entre las cuales quizás las más frecuentes son la glomerulonefritis por IgA y la esclerosis sistémica o esclerodermia. Se trata de una HTA caracterizada por cifras sistólicas y diastólicas elevadas (mínimas superiores a 120), difícil de controlar médicamente, y que provoca afectación cerebral; encefalopatía hipertensiva, con cefaleas, visión borrosa y disminución de consciencia; afectación miocárdica, con crisis de fallo del ventrículo izquierdo, disnea e incluso edema agudo de pulmón, y afectación renal, con hematuria microscópica, edemas e insuficiencia renal. En la exploración física, se debe valorar cuidadosamente el fondo de ojo que siempre debe ser, al menos, de grado III o IV; si es de grado III, se dice que es una HTA acelerada; si es de grado IV, es una HTA maligna o crisis hipertensiva, que necesita tratamiento urgente y agresivo. En los análisis se objetiva la insuficiencia renal, que puede ser muy grave, la hematuria y la proteinuria, que, en ocasiones, es de rango nefrótico. También se suele encontrar anemia hemolítica. El diagnóstico diferencial entre nefroangioesclerosis e HTA acelerada se realiza mediante

biopsia renal y se basa en los hallazgos localizados en las arterias y arteriolas, pero también en los glomérulos. Así, estos últimos aparecen simplemente esclerosados en la nefroangioesclerosis, mientras

que en la HTA acelerada presentan lesiones mucho más abigarradas, observándose necrosis fibrinoide del ovillo capilar e incluso proliferación extracapilar con formación de semilunas.

Bibliografía recomendada

Black RM. Essential hypertension. En: Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little, Brown Co, 1996.

Campo C, Ruilope LM. Causas de hipertensión y bases fisiopatológicas. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.

Galla JH, Luke RG. Hypertension in renal parenchymal disease. En: Brenner & Rector, eds. *The kidney*, 5.ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co, vol.2, 1996.

Jonhson RJ, Kurokawa K, Bakris GL. Pathogenesis and clinical course of essential hypertension. En: Johnson RJ, Feehally J,

eds. *Comprehensive clinical nephrology*. London: Mosby, 2000.

Lahera V, Díez J. Papel del riñón en la homeostasis de la presión arterial. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.

Lawton WJ, DiBona GF. Normal blood pressure control and the evaluation of hypertension. En: Johnson RJ, Feehally J, ed. *Comprehensive clinical nephrology*. Mosby: London, 2000.

Textor SC. Patogenia de la hipertensión. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.

Tratamiento de la hipertensión arterial

- Introducción
- Tratamiento no farmacológico
- Fármacos antihipertensivos
- Administración de fármacos antihipertensivos
- Monoterapia y combinaciones
- Situaciones especiales
 - Ancianos
 - Cardiópatas
 - Pacientes renales
 - Diabéticos
 - Varios
- Hipertensión maligna y urgencia hipertensiva

INTRODUCCIÓN

Importancia del tratamiento. La hipertensión arterial (HTA) es responsable de alteraciones graves en órganos vitales, como los riñones, el corazón y el cerebro; por otro lado, una serie de estudios prospectivos y randomizados han demostrado los siguientes hechos: *a)* la HTA no controlada progresa a grados más elevados y graves; *b)* la HTA no controlada produce importantes lesiones en riñón, corazón y cerebro, y *c)* el control de la HTA evita o retrasa muy significativamente el desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC) en las enfermedades renales y en la nefropatía diabética. Por consiguiente, es necesario el control de la TA en los hipertensos.

Prevención. La demostración de los puntos anteriores y el hecho de que en algunas regiones de la Tierra existan poblaciones sin HTA (como sucede en el caso de los esquimales o los indios yanomamos), ha llevado a pensar en medidas preventivas, si bien hasta la actualidad esta idea no ha prosperado por dos razones básicas: *a)* la prevención estaría basada en cambios drásticos en los hábitos de vida y alimentación, casi imposibles de implantar, y *b)* en relación con la propensión a desarrollar HTA, parece

que todas las poblaciones se dividen en dos subgrupos: *a)* personas proclives a desarrollar HTA, en las cuales sería útil implantar estas medidas, y *b)* personas resistentes a desarrollar HTA, en las cuales sería inútil la adopción de estas precauciones. Actualmente, no se es capaz de definir e identificar estas dos poblaciones. Por esta razón, es muy importante el control de la HTA y resulta especialmente necesario realizarlo lo más precoz y adecuadamente posible; no obstante, no se recomienda una prevención general.

Objetivos. Cada vez está más claro que el objetivo es la normalización de las cifras de TA, tanto sistólicas como diastólicas. Según distintos autores, se consideran normales cifras inferiores o iguales a 140/90, o bien inferiores o iguales a 139/89. Quizás la normalidad habría que distinguirla según grupos de pacientes, de tal modo que los pacientes con nefropatías glomerulares (especialmente nefropatía diabética y cardiopatía) deberían incluirse en el segundo grupo, o incluso en otro de cifras menores. Otro objetivo es llegar al control, pero de una manera progresiva; muchos de los antihipertensivos utilizados hoy en día tardan varias semanas, de hecho casi dos meses, en controlar adecuadamente la TA; si forzamos las dosis podemos obtener efectos se-

cundarios indeseables, como hipotensión ortostática, o empeoramiento o aparición de insuficiencia renal. Otro objetivo es el control persistente e indefinido de la TA; para ello, debe explicarse al paciente que deberá tomar la medicación de manera indefinida, ya que no se trata de una medicación que cure para siempre, sino que sólo hace efecto mientras se está tomándola; por esta razón, si obtiene un buen control de las cifras y abandona la medicación, recaerá de nuevo. El paciente debe comprender que, si necesita tomar la medicación de manera indefinida, no es por error de su médico o insuficiencia de sus medicinas, sino porque está en la naturaleza de su enfermedad. Finalmente, el paciente y el médico deben comprender que son imprescindibles los controles clínicos y analíticos periódicos.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

(tabla 13-1)

Pérdida de peso. La obesidad, especialmente de la parte superior del cuerpo (obesidad tipo «manzana»), suele ir acompañada de HTA y alteraciones cardiovasculares. En los hipertensos con este tipo de obesidad o con sobrepeso, una pérdida de 4 o 5 kg suele acompañarse de disminución de las cifras tensionales.

Ejercicio físico. El sedentarismo también se acompaña de tendencia a la HTA y a la aparición de trastornos cardíacos. Por el contrario, los hábitos deportivos tienden a disminuir la presencia de HTA. Como obesidad y sedentarismo suelen acompañarse, es posible que no se pueda deducir cuál de estos factores es el responsable de la HTA. Durante el ejercicio se puede producir una elevación de la TA; por esta razón, se debe recomendar el ejercicio

moderado y el incremento paulatino de su intensidad y duración.

Dieta. *Cloruro sódico.* Como se dijo antes, los hábitos alimentarios parecen condicionar la incidencia de HTA; así, por ejemplo, en Japón se ha observado que, en el sur, donde la dieta es muy pobre en sal, existe muy poca HTA, mientras que en el norte, donde la ingesta de sal es mucho mayor, la HTA es más frecuente. En muchos hipertensos es suficiente reducir la ingesta de sal para mejorar las cifras de TA, aunque se debe reconocer que existe un grupo de pacientes en los cuales no se encuentra ninguna relación entre sal y TA. En nuestro país, los grupos más sensibles a la sal son los ancianos, los obesos, los diabéticos insulino-dependientes y los pacientes con insuficiencia renal.

Potasio y calcio. Aunque no está claramente demostrado, parece que la ingesta elevada de potasio (verduras, frutas y vegetales en general) mejora la HTA o previene su desarrollo. Lo mismo ocurre con la dieta rica en lácteos (desnatados) que, al aportar cantidades elevadas de calcio, mejora también el control de la TA.

Grasas de pescado o aceites 3-omega. Pueden mejorar la TA, pero, de ser exacta esta afirmación, se requeriría tal cantidad de aceite, que la dieta sería totalmente incomedible.

Tóxicos. *Tabaco.* No existe una clara demostración de su efecto hipertensivo aunque, dado que representa un factor de riesgo añadido, debe insistirse en la conveniencia de su supresión.

Alcohol. El alcoholismo está estadísticamente relacionado con la HTA y las hemorragias cerebrales, por lo cual este aspecto debe ser controlado. Sin embargo, una ingesta moderada (una copa de vino con la comida y la cena) puede ser permitida; según algunas estadísticas, se considera incluso que esta cantidad es beneficiosa.

Cafeína. Al igual que ocurre con el tabaco, no está claramente demostrado su efecto hipertensivo, pero en cantidades altas produce trastornos del ritmo cardíaco y su uso debe ser limitado.

Técnicas de relajación. Algunas de estas técnicas, como la meditación oriental, el yoga y el control mental, producen una reducción de la TA mientras se están practicando, pero su efecto desaparece entre las sesiones; no obstante, siguen siendo técnicas recomendables.

Tabla 13-1 HTA. Tratamiento no farmacológico

- ◆ Pérdida de peso
- ◆ Ejercicio físico moderado
- ◆ Dieta
 - Hiposódica
 - Rica en potasio y calcio
- ◆ Evitar tóxicos
 - Tabaco
 - Alcoholismo
 - Cafeína en exceso
- ◆ Técnicas de relajación

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

(tabla 13-2)

Diuréticos. Conviene recordar que existen tres grandes grupos de diuréticos: *a) saluréticos o tiacidas*, que actúan fundamentalmente en el tubo proximal y son de mediana potencia, inicio lento y duración prolongada; *b) diuréticos de asa*, tipo furosemida o torasemida, muy potentes y de rápida acción, y *c) diuréticos ahorradores de potasio*, tipo competidores de la aldosterona (espironolactona) o inhibidores de los canales de sodio en el tubo distal, que dificultan el intercambio de sodio tanto con el potasio como con el hidrógeno, tipo triamterene, y que son, en general, poco potentes. El uso de estos medicamentos como antihipertensivos es muy útil como monoterapia o, más frecuentemente, asociados a otro medicamento. Las tiacidas pierden su eficacia cuando el filtrado glomerular (FG) es inferior a 40 ml/min; en cambio, los diuréticos de asa suelen conservar la capacidad natriurética con FG sólo algo superiores a 10 ml/min. Estos dos tipos de diuréticos producen los siguientes efectos secundarios: hipopotasemia, hiperuricemia y dislipemia, con aumento del colesterol LDL (*low density lipoprotein*), y de los triglicéridos; por esta razón, su uso prolongado debe ser controlado analíticamente en estos aspectos. Los diuréticos ahorradores de potasio se utilizan cuando aparece hipopotasemia. Deben emplearse con cuidado, o preferiblemente no usarse si existe insuficiencia renal (IR) o si se están utilizando

simultáneamente inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), ya que puede producir hiperpotasemia grave.

β -bloqueantes. Existen dos tipos de receptores: los β_1 , localizados fundamentalmente en el corazón, y los β_2 , en los vasos periféricos y los pulmones. El conjunto de β -bloqueantes se puede agrupar en los siguientes tipos: *a) no selectivos*, que actúan tanto sobre los β_1 como sobre los β_2 y que fueron los iniciales (p. ej., propranolol y timolol); *b) los β_1 o cardioselectivos* (p. ej., atenolol y metoprolol), que no tienen actividad simpaticomimética intrínseca y estarían indicados en los hipertensos con infarto de miocardio, angina de pecho y jaquecas; son preferibles a los β_2 en pacientes asmáticos o con broncoespasmo; *c) con actividad simpaticomimética intrínseca y cardioselectivos* (p. ej., acebutolol); *d) con actividad simpaticomimética intrínseca no cardioselectivos*, y *e) α - β bloqueantes* (p. ej., labetalol y carvedilol).

Todos los β -bloqueantes pueden tener los siguientes efectos secundarios: disminuir el gasto cardíaco, empeorar la enfermedad vascular periférica y enmascarar las crisis de hipoglucemia al disminuir la taquicardia y retrasar la recuperación metabólica. También pueden producir un aumento de los triglicéridos y dificultar la erección en el varón. Dentro de los β -bloqueantes, algunos distinguen sus propiedades lipofílicas, de tal modo que los que tienen menos lipofilia producen menos depresión. En general, se desaconseja su utilización si el paciente tiene un bajo gasto cardíaco o presenta insuficiencia cardíaca.

α_1 -antagonistas. El bloqueo de estos receptores produce vasodilatación y disminución de las resistencias periféricas (RP). No afectan a los pulmones ni a la erección, y mejoran el perfil lipídico, aumentando el colesterol HDL (*high density lipoprotein*) y disminuyendo el LDL y los triglicéridos. Algunos de ellos pueden producir hipotensión ortostática. Los más usados son la doxazosina y el prazosín.

Inhibidores adrenérgicos centrales. Estos medicamentos, muy útiles y de uso muy extendido hasta hace muy pocos años, han dejado de usarse por sus efectos secundarios y también, como es lógico, por la aparición de los nuevos antihipertensivos. Son eficaces antihipertensivos y producen regresión de la

Tabla 13-2 Tratamiento farmacológico de la HTA

- ◆ Diuréticos
 - Tiacidas
 - De Asa
 - Ahorradores de potasio
- ◆ β -bloqueantes
 - No selectivos
 - Cardioselectivos
 - Cardioselectivos + simpaticomiméticos
 - Simpaticomiméticos, no cardioselectivos
 - α - β bloqueantes
- ◆ α_1 antagonistas
- ◆ Inhibidores adrenérgicos centrales
- ◆ Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)
- ◆ Antagonistas receptores-1 de la angiotensina (ARA)
- ◆ Bloqueantes de los canales de calcio
 - Dihidropiridínicos
 - No dihidropiridínicos
- ◆ Vasodilatadores directos

hipertrofia ventricular, pero causan mucha somnolencia e hipotensión ortostática; no deben usarse en combinación con los β -bloqueantes, ya que causan bradicardia grave. Para algunos autores, estos medicamentos serían de elección en mujeres embarazadas. Los más utilizados fueron la metildopa y la clonidina (tabla 13-2).

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Su acción es claramente explicable: al evitar la producción de angiotensina, disminuyen los efectos de este péptido que, como se recordará, ejerce dos acciones principales: la vasoconstricción periférica y el estímulo de la secreción de aldosterona. Por tanto, se reducirán las RP y disminuirá la volemia y el gasto cardíaco. Además, la angiotensina tiene un efecto proliferativo celular que favorece la arterioesclerosis. De esta amplia familia de medicamentos el primero en emplearse fue el captopril. En la actualidad los más utilizados son el benazepril, cilazapril, enalapril, espirapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril. Su acción se potencia con la depleción salina, por lo que la asociación de un diurético mejora su eficacia; no interfiere sobre la sexualidad, pero está contraindicado en el embarazo, ya que produce una grave fetopatía. Sus principales efectos secundarios indeseables son la posibilidad de producir hiperpotasemia (fundamentalmente si existe insuficiencia renal o hipoaldosteronismo hiporreninémico, o si se están usando diuréticos ahorradores de potasio), precipitar la insuficiencia renal en la hipertensión vascularrenal (HTVR) y, con gran frecuencia, causar tos irritativa al inhibir el metabolismo de las bradicininas. Si existe insuficiencia renal, se debe reducir la dosis, salvo en el caso del fosinopril y el espirapril. La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos ha publicado que estos medicamentos pueden producir muerte fetal por fetotoxicidad en el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Antagonistas de los receptores-1 de la angiotensina (ARA). Existen dos tipos de receptores de la angiotensina: AT_1 y AT_2 . Los primeros inducen la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico y la posterior entrada del calcio a las células, produciendo contracción de las células musculares lisas y liberación de aldosterona en las suprarrenales y de noradrenalina en las terminales simpáticas periféricas; en consecuencia, su inhibición producirá vaso-

dilatación, disminución de la aldosterona y de la noradrenalina y, secundariamente, disminución de las resistencias periféricas. La inhibición de los AT_1 también tiene efecto sobre el miocardio, reduciendo la hipertrofia cardíaca. Estos medicamentos, al no actuar sobre los receptores AT_2 , tienen otro efecto beneficioso sobre la síntesis de óxido nítrico y la reparación tisular. De momento, se considera que sus indicaciones, contraindicaciones y efectos secundarios son muy semejantes a los de los IECA, salvo que no producen tos. En el comercio se encuentran distintos ARA; los más usados son candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan.

Antagonistas del calcio. Bloquean los canales lentos de membrana del calcio, disminuyendo el calcio intracelular y la reactividad celular. Al tener este efecto sobre la fibra muscular lisa, producen vasodilatación y disminución de las RP. En esta familia de fármacos se pueden distinguir dos grupos: a) *dihidropiridínicos*, que no afectan a la conducción auriculoventricular y, por tanto, no producen bradicardia ni disminución del gasto cardíaco; en este grupo se encuentran el amlodipino, felodipino, nifedipino y nitrendipino, y b) *no dihidropiridínicos*, que producen enlentecimiento auriculoventricular, bradicardia y disminución del gasto cardíaco; entre ellos se hallan el verapamilo y el diltiacem. Entre los efectos secundarios de los dihidropiridínicos destacan los edemas periféricos, las cefaleas y el rubor facial, si bien los últimos preparados de acción lenta producen menos cefaleas y rubor; pueden usarse con β -bloqueantes. Los no dihidropiridínicos no pueden usarse con β -bloqueantes ni digoxina, y producen estreñimiento.

Vasodilatadores directos. Estos medicamentos tienen un efecto directo sobre los vasos, relajando los músculos lisos; por esta razón, producen disminución de las RP y de la tensión arterial (TA). Sin embargo, producen taquicardia, aumentan el gasto cardíaco y estimulan la liberación de renina, provocando de manera secundaria la retención de sodio. Estos efectos secundarios determinan que sean poco utilizados y, de recurrirse a ellos, deben simultanearse con diuréticos. En la práctica, sólo se utilizan tres de ellos: a) *hidralacina*, con la que se han descrito casos de síndromes *lupus-like* con positividad de los anticuerpos antinucleares; b) *minoxidil*, que es muy potente (se utiliza en HTA muy rebeldes) y

retiene bastante sodio, siendo su principal inconveniente el hirsutismo, y c) diazóxido, sólo útil por vía intravenosa y reservado para crisis hipertensivas. Estos tres medicamentos están contraindicados en la isquemia miocárdica y su manejo mejora con los β -bloqueantes.

ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

Monoterapia y combinaciones

Al plantearnos el tratamiento de un hipertenso, debemos considerar si es un paciente sin complicaciones secundarias, si sus cifras tensionales lo clasifican en un grupo de HTA moderada o grave, y si pertenece a uno de los grupos especiales que se detallarán en los apartados siguientes. Si el paciente no tiene comorbilidad y su clasificación es de HTA leve o moderada, podemos pensar en monoterapia; no obstante, si presenta comorbilidad o si su HTA es grave, casi con toda seguridad debemos utilizar la combinación de más de un medicamento, dependiendo su elección de los problemas asociados. No debemos olvidar que sólo un 40-50 % de los pacientes se controlan con un solo medicamento y que, en cambio, casi un 80-85 % lo hacen con la asociación de varios.

Si el paciente no tiene morbilidad asociada, y su HTA es leve o moderada, podemos usar prácticamente cualquiera de los medicamentos antes descritos. Con gran frecuencia se aconseja iniciar el tratamiento con diuréticos o β -bloqueantes, pero en realidad se pueden administrar antagonistas del calcio, IECA, ARA y α -antagonistas. Si nos decidimos por una asociación, bien porque no se ha controlado la TA con la monoterapia, bien por tratarse desde el principio de un paciente complejo, las asociaciones más útiles son las siguientes: los diuréticos se pueden asociar a todos los fármacos, sin olvidar que los ahorradores de potasio no deben usarse con IECA ni ARA; estarían, pues, especialmente indicados con los antagonistas del calcio, IECA, ARA y minoxidil. Los IECA y ARA pueden combinarse con β -bloqueantes y antagonistas del calcio; y los α -antagonistas con β -bloqueantes, antagonistas del calcio y diuréticos. No deben asociarse β -bloqueantes con antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, por producir bradicardia; los IECA y los ARA no deben combinarse con diuréticos ahorradores de potasio (tabla 13-3).

Tabla 13-3 Asociaciones contraindicadas de fármacos antihipertensivos

- ❖ Diuréticos ahorradores de potasio + IECA o ARA
- ❖ β -bloqueantes + antagonistas del calcio no dihidropiridínicos

Situaciones especiales (tabla 13-4)

ANCIANOS

En primer lugar, hay que recordar que la HTA de las personas mayores también debe ser tratada. Estos pacientes sobrellevan mejor la medicación y los cambios de estilo de vida, con lo que la TA se controla mejor y disminuyen las complicaciones de la HTA. Debemos tener en cuenta que pueden sufrir problemas de arterioesclerosis coronaria y de los miembros inferiores, y que suelen tener mayor tendencia a la hipotensión ortostática; por tanto, se debe tener mucho cuidado con el uso de antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, β -bloqueantes no selectivos y α -antagonistas antiguos. Hay que ir también con precaución si están digitalizados.

CARDIÓPATAS

Si el paciente presenta insuficiencia cardíaca, en general unida a hipertrofia de ventrículo izquierdo, los medicamentos más útiles son los IECA y los ARA;

Tabla 13-4 Tratamiento de la HTA. Situaciones especiales

- ❖ Ancianos
 - Precaución con β -bloqueantes no selectivos
 - α -antagonistas
 - Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos
- ❖ Cardiopatas
 - Con hipertrofia ventrículo izquierdo
 - Los más útiles son los IECA y ARA
 - Precaución con los vasodilatadores
 - Coronariopatía
 - β -bloqueantes
 - Antagonistas del calcio
- ❖ Pacientes renales
 - IECA y ARA son muy útiles, pero con precaución
- ❖ Diabéticos
 - Semejante a los renales
 - Los β -bloqueantes enmascaran hipoglucemia
- ❖ Varios
 - Empeoran erección: α -agonistas, diuréticos, β -bloqueantes

no obstante, si se consigue un buen control de la TA, también son útiles los antagonistas del calcio, los β -bloqueantes y los diuréticos. En cambio, estarían contraindicados los vasodilatadores tipo minoxidil o hidralacina. Si el paciente padece coronariopatía o ha tenido un infarto de miocardio, parecerían más indicados los β -bloqueantes y los antagonistas del calcio de larga duración (verapamilo y diltiacem).

PACIENTES RENALES

En el caso de un paciente hipertenso con insuficiencia renal debemos recordar que, por un lado, los IECA y los ARA son muy útiles para evitar o retrasar la aparición de la insuficiencia renal pero que, por otro lado, estos medicamentos pueden tener efectos adversos en los pacientes renales. Estos efectos nocivos son la aparición de hiperpotasemia grave y el empeoramiento de la función renal si hay isquemia renal por atero o arterioesclerosis. Además, estos medicamentos pueden reducir la proteinuria. Por estas razones, debemos considerar que ambos tipos de fármacos están indicados en los pacientes renales, pero debe vigilarse la posible aparición de hiperpotasemia y el empeoramiento de la uremia. En los pacientes renales, especialmente si existe un cierto grado de insuficiencia renal, están indicados los diuréticos, recordando que si hay insuficiencia no debemos usar los ahorradores de potasio. El resto de los antihipertensivos pueden ser utilizados en los pacientes renales y, no infrecuentemente, deben ser usados solos o en combinación con IECA, ARA o diuréticos. En los pacientes con nefropatía se debe mantener un control muy estricto de la TA, haciendo que ésta se mantenga en cifras inferiores a 130/85.

DIABÉTICOS

Como en el caso anterior, se debe intentar un control estricto de las cifras de TA, de manera que ésta se mantenga a niveles inferiores a 130/85. Los IECA y ARA han demostrado su capacidad de renoprotección en los diabéticos con proteinuria, con o sin hipertensión; por tanto, serían posiblemente los medicamentos de elección, aunque no está suficientemente demostrado que otros medicamentos, especialmente los antagonistas del calcio, no consigan igual efecto. Los IECA, los ARA y los α_1 -antagonistas aumentan la sensibilidad a la insulina, mientras que los β -bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Finalmente, hay que recordar que en la nefropatía diabética es muy frecuente el hipo-

aldosteronismo hiporreninémico con hiperpotasemia, por lo que es necesario vigilar este ion si se administran IECA, ARA o diuréticos distales.

VARIOS

Se deben recordar las siguientes situaciones: a) en los pacientes prostáticos, estarían indicados los α_1 -antagonistas; b) en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, estarían indicados los antagonistas del calcio y los ARA; c) si se están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), no se pueden administrar β -bloqueantes, bloqueantes adrenérgicos posganglionares ni α -metildopa; d) en los pacientes jaquecosos, no deben usarse vasodilatadores potentes, pero sí β -bloqueantes liposolubles; e) en los pacientes gotosos, hay que evitar los diuréticos, y f) la impotencia en el varón, secundaria a estas medicaciones, es una causa de fracaso por abandono; los fármacos antihipertensivos que producen impotencia son los α_2 -bloqueantes, los diuréticos y los β -bloqueantes; en los otros casos, la impotencia tiene otras causas, siendo debida muchas veces simplemente al ajuste circulatorio ante el nuevo control de la TA (en ese caso, después de varios meses, la impotencia desaparece, por lo que se debe insistir en que el paciente tome la medicación que no produce impotencia).

Hipertensión maligna y urgencia hipertensiva (tabla 13-5)

Se debe distinguir entre hipertensión maligna y urgencia hipertensiva. La primera es un diagnóstico clínico complejo, ya que no sólo existen cifras altas de TA (en general, iguales o superiores a 210/130), sino también afectación de cerebro, corazón, aorta o riñones. La segunda consiste sólo en la existencia

Tabla 13-5 HTA maligna y/o urgencias hipertensivas

- ❖ Vía intravenosa
 - Nitroprusiato sódico
 - Nitroglicerina
 - α - β -bloqueantes (labetolol)
 - Nicardipino
 - Furosemida-toraseמידا
 - Diazóxido
 - Fentolamina en cocainómanos
- ❖ Vía oral
 - Nifedipina sublingual
 - Captopril
 - Clonidina

de cifras de TA elevadas (a veces de hasta 210/130 o más), pero puede no presentarse afectación orgánica. La HTA maligna requiere el ingreso del paciente, en general la monitorización en una UCI y el tratamiento con medicación intravenosa; por el contrario, la urgencia hipertensiva se puede tratar ambulatoriamente y con medicación oral. Describimos a continuación los fármacos más utilizados en ambas situaciones.

Vía intravenosa. *Nitroprusiato sódico.* Vasodilatador muy potente; aumenta el gasto cardíaco y activa el sistema nervioso simpático, por lo que está muy indicado en la encefalopatía hipertensiva y en la insuficiencia cardíaca. Está contraindicado en coronariopatía, infarto de miocardio y disección aórtica. Puede producir toxicidad por el tiocianato y el cianuro.

Nitroglicerina. Vasodilatador; reduce la precarga y deriva el flujo sanguíneo al subendocardio y a las áreas isquémicas. Está indicado especialmente en las coronariopatías y el infarto de miocardio.

Labetolol. Es un α - β -bloqueante muy efectivo, pero puede producir o agravar la insuficiencia cardíaca y el broncoespasmo; en cambio, conserva muy bien el flujo sanguíneo cerebral. Su principal indicación es la encefalopatía hipertensiva.

Nicardipino. Produce dilatación coronaria, pero se debe evitar en situación inestable del riego coronario o infarto de miocardio reciente.

Furosemida. Es un diurético de asa muy potente que está indicado como coadyuvante en las situaciones de sobrecarga circulatoria, con o sin edema pulmonar.

Diazóxido. Es un derivado no diurético de la benzotiadiazina que produce una vasodilatación intensa y rápida. En la actualidad se utiliza muy poco, aunque es muy útil. Está contraindicado en la encefalopatía, ya que disminuye el flujo cerebral.

Fentolamina. Es bloqueante no selectivo de los receptores α -adrenérgicos que tiene una función inhibidora de la liberación de catecolaminas. Se usa sólo para el tratamiento del feocromocitoma, pero está indicado en las urgencias hipertensivas por sobredosis de anfetaminas y cocaína.

Vía oral. *Nifedipina.* Se administra de forma sublingual; su acción es rápida y debe evitarse ante isquemia miocárdica, ya que al producir taquicardia puede agravar esta situación.

Captopril. Preferentemente masticado, su acción es más lenta y es más eficaz si el paciente presenta depleción salina.

Clonidina. Su acción es todavía más lenta, y puede producir somnolencia, sequedad de boca e hipotensión ortostática.

Bibliografía recomendada

- Alcázar JM. Tratamiento de la hipertensión arterial. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana, 1998.
- Flack JM. *Tratamiento de la hipertensión.* En: Greenberg A, ed. Tratado de las enfermedades renales, 2.^a ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Tarif N, Bakris GL. Pharmacologic treatment of essential hypertension. En: Johnson RJ, Feehally J, ed. Comprehensive clinical nephrology. London: Mosby, 2000.
- Weinberger MH, Johnson RJ. Nonpharmacologic treatment of hypertension. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive clinical nephrology. London: Mosby, 2000.

PARTE III

NEFROPATÍAS PRIMARIAS

Glomerulonefritis primarias: Patogenia.
Glomerulonefritis agudas y subagudas

Estructura anatómica del glomérulo
Definición y clasificación de las glomerulonefritis
Etiopatogenia de las glomerulonefritis primarias
 Glomerulonefritis experimentales
 Inmunofluorescencia de las biopsias renales en seres humanos
 Mecanismos patógenos
Glomerulonefritis aguda postinfecciosa
 Definición
 Anatomía patológica
 Patogenia
 Bacteriología
 Formas clínicas
 Tratamiento
Glomerulonefritis subaguda
 Definición
 Anatomía patológica
 Clasificación
 Glomerulonefritis proliferativas extracapilares de tipo I
 Glomerulonefritis proliferativas extracapilares de tipo II
 Glomerulonefritis proliferativas extracapilares de tipo III
 Patogenia
 Clínica
 Evolución y tratamiento

ESTRUCTURA ANATÓMICA DEL GLOMÉRULO
(tabla 14-1)

Como se recordará, la clasificación de las distintas glomerulonefritis (GN) se basa, en gran medida, en las alteraciones anatómicas que se producen en las distintas estructuras glomerulares; por esa razón es fundamental recordar los conceptos básicos de su anatomía. El *glomérulo* es un ovillo de capilares que nacen de la arteriola aferente y se vuelven a reunir para formar la arteriola eferente; la entrada y la salida de ambas arteriolas, aferente y eferente, están juntas en lo que se denomina el *polo vascular*. El ovillo glomerular está completamente envuelto por una cápsula esférica, la *cápsula de Bowman*, que delimita el llamado *espacio urinoso*. Por el lado opuesto al polo vascular se encuentra el polo tubular, donde nace el tubo contorneado proximal. Los capilares del ovillo glomerular se encuentran agrupados en

lóbulos o lobulillos formados por un conjunto de varios capilares.

Si analizásemos un corte histológico de un capilar glomerular, encontraríamos las siguientes estructuras:

Membrana basal glomerular (MBG). La MBG rodea casi por completo la luz de cada capilar, pero

Tabla 14-1 Componentes del glomérulo

- ◆ Membrana basal glomerular
- ◆ Células endoteliales
- ◆ Células mesangiales
- ◆ Mesangio
- ◆ Células epiteliales viscerales, podocitos
- ◆ Células epiteliales parietales
- ◆ Membrana basal de la cápsula de Bowman
- ◆ Espacio urinoso
- ◆ Aparato yuxtglomerular

en un punto se flexiona y pasa al capilar vecino, el cual también rodea casi del todo para pasar a otro u otros capilares; de esa forma, una misma MBG agrupa a los capilares que forman un lóbululo o lobulillo.

Células endoteliales. Por la cara interna de la MBG, concretamente entre ésta y la luz capilar, se hallan las células endoteliales, que la cubren por completo y tapizan la luz interior del capilar.

Células mesangiales. En el centro de los lóbululos, en el espacio delimitado por la MBG y las células endoteliales, existe un espacio llamado *mesangio*, en el cual se encuentran las células mesangiales.

Mesangio o espacio mesangial. El espacio delimitado por la MBG y las células endoteliales es el *espacio mesangial*, en el cual, además de las células mesangiales, se encuentra la sustancia mesangial.

Células epiteliales. En la cara externa de la MBG, orientadas hacia el espacio urinoso están las células epiteliales viscerales, también denominadas *podocitos* (células con pies), ya que presentan unas prolongaciones o *pedicelos* (pies) con las cuales la célula se apoya o sustenta en la MBG.

Células epiteliales parietales o de la cápsula de Bowman. La cápsula de Bowman rodea y envuelve el ovillo glomerular. Tiene una membrana basal y, por el lado orientado al espacio urinoso, está recubierta de células epiteliales sin pedicelos y que, por tanto, no son podocitos.

Membrana basal de la cápsula de Bowman. Rodea y encierra el ovillo de capilares glomerulares; a ella se anclan las células epiteliales parietales.

Espacio urinoso. Es el vacío o espacio virtual que existe entre las células epiteliales parietales y viscerales; en él se recoge el ultrafiltrado producido por los capilares glomerulares, que constituye la orina primitiva; sobre ésta actuarán más tarde las células tubulares y conformarán la orina definitiva.

Aparato yuxtaglomerular. Este conjunto de estructuras debe ser estudiado sin falta, ya que su función en la fisiología renal es fundamental. En el polo vascular, en el ángulo formado por las arteriolas afe-

rente y eferente, se localiza la parte final de la rama ascendente del asa de Henle, que se llama *mácula densa*, ya que se visualizan muy claramente los núcleos de todas sus células tubulares. Este conjunto de arteriola aferente y eferente, junto con la mácula densa, forma el aparato yuxtaglomerular, responsable en gran parte del equilibrio glomerulotubular, de la secreción de renina y del balance salino del organismo.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS GLOMERULONEFRITIS

Se denominan *glomerulonefritis* (GN) las enfermedades renales que afectan fundamental o inicialmente a los glomérulos. Posteriormente, pueden verse implicadas las demás estructuras de la nefrona, es decir, tubos e intersticio, pero la lesión empieza en los glomérulos.

Las glomerulonefritis se pueden dividir o clasificar en varios subgrupos, siendo la que exponemos a continuación la clasificación más aceptada. Una primera división distingue entre dos grupos: primarias y secundarias. Las *GN primarias* o idiopáticas son aquellas en las cuales la enfermedad renal no es la consecuencia de una enfermedad más general o sistémica, mientras que las *GN secundarias* son aquellas en las cuales se ve afectado el glomérulo en el seno y como consecuencia de una enfermedad general conocida. Dos ejemplos pueden aclarar esta clasificación. Una GN aguda estreptocócica o postinfecciosa es la que se produce como consecuencia de una infección que, en principio, afecta sólo al riñón y, como mucho, al órgano por el que ha entrado el germen (piel, amígdalas, etc.); se trata de una GN primaria. La GN secundaria es la afectación glomerular que vemos como consecuencia de una diabetes mellitus o de un lupus eritematoso sistémico.

Un segundo escalón en la clasificación de las GN, sobre todo en las primarias, es de tipo cronológico, y distingue entre GN agudas, subagudas y crónicas. Por *GN aguda* se entiende aquella que comienza en un momento conocido, habitualmente con síntomas claros, y sigue un curso más o menos tempestuoso pero, en general, cura sin secuelas. *GN subaguda* es la que tiene un comienzo menos claro, suele llevar al fracaso renal agudo (FRA) en días o semanas –aunque pueden ser meses– y en la mayoría de los casos no se recupera la función renal. *GN crónica* es la que, independientemente del tipo de comienzo, tiende a la cronicidad, prolongándose du-

rante meses, años o incluso toda la vida, lleve o no lleve a insuficiencia renal (IR) con fracaso renal crónico (FRC).

ETIOPATOGENIA DE LAS GLOMERULONEFRITIS PRIMARIAS

Hoy en día se considera que la casi totalidad de las GN primarias tienen una patogenia inmunológica. Me permito recordar que, de forma simplista, el sistema inmunológico se puede definir como el método que el organismo tiene para diferenciar entre lo propio y lo extraño (*self/not-self*), y para luchar y destruir lo que no es propio. En las GN primarias se produce un trastorno de este sistema, debido a lo cual el sistema inmunológico se vuelve contra el organismo y destruye sus propios glomérulos. Esta teoría se basa en dos tipos de datos: unos experimentales y otros clinicopatológicos.

Glomerulonefritis experimentales (tabla 14-2)

Glomerulonefritis por anticuerpos anti-MBG o nefritis de Masugi. Se trata del modelo experimental más antiguo que demuestra esta hipótesis. Es un experimento muy sencillo: se toman riñones de ratón y se hace con ellos un macerado que se inyecta a unos conejos. Unos días después, se extrae sangre de los conejos y se inyecta en los ratones, los cuales desarrollan nefritis; esta nefritis es más compleja de lo que los primeros estudios revelaron, pero se siguen manteniendo los primeros hallazgos. El conejo produce anticuerpos antimembrana basal glomerular (Ac-MBG) y estos anticuerpos se transfieren con su sangre al segundo grupo de ratones, que es el que desarrolla la nefritis por fijación de los Ac-MBG en su MBG. Ésta es la GN del síndrome de Goodpasture.

Glomerulonefritis por inmunocomplejos o enfermedad del suero. Si a un animal de experimentación se le inyecta repetidamente albúmina bovina, el antígeno (Ag) hace que se desarrollen anticuerpos (Ac) contra este Ag; Ac y Ag se unen, en general, con complemento (C) y se forman complejos de Ag-Ac o inmunocomplejos (IC). Estos Ag-Ac circulantes (ICC) se depositan en el glomérulo, dando lugar a una nefritis por inmunocomplejos. Esto es lo que se observa en la enfermedad del suero humano.

Glomerulonefritis de Heymann o por inmunocomplejos formados *in situ*. Es un modelo que utiliza ratas a las cuales se les inyecta un antígeno de las células tubulares. El antígeno se fija en el glomérulo de las ratas y, posteriormente, atrae al Ac, que se une al Ag ya fijado en el glomérulo y, por tanto, forma *in situ* los complejos Ag-Ac. Actualmente se considera que ésta es la forma más habitual de las GN en los seres humanos.

Inmunofluorescencia de las biopsias renales en seres humanos

El estudio mediante técnicas de inmunofluorescencia (IF) de las biopsias renales de los pacientes con GN consigue demostrar la presencia de inmunoglobulinas y complemento en los glomérulos de estos pacientes. Las inmunoglobulinas son la expresión de los Ag y/o Ac, y el complemento, en general, de los inmunocomplejos. Con estos estudios se pueden observar distintos patrones:

Patrón lineal. En general, se trata de inmunoglobulina IgG depositada de forma lineal a lo largo de la MBG; es la expresión de Ac-MBG.

Patrón granular fino en la cara externa de la MBG. También se trata en general de IgG; suelen ser inmunocomplejos de peso molecular pequeño; es un patrón característico de la GN membranosa.

Patrón granular de los capilares. Formado sólo por complemento o complemento y distintas inmunoglobulinas; es característico de inmunocomplejos y, en general, de la GN membranoproliferativa.

Patrón granular mesangial. Constituido, en general, por IgA; característico de la GN más frecuente en el mundo occidental, es decir, la GN por IgA.

Tabla 14-2 Etiopatogenia de las glomerulonefritis

- ◆ GN experimentales
 - GN por anti-MBG o nefritis de Masugi
 - GN por IC o enfermedad del suero
 - GN por IC *in situ* o GN de Heymann
- ◆ Patrones observados por inmunofluorescencia
 - Lineal de anti-MBG
 - Granular fino en cara externa de la MBG
 - Granular grueso en la pared capilar
 - Granular grueso en el mesangio
 - IF negativa o paucimmune

Ausencia de IF o IF negativa. Algunas GN tienen una IF negativa, pero no por ello se debe pensar que no existe un mecanismo inmunológico en su patogenia; hoy en día se piensa que se trata de un proceso básicamente celular y no humoral.

Mecanismos patógenos (tabla 14-3)

Como hemos visto, parece bastante probado que la base responsable de las glomerulonefritis primarias es un proceso inmunológico pero, ¿cómo actúa éste?, ¿por qué mecanismos produce la lesión glomerular? En la actualidad, parece bastante seguro que hay dos grupos de mecanismos: los humorales y los celulares. Dentro de los primeros, el más importante es la cascada del complemento.

Cascada del complemento. La función normal del complemento es inducir una respuesta inflamatoria ante la presencia en el organismo de un cuerpo o material extraño; para ello cuenta con más de 20 proteínas plasmáticas y receptores celulares que protegen al huésped de la invasión de material extraño. El complemento es el principal sistema efector de la reacción inflamatoria aguda que inicia y promueve una gran variedad de reacciones celulares inmunitarias. La activación del complemento puede producirse por dos vías: la vía clásica (desencadenada por los inmunocomplejos) y la vía alterna, la cual representa un medio no específico de reconocer elementos extraños. La vía alterna es la activada por los biomateriales. De forma conceptual, la acción del sistema del complemento se puede dividir en las siguientes fases: iniciación, amplificación, formación de complejos lesionantes de membrana (*membrane*

attack complex [MAC]) y regulación. En la vía alterna, la fase de iniciación comienza por la transformación del C3 en C3(H₂O) y posteriormente en C3b. Tanto la vía alterna como la clásica llegan a la producción de C5a y C5b. La fracción C5a es un mediador inflamatorio muy potente, y la C5b inicia la formación del MAC; este último conjunto está compuesto por las proteínas C5b, C6, C7, C8 y múltiplos de C9, y su función es romper la doble capa de lípidos de la membrana celular y producir la muerte celular.

Coagulación intrínseca y sistema de calicreína.

Durante la inflamación, se activan los cuatro componentes de la vía intrínseca de la coagulación o proteínas de contacto: el factor XII (factor de Hageman), el cininógeno de alto peso molecular (*high molecular weight kininogen* [HMWK]), la precalicreína y el factor XI. La consecuencia más evidente de esta activación es la formación de trombos y la coagulación, pero se producen otros fenómenos, entre ellos la generación de cininas vasoactivas y, secundariamente, de reacciones anafilactoides.

Interacción de los sistemas del complemento y la coagulación.

Estos dos sistemas están compuestos de serinoproteasas, que tienen la capacidad de actuar sobre las proteínas de la otra cascada o sistema y viceversa. Por ejemplo, la enzima C3 convertasa puede dividir la protrombina en trombina; el factor XIIa puede actuar sobre C3, y la trombina y la plasmina pueden dividir C3 y C5. Varias proteínas del complemento se unen a las plaquetas. El complejo C5b-9 estimula la liberación de micropartículas ricas en actividad protrombinasa (VaXa) y de factor de von Willebrand de las células endoteliales.

Células inflamatorias circulantes. Los inmunocomplejos depositados en la región subendotelial y/o el mesangio atraen las células inflamatorias de la sangre: neutrófilos, monocitos y macrófagos. Estas células comienzan un proceso inflamatorio liberando citocinas, agentes oxidantes y proteasas lisosómicas. Los monocitos y los macrófagos liberan gran variedad de mediadores de la inflamación: prostaglandinas, leucotrienos, factor de necrosis tumoral y factores de la coagulación. El papel de los linfocitos y sus distintas poblaciones (Th1 y Th2) permanece todavía sin dilucidar con claridad, pero parece ser uno de los más importantes.

Tabla 14-3 Mecanismos patógenos de las glomerulonefritis

- ◆ Cadena del complemento
- ◆ Vía intrínseca de la coagulación
- ◆ Sistema de calicreína
- ◆ Células inflamatorias circulantes
 - Neutrófilos
 - Monocitos
 - Macrófagos
- ◆ Células mesangiales residentes
- ◆ Citocinas
 - Leucotrienos
 - Interleucinas
 - Factor de necrosis tumoral
 - Prostaglandinas

Células mesangiales residentes. Las propias células mesangiales y endoteliales desempeñan un papel muy importante en la lesión inflamatoria de las glomerulonefritis primarias.

GLOMERULONEFRITIS AGUDA POSTINFECCIOSA

Definición

La glomerulonefritis aguda postinfecciosa (GNA) también se conoce por otras denominaciones, basadas en los hallazgos histológicos: *GN proliferativa exudativa difusa* y *GN proliferativa endocapilar difusa*. Estos dos nombres indican que existe una proliferación difusa de las células en todos los glomérulos. *Exudativa* quiere decir que hay células inflamatorias polimorfonucleares, y *endocapilar* se refiere a la localización de estas células en los capilares glomerulares, por dentro de la membrana basal. El término *GN aguda postinfecciosa* indica que esta enfermedad es consecuencia de una infección y que, generalmente, sigue un curso agudo, con inicio claro y tendencia a la curación en un período de tiempo relativamente corto.

La enfermedad comienza unos días (no más de un mes) después de haberse iniciado una infección, habitualmente en las vías respiratorias superiores, otras veces en la piel. Su primer síntoma suele ser la hematuria: el paciente advierte que su orina es rojiza, como coñac o una bebida de cola. Unos pocos días después, aprecia edemas de párpados, oliguria ligera y malestar indefinido con astenia. Al estudiar al paciente, se encuentra hematuria, proteinuria en grado inferior al síndrome nefrótico (menos de 3 g/día), y ligera elevación de la urea y la creatinina con disminución del aclaramiento de creatinina; la tensión arterial también puede estar alterada, observándose una cierta hipertensión. Unos días o semanas más tarde, se aclara la orina, aumenta el volumen de la diuresis y, en unas semanas, todo se normaliza; en algunos casos, la hematuria microscópica puede persistir varios meses; en algunas series, hasta uno o dos años. En general, la curación se obtiene en más del 95 % de los casos estudiados, cifra que seguramente será mayor, ya que muchos casos son tratados por los pediatras o los médicos de cabecera y no son incluidos en las estadísticas. Un dato muy importante es la determinación de la fracción 3 del complemento (C3), que a los pocos días del inicio de la GNA disminu-

ye por debajo de los 80 mg/dl y persiste baja cerca de unos dos meses, pero siempre debe volver a la normalidad. De no observarse este fenómeno de hipocomplementemia inicial seguida posteriormente de normocomplementemia, se debe sospechar de lo acertado de nuestro diagnóstico. También se puede encontrar, de forma transitoria, la presencia de crioglobulinas, que son inmunocomplejos. Esta breve descripción de la GNA corresponde a lo que se observa en la mayoría de los casos, pero, como veremos a continuación, esto no siempre es así.

Anatomía patológica

En una biopsia renal realizada a los pocos días de iniciarse la enfermedad, encontramos glomérulos grandes, aumentados de tamaño e hiper celulares. La hiper celularidad es consecuencia del aumento del número de células, debido a la infiltración de células sanguíneas, fundamentalmente polinucleares; también hay un aumento de las células mesangiales, y las endoteliales están aumentadas de tamaño. La membrana basal en sí misma está normal pero, en su cara externa, se observan unos depósitos grandes, no muy abundantes, que se tiñen de rojo y que en la literatura internacional reciben distintos nombres (jorobas, sombreros rojos, etc.): son depósitos de inmunocomplejos. Si se estudia mediante inmunofluorescencia, puede observarse un depósito abundante, granular, difuso y mesangial de IgG y complemento; con inmunofluorescencia positiva también se ven los depósitos sobre la membrana basal.

Patogenia

El hecho de que la GNA aparezca pasados unos días de la infección, la existencia de crioglobulinas, el descenso del complemento y la presencia de IgG y complemento en los estudios con IF, son factores que confirman que se trata de una enfermedad por inmunocomplejos. Seguramente, una parte del germen causante de la infección actúa como antígeno, y es posible que este Ag se implante en el mesangio y la MBG y dé lugar a la formación de Ag-Ac *in situ*.

Bacteriología

El germen más frecuentemente hallado en las GNA es el estreptococo β -hemolítico tipo A. En comparación con la incidencia del reumatismo cardior articular, que tiene un porcentaje de incidencia muy constante, la GNA varía mucho su incidencia de una

epidemia a otra de amigdalitis, lo cual ha llevado al estudio y hallazgo de cepas nefritogénicas (las más frecuentes son la 12, 1, 2, 3 y 4). Existen algunas cepas en otros países (p. ej., la cepa Red Lake, en Estados Unidos) muy nefritogénicas.

También se pueden observar GNA postinfecciosas en otras muchas infecciones, tanto bacterianas, (brucella), como víricas (sarampión, varicela, etc.).

Formas clínicas

Además de la evolución clínica clásica descrita anteriormente, se pueden observar distintas formas o manifestaciones de GNA.

Forma leve. Se trata de una forma que pasa casi desapercibida. Se observa en hermanos o personas que conviven con un paciente con GNA, que también han sufrido la infección bacteriana, pero que sólo presentan una microhematuria transitoria, que no se diagnostica si no se busca intencionadamente.

Complicaciones poco frecuentes. Si no se vigila y trata la aparición de hipertensión, ésta puede producir dos complicaciones: insuficiencia cardíaca con edema agudo de pulmón y convulsiones por encefalopatía. La aparición de oligoanuria intensa con fracaso renal agudo es muy poco frecuente, pero puede llegar a requerir tratamiento con diálisis y puede llevar más adelante a la insuficiencia renal crónica (IRC). En estas formas, si se realiza una biopsia renal, se observa la existencia de proliferación de las células epiteliales de la cápsula de Bowman, que pueden llegar a formar semilunas: es lo que se denomina una *GN proliferativa endoextracapilar*, de la que se hablará en el apartado de las GN subagudas.

Evolución a la cronicidad. Además de las GN endoextracapilares, que hemos visto que pueden evolucionar a la cronicidad, un pequeño número de GNA pueden producir, 20 o 30 años más tarde, una IRC; en general, la histología de estas nefropatías, en el momento de la IRC, no muestra proliferación celular sino áreas de hialinosis o esclerosis focal.

Tratamiento

Etiológico. Este punto, como tantas cosas en medicina, admite distintos abordajes. Según nuestro punto de vista, en cuanto se formula el diagnóstico, debe iniciarse el tratamiento contra un posible es-

treptococo, bien con penicilina procaína 600.000 u/día/7 días, bien con amoxicilina oral; si un cultivo posterior aconseja cambiar el antibiótico, se procederá a dicha modificación.

Preventivo. En los familiares que presentan proceso infeccioso, con o sin foco, también será conveniente el mismo tratamiento. Cuando una persona sana, sin relación con epidemia de GNA, presenta una faringoamigdalitis infecciosa, ¿debe tratarse con antibióticos? Nuevamente, hay diversidad de opiniones, pero mi punto de vista es favorable a dicho tratamiento.

Sintomático. Una vez existe GNA, el único tratamiento que podemos proporcionar es el sintomático. Al principio de la enfermedad, es aconsejable reposo en cama y una dieta sin sal y ligeramente reducida en proteínas. Una vez restablecida la función renal normal, si no existe síndrome nefrótico ni hipertensión arterial, el reposo sólo debe ser relativo; es decir, hay que evitar los esfuerzos físicos, pero puede hacerse una vida normal y volver probablemente a la dieta habitual.

Si aparece hipertensión y/o edemas, se deben utilizar diuréticos, en muchos casos potentes, preferentemente de asa. Si existe FRA, se debe considerar la necesidad de tratar mediante diálisis; como se recordará, es preferible la utilización precoz, antes de que aparezcan las complicaciones de la «uremia».

GLOMERULONEFRITIS SUBAGUDA

Definición

La *glomerulonefritis subaguda* (GNSA) o *glomerulonefritis proliferativa extracapilar* (GNEC) se conoce desde 1914, año en que Volhard y Fahr la describen por primera vez como una GN que conduce de forma inexorable al fracaso renal en días o semanas. Desde entonces y hasta la actualidad, ha recibido distintos nombres, se ha clasificado de distintas formas y se le han atribuido distintas etiologías; no obstante, otro término clínico acuñado en 1942 por Ellis ha persistido hasta la actualidad: *glomerulonefritis rápidamente progresiva* (GNRP). En estos momentos, en castellano, el término más exacto es el de *GN proliferativa extracapilar*, pero se puede aceptar el de *GN rápidamente progresiva*; sin embargo, este último término puede inducir a algún error diagnóstico, ya

que varias nefropatías, glomerulares o no, pueden tener un curso clínico «rápidamente progresivo».

Anatomía patológica

Desde el punto de vista anatomopatológico, la GNSA se caracteriza por la presencia de proliferación de las células epiteliales de la cápsula de Bowman formando semilunas o *crescents*. Como esta proliferación está por fuera del ovillo glomerular, esto es, entre éste y la membrana basal de la cápsula de Bowman, esta GN recibe el nombre de *proliferativa extracapilar*. Las semilunas pueden adoptar varias formas; fundamentalmente hay que distinguir entre las semilunas segmentarias, que sólo afectan a una parte o segmento de la cápsula de Bowman, y las circunferenciales, que rodean todo el ovillo glomerular, aplastándolo. Las semilunas segmentarias tienen mejor pronóstico que las circunferenciales. También es importante cuantificar el porcentaje de glomérulos con proliferación extracapilar, ya que cuando es mayor del 80 % conlleva un pronóstico irrecuperable, si es menor del 50 % permite un alto grado de recuperación, y entre ambas cifras la evolución es impredecible, aunque en general el pronóstico es malo.

Clasificación (tabla 14-4)

La mayoría de los autores aceptan que las GNSA o GNEC pueden dividirse en tres subgrupos: a) *GNEC tipo I*, en la que se observa un depósito lineal de IgG

sobre la membrana basal y en la que se puede demostrar la existencia en sangre de anticuerpos anti-MBG; b) *GNEC de tipo II*, en la cual se observan depósitos granulares inmunes de inmunoglobulinas y complemento en el glomérulo, en el mesangio y en la pared capilar, como manifestación del depósito de inmunocomplejos en el glomérulo, y c) *GNEC de tipo III* o pauciimmune, en la que el depósito de anticuerpos o inmunocomplejos no existe o es mínimo, y sólo puede observarse el depósito de fibrinógeno en la media luna; en estos pacientes se encuentran en sangre anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Dentro de los pacientes ANCA positivos, se puede aislar un subgrupo que, según algunos autores como Brenner, serían los que presentan *GNEC de tipo IV*, que son ANCA positivos pero, además, son anti-MBG positivos. Finalmente, existe un subgrupo dudoso, aceptado sólo por algunos autores, que hablan de *GNEC de tipo V*, que también es pauciimmune, pero en el que no se demuestra la existencia de ningún tipo de anticuerpos. Para estos autores, este último subgrupo corresponde a la GNEC primaria o idiopática auténtica.

GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVAS EXTRACAPILARES DE TIPO I

Como se ha señalado, el *tipo I* está caracterizado por el depósito de anticuerpos anti-MBG de forma lineal en la pared capilar de los glomérulos. Este tipo de GNEC puede dividirse en dos subgrupos. El descrito originalmente como síndrome de Goodpasture, en el cual los anticuerpos anti-MBG no sólo actúan sobre el glomérulo sino también sobre la membrana basal alveolar pulmonar, por lo que no existe sólo afectación renal (esto es, GNRP) sino que también aparece un cuadro de hemorragia pulmonar. En la inmunofluorescencia, los depósitos lineales de IgG no sólo se observan sobre la membrana basal glomerular, sino también sobre la membrana alveolar. En la actualidad, parece razonablemente demostrado que ambos cuadros, el de afectación simultánea de riñón y pulmón, y el de afectación exclusiva del riñón, son la misma enfermedad, ya que en ambas enfermedades el antígeno desencadenante de la enfermedad es el mismo: *el dominio NC1 de la cadena 3-α del colágeno de tipo IV*. La razón por la cual en unos pacientes se manifiesta el cuadro completo y en otros sólo el renal no se comprende bien pero, a juzgar por los datos clí-

Tabla 14-4 Glomerulonefritis proliferativas extracapilares

◆ Tipo I
Depósitos lineales de anti-MBG
Renal y pulmonar
Sólo renal
◆ Tipo II
Depósito granular
Postinfecciosas
GN primaria previa
GN secundaria previa
Yatrogénica
Otras: paraneoplásicas
◆ Tipo III
Pauciimmune
cANCA +, Wegener
pANCA +, vasculitis renal y/o sistémica
cANCA + anti-MBG +
Ausencia de anticuerpos

nicos, parecería que la aparición de los daños pulmonares necesita de la existencia simultánea de una alteración directa del pulmón (infección, tóxicos, tabaco, etc.).

GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVAS EXTRACAPILARES DE TIPO II

En la GNEC de tipo II o por inmunocomplejos, con depósitos inmunes granulares en el mesangio y la pared capilar, se podrían distinguir cinco grandes subtipos, subdivididos a su vez en distintas etiologías: a) postinfecciosas, b) complicación de una GN primaria previa, c) complicación de una GN secundaria a enfermedad sistémica, d) yatrogénica por medicamentos y e) por causas diversas.

Postinfecciosas. La proliferación extracapilar se puede encontrar en la GN aguda postinfecciosa habitual o en la GN proliferativa endocapilar difusa, tanto en niños como en adultos. Clásicamente, se conocía como GN proliferativa endoextracapilar y, en general, se admite que su pronóstico es mejor que en otros tipos de GNEC. No obstante, este mejor pronóstico puede deberse a incluir en la denominación de GN endoextracapilar, casos con afectación de menos del 50 % de los glomérulos estudiados en la biopsia. En el caso de abscesos viscerales de distinta localización, ya sean de origen médico o quirúrgico, las GN suelen ser endoextracapilares, en las cuales, al igual que en las GN agudas postinfecciosas, se considera que el pronóstico no es demasiado malo. En la GN por endocarditis y por shunts yugulares, pueden observarse medias lunas en mayor o menor proporción. En cualquier infección, bacteriana o vírica, puede aparecer una GN, y en ella puede producirse proliferación extracapilar. De hecho, se podría confeccionar una larga lista de microorganismos que causan este tipo de GN.

Complicación de una glomerulonefritis primaria. En este grupo, la aparición de semilunas es más frecuente en la GN membranoproliferativa o mesangiocapilar, la nefropatía por IgA y la nefropatía membranosa. Sin duda, la existencia de proliferación extracapilar empeora el pronóstico de estas enfermedades; en algunos casos, las semilunas no existían en la primera biopsia y sólo se descubren en la segunda, cuando el paciente desarrolla una insuficiencia renal rápidamente progresiva.

Complicación de una glomerulonefritis secundaria a enfermedad sistémica. En este grupo, la aparición de semilunas y cuadro de GNRP es más frecuente en el lupus eritematoso sistémico y púrpura de Schönlein-Henoch. Menos frecuentemente, aparece en la crioglobulinemia mixta esencial, el mieloma, la polimiositis, el síndrome de Behçet, la artritis reumatoide, la policondritis recidivante, la enfermedad mixta del tejido conectivo, el síndrome de Sjögren y el síndrome de Reiter.

Yatrogénica por medicamentos. De forma casi anecdótica, se ha descrito la aparición de semilunas con el uso de los siguientes medicamentos: penicilamina, hidralacina, fenilbutazona, enalapril, rifampicina, estreptocinasa, interleucina-2 recombinante e interferón- α 2b.

Causas diversas. La aparición de FRA por GNEC se ha descrito en distintas situaciones: pancreatitis crónica, silicosis, etc. Sin embargo, dentro de las causas poco comunes, la más frecuente son los procesos linfoproliferativos.

GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVAS EXTRACAPILARES DE TIPO III O PAUCIINMUNES

Como se ha dicho antes, la GNEC pauciinmune es aquella GN con semilunas en la cápsula de Bowman, en la cual los depósitos de inmunoglobulinas o complemento son muy escasos e incluso nulos, siendo el antifibrinógeno localizado en la proliferación extracapilar la única positividad en la inmunofluorescencia. Esta definición aparentemente tan fácil y sencilla resulta en realidad extremadamente compleja, lo cual queda demostrado por el número de denominaciones que se han dado a este tipo de GN: a) GN necrotizante focal, b) GN pauciinmune necrotizante, c) GN necrotizante idiopática, d) vasculitis limitada al riñón y e) vasculitis microscópica renal asociada a ANCA.

El término *necrotizante* o *necrotizante focal* se debe a que, en estas GN pauciinmunes con proliferación extracapilar, también suele aparecer una lesión muy característica –que a veces precede a la semiluna– consistente en un área focal del ovillo glomerular con necrosis fibrinoide adherida a la cápsula de Bowman, donde ya suele aparecer cierto grado de proliferación extracapilar. El término *idiopático*, que aparece en la tercera denominación, da lugar a confusión, ya que históricamente, antes de conocerse

las GN por anticuerpos anti-MBG, se aplicaba a las GN extracapilares que no tenían proliferación intracapilar y que, por lo tanto, no se consideraban postinfecciosas ni secundarias a una enfermedad sistémica. En la actualidad, se utiliza para designar a las GNEC pauciinmunes sin ningún tipo de anticuerpo, es decir, sin anti-MBG ni ANCA, pero, ¿existe realmente esta GN? El término *vasculitis* que aparece en las dos últimas denominaciones procede de la aceptación casi universal de que estas GN son la manifestación renal de una vasculitis, unas veces limitada exclusivamente al riñón, otras formando parte de una enfermedad sistémica (Wegener), en la cual existe positividad para los ANCA. No quisiera introducir más confusión creando una nueva denominación pero, en mi opinión, lo más correcto es denominarla por los aspectos que conocemos en cada enfermo. En primer lugar, *GN extracapilar o de semilunas*; en segundo lugar, *pauciinmune*, por último, *asociada o no a ANCA*. Si se puede demostrar afectación en otras partes del organismo, se le podría asignar un nombre propio, como por ejemplo *vasculitis de Wegener con afectación renal por GNEC*; la aparición o ausencia de lesiones necrotizantes constituye un aspecto anatomopatológico que quizás más adelante nos sea de utilidad, pero que en la actualidad añade poco al diagnóstico o al tratamiento de estos pacientes.

En cuanto a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (tabla 14-5) o ANCA, convendría resaltar los siguientes aspectos:

1. En la actualidad se conocen o utilizan en la clínica básicamente dos tipos de anticuerpos: *a)* los **c-ANCA**, que en inmunofluorescencia muestran un patrón citoplasmático que rodea y delimita «en claro» a los núcleos; éstos tienen como antígeno una proteinasa-3 y se ven fundamentalmente en la enfermedad de Wegener, y *b)* los **p-ANCA**, que presentan un patrón perinuclear, tienen como antígeno una mieloperoxidasa y se

ven en las angeítis microscópicas y las GNEC pauciinmunes sin afectación de otros órganos o sistemas.

2. Los ANCA se consideran patógenos y, por tanto, causantes directos o indirectos de la lesión glomerular o endotelial.
3. La evolución de sus títulos en sangre es útil para observar la evolución de la actividad de la enfermedad, predecir los rebotes y, por tanto, ajustar la medicación.

Patogenia

¿Qué nexo de unión puede haber entre enfermedades tan distintas para causar una misma lesión? Posiblemente, la rotura de la MBG, que permite la salida de sangre al espacio urinoso, lo que pone en marcha todos los mecanismos de inflamación, humorales y celulares, descritos al principio de este capítulo.

Clinica

Como es lógico, una GN con tantas variedades, formas y etiologías puede tener expresiones clínicas distintas, pero los rasgos comunes a casi todas ellas son los siguientes: *a)* son GN poco frecuentes, y su edad de aparición del conjunto de las distintas GNEC es después de los 50 años, aunque las formas postinfecciosas y las de tipo Goodpasture suelen afectar a personas más jóvenes (entre 20 y 30 años); *b)* con frecuencia se acompañan de síntomas generales (febrícula, astenia, pérdida de peso, etc.); *c)* presentan hematuria importante y proteinuria elevada, del rango nefrótico, aunque en ocasiones este síndrome no se puede desarrollar por la oliguria intensa y la rapidez del cuadro, que impide su aparición, y *d)* no suelen dar lugar a hipertensión y, si ésta aparece, no es muy grave.

Evolución y tratamiento

El tratamiento de estas GN y de las GNP crónicas se estudia en el capítulo siguiente. Como la evolución está muy relacionada con el tipo de GNEC y la modalidad de tratamiento utilizado, dejamos para ese capítulo todo este apartado. En cualquier caso, debemos recordar que el término *subaguda o rápidamente progresiva o evolutiva* indica el mal pronóstico de estas glomerulonefritis, que evolucionan a FRA en días o semanas y, habitualmente, lo hacen de manera irreversible, pasando al cuadro de FRC o IRC.

Tabla 14-5 Datos de los ANCA

- ◆ c-ANCA: citoplasmático, proteinasa-3, en el síndrome de Wegener
- ◆ p-ANCA: perinuclear, mieloperoxidasa, vasculitis
- ◆ Son patógenos
- ◆ Sirven como marcadores de la actividad

Bibliografía recomendada

- Black RM. Postinfectious glomerulonephritis. En: Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little Brown Co, 1996.
- Black RM. Rapidly progressive glomerulonephritis. En: Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little Brown Co, 1996.
- Cibrik DM, Sedor JR. Inmunopatogenia de las nefropatías. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Egido J, Alcázar R. Clasificación de las enfermedades glomerulares. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Glasscock RJ, Cohen AH, Adler SG. Primary glomerular diseases. En: Brenner & Rector, eds. *The kidney*, 5.ª ed. (vol. 2). Philadelphia: WB Saunders Co, 1996; 1392.
- Johnson RJ, Feehally J. Introduction to glomerular diseases: pathogenesis and classification. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Mosby: London, 2000.
- Johnson RJ, Burdmann EA, Ophascharoensuk V, Barsum R. Glomerular diseases associated with infection. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Ortiz A, Egido J. Etiopatogenia de las enfermedades glomerulares. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Rivera F. Glomerulonefritis extracapilar. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Rodríguez Iturbe B, Parra G. Glomerulonefritis endocapilar aguda. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Savage COS. Síndrome de Goodpasture y enfermedades por anticuerpos antiMBG. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Wilson CB. Renal response to immunologic glomerular injury. En: Brenner & Rector, eds. *The kidney*, 5.ª ed. (vol. 2). Philadelphia: WB Saunders Co, 1996.

Glomerulonefritis primarias crónicas

Definición

Clasificación

Glomerulonefritis primarias crónicas no proliferativas

Lesiones histológicas mínimas

Glomeruloesclerosis focal

Glomerulonefritis membranosa

Glomerulonefritis primarias crónicas proliferativas

Glomerulonefritis proliferativa mesangial

Glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria

Glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar

Tratamiento de las glomerulonefritis primarias

Tratamiento de las distintas formas anatomoclínicas

Lesiones histológicas mínimas

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Glomerulonefritis membranosa

Glomerulonefritis por IgA

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Glomerulonefritis proliferativas extracapilares o subagudas

DEFINICIÓN

Tal como se ha explicado en capítulos anteriores, una glomerulonefritis (GN) es una enfermedad renal que afecta inicial y predominantemente a las estructuras glomerulares. El término *primaria* o *idiotópica* quiere decir que la enfermedad es exclusivamente renal, es decir, que la afectación renal no forma parte de una enfermedad más general o sistémica. El término *crónica* indica fundamentalmente que el curso de la enfermedad se prolonga a lo largo de toda la vida del paciente o, al menos, que es recurrente durante mucho tiempo (meses o años). Puede curarse o producir insuficiencia renal crónica (IRC).

CLASIFICACIÓN

Este grupo de GN está formado por varias entidades distintas que, durante muchos años, han dado lugar a nombres y clasificaciones diversas. En mi opinión pueden agruparse básicamente en dos grandes apartados: no proliferativas y proliferativas. Como su nombre indica, las *no proliferativas* no pre-

sentan proliferación, es decir, aumento del número de las células que componen el ovillo glomerular y, clínicamente, se caracterizan por desencadenar un síndrome nefrótico bastante puro, al menos al comienzo de la enfermedad. Las *proliferativas* presentan un aumento del número de algunas de las células glomerulares; todas cursan con hematuria y pueden ir acompañadas de síndrome nefrótico, pero con tendencia a insuficiencia renal e hipertensión. Además, el pronóstico de las no proliferativas es, en general, más benigno que el de las proliferativas.

Si la clasificación se basa fundamentalmente en los hallazgos de la microscopía óptica normal, cada uno de estos dos grupos se puede dividir a su vez en otros tres:

1. *No proliferativas*: lesiones histológicas mínimas (LHM), glomeruloesclerosis focal (GEF) y glomerulonefritis membranosa (GNM).
2. *Proliferativas*: glomerulonefritis mesangial (GNmsg), proliferativa focal (GNPF) y glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP).

Glomerulonefritis primarias crónicas no proliferativas

LESIONES HISTOLÓGICAS MÍNIMAS

Anatomía patológica. En esta enfermedad, la biopsia renal estudiada con técnicas de microscopía óptica normal no muestra ninguna alteración, puesto que no hay proliferación de ninguna célula y la pared glomerular tiene un grosor normal; por esta razón, esta enfermedad se denomina también *ópticamente normal*. Si la biopsia se estudia con inmunofluorescencia (IF), no se encuentra ningún depósito patológico y, sólo si se utiliza el microscopio electrónico, se observa la desaparición o fusión de los pedicelos o pies de los podocitos, esto es, los pies de las células epiteliales viscerales.

Etiopatogenia. Como no se encuentra ningún dato de alteración inmunológica (es decir, ni IF positiva ni alteración del complemento), durante muchos años se pensó que no se trataba de una enfermedad por alteración inmunológica. Sin embargo, en la actualidad se piensa que es un trastorno inmunológico celular de los linfocitos T, que segregan unas linfocinas anormales que alterarían las cargas negativas de la membrana basal glomerular (MBG), anulándolas; ello permitiría que las proteínas plasmáticas (muy especialmente la albúmina), que son electronegativas, pasasen a través de la pared capilar.

Clínica. La clínica de esta enfermedad es la del síndrome nefrótico puro, descrito en el capítulo 3 y que no es necesario repetir aquí. Se presenta fundamentalmente antes de los 10 años de edad, aunque puede aparecer a cualquier edad; si lo hace después de los 20 años, se debe sospechar otro diagnóstico. Sólo se debe reseñar la distinta respuesta al tratamiento con esteroides y su clasificación con respecto a ello (tabla 15-1). Como veremos al final de este capítulo, esta enfermedad se trata con esteroides (corticoides). Habitualmente, más del 90 % de los pacientes responden al trata-

miento, y se consigue una remisión completa del síndrome nefrótico: estos pacientes son clasificados como *corticosenesibles*. Los que no responden a los esteroides son llamados *corticorresistentes* y tienen peor pronóstico. En los pacientes que responden a los esteroides podemos observar tres formas evolutivas: a) los que no vuelven a recaer; b) los que, transcurrido un cierto tiempo desde la suspensión del tratamiento y estando en plena remisión, sufren una recaída; unas veces ésta coincide con una infección respiratoria, y otras carece de causa aparente; en cualquier caso, tras tratarse de nuevo se obtiene una nueva remisión; representan casi un 50 % de los pacientes y se denominan *corticosenesibles*, y c) los que recaen inmediatamente cada vez que se les suspende el tratamiento con esteroides; a estos pacientes se les denomina *corticodependientes* y suponen casi un 25 % del total. En general, el pronóstico es bueno; sólo en el grupo de los corticorresistentes o corticodependientes puede aparecer IRC, lo cual ocurre en total en menos del 15 % de los casos.

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL

Anatomía patológica. Esta entidad también se conoce con el nombre de *glomeruloesclerosis focal y segmentaria* o *hialinosis focal y segmentaria*. *Focal* quiere decir que la lesión tiene una distribución irregular, es decir, que existen glomérulos normales y otros afectados; *segmentaria* implica que los glomérulos afectados no lo están globalmente, sino sólo en un segmento de su esfera o circunferencia. La lesión es una esclerosis o hialinosis de un grupo de asas capilares que se adhieren a la cápsula de Bowman; con el transcurso del tiempo, esta esclerosis o hialinosis se puede extender a todos los glomérulos, en cuyo caso el paciente desarrolla IRC. En el estudio con IF, se observa depósito granular de IgM en las zonas esclerosadas y, con microscopio electrónico, se observa la fusión de los pedicelos. Si se estudia un riñón completo y no sólo el material de la biopsia, se observa que la lesión es más frecuente en los glomérulos yuxtamedulares, esto es, en los del córtex más profundo.

Etiopatogenia. La existencia de IgM en las zonas esclerosadas no permite afirmar la etiología inmunológica de esta enfermedad, ya que más bien podría ser la consecuencia y no la causa de la lesión. Como veremos en el apartado siguiente, la clínica

Tabla 15-1 Respuesta a los esteroides de las LHM

- ◆ Corticosenesibles
- ◆ Corticodependientes
- ◆ Corticorresistentes

es muy semejante al de la LHM y, al igual que en esta entidad, los pedicelos desaparecen; por estas razones, se cree que su etiopatogenia debe ser semejante a la de las LHM.

Clínica. Igual que las LHM, la GEF cursa con un síndrome nefrótico que suele aparecer antes de los 10 años, pero con las siguientes diferencias: *a)* es algo más frecuente en los adultos, *b)* suele dar lugar a hematuria macro o microscópica, *c)* existe tendencia a la hipertensión, y *d)* hay también tendencia a la disminución del filtrado glomerular. Frente al tratamiento con esteroides, las respuestas pueden ser las mismas que en las LHM, pero cambian mucho los porcentajes de cada grupo. Así pues, en las GEF la mayoría de los casos son corticorresistentes y la mayoría de los aparentemente corticosensibles son corticodependientes, de tal forma que sólo se consigue la remisión completa estable en un pequeño porcentaje de pacientes; en cambio, gran parte de ellos terminan por necesitar técnicas de sustitución de función renal (diálisis y/o trasplante), con el problema añadido de que la enfermedad suele reproducirse en el riñón trasplantado y, a veces, con gran rapidez y gravedad.

La gran semejanza entre GEF y LHM hace pensar en la posibilidad de que se trate de una misma enfermedad que se desarrolla con distinta gravedad según factores genéticos o desconocidos; a favor de esta hipótesis abogan algunos casos en que el diagnóstico histológico según una primera biopsia era de LHM mientras que, en una segunda biopsia realizada después de varios ciclos de esteroides y recaídas, el resultado histológico obtenido fue de GEF.

Otras formas de GEF. La misma histología y el mismo cuadro clínico pueden observarse en situaciones en las cuales se puede encontrar una causa: pacientes con VIH-positivos o heroinómanos. En éstos la evolución suele ser fatal a corto plazo.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

Anatomía patológica (tabla 15-2). También conocida como *GN extramembranosa* o *epimembranosa*. Lo primero que se observa en una biopsia de esta entidad es el aumento del grosor de la pared capilar o de la MBG; de ahí el nombre de *membranosa*. Sin embargo, si se estudia con técnicas más adecuadas, fundamentalmente plata metemamina, se

Tabla 15-2 Formas anatomopatológicas de la glomerulonefritis membranosa

- ◆ Fase I: Depósitos de IC, IgG + C en MBG
- ◆ Fase II: Espículas plata + IgG en MBG
- ◆ Fase III: Puentes argirófilos entre espículas
- ◆ Fase IV: MBG engrosada con IC atrapados

observa que la MBG es normal, si bien aparecen alteraciones en su cara externa, es decir, en la cara orientada hacia las células epiteliales. La lesión evoluciona en distintas fases:

1. En la cara externa de la MBG se acumulan de forma muy regular depósitos de IgG y complemento: evidentemente, se trata de inmunocomplejos (IC). En esta fase, el diagnóstico sólo puede realizarse con técnicas de IF.
2. Desde la MBG hacia el exterior, esto es, entre uno y otro depósito de IC, crecen unas espículas del mismo material de la MBG, para la visualización de las cuales se necesitan tinciones de plata.
3. Entre espícula y espícula, por encima de los depósitos de IC, crece un puente de material argirófilo, de tal forma que la pared capilar, es decir, la MBG, está engrosada y, en su interior, con distribución bastante regular, aparecen los depósitos de IgG-C.

En las GNM no se observa proliferación de ninguna estirpe celular; si la enfermedad progresa, los glomérulos pueden esclerosarse y anularse. En los estudios con IF, tal como hemos dicho, se ve un depósito granular muy fino y regular de IgG y complemento localizado en la cara externa de la pared capilar.

Etiopatogenia. La existencia de IF positiva para inmunoglobulinas y complemento parece demostrar claramente que se trata de una enfermedad por IC, pero existe una duda: ¿cómo están localizados los IC en la cara externa del capilar?, ¿cómo los IC, que tienen un peso molecular alto, han podido atravesar la pared glomerular? Para responder a estos interrogantes se considera que, seguramente, el IC se forma *in situ*, el antígeno, de menor peso molecular, atraviesa la pared y queda atrapado o depositado en la MBG; a continuación sigue el anticuerpo, que formará el IC.

En la gran mayoría de las GNM no se conoce el antígeno responsable de la enfermedad, si bien existe una larga lista de posibles causas (aunque el número de casos es muy bajo): el virus de la hepatitis B, algunos metales como el oro y medicinas que lo contienen, o fármacos como la penicilamina. También se debe sospechar que se trate de un antígeno producido por una neoplasia y la GNM sea entonces la expresión de un síndrome paraneoplásico.

Clínica. Se trata de una enfermedad del adulto y se presenta, en general, en personas de más de 40 años. Su sintomatología es la de un síndrome nefrótico con algo de hematuria, que siempre es microscópica y, en general, con cifras inferiores a los 100.000 hematíes/min. Puede haber tendencia a una ligera disminución del filtrado glomerular, y no es infrecuente una hipertensión leve (aunque si tenemos en cuenta que es una enfermedad de personas de más de 40 años, esto no resulta extraño). Su pronóstico no es malo, aunque puede observarse una evolución muy variable: un pequeño porcentaje de remisiones espontáneas (10-20%); otro pequeño porcentaje que desarrolla rápidamente una mala evolución; en el resto de los casos se consigue una remisión completa o parcial, pero sin evolucionar a insuficiencia renal. En los casos que evolucionan rápidamente mal, hay que sospechar trombosis de las venas renales o de la vena cava o, menos frecuentemente, una proliferación extracapilar añadida.

Glomerulonefritis primarias crónicas proliferativas

GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA MESANGIAL

Estudiando las biopsias obtenidas de pacientes con este tipo de GN sólo con microscopía óptica normal y tinciones habituales, se observa un aumento del número de células mesangiales y de la sustancia mesangial, pero no una alteración de la pared capilar; no hay proliferación de las células epiteliales, ni tampoco depósitos subendoteliales ni extramembranosos. Si estudiamos la biopsia con técnicas de IF, se encuentran patrones muy distintos, lo que permite subdividir este grupo en distintas formas anatomoclínicas (tabla 15-3).

Glomerulonefritis por IgA o nefropatía IgA (NIgA). *Anatomía patológica.* En esta forma se observan en el mesangio depósitos de IgA y complemento (a ve-

Tabla 15-3 Formas de glomerulonefritis mesangial observadas con técnicas de inmunofluorescencia

◆ IgA	Con brotes de hematuria, sin síndrome nefrótico, buena evolución
	Sin brotes de hematuria con síndrome nefrótico, hipertensión arterial, mala evolución
◆ IgM	Con síndrome nefrótico corticorresistente
◆ C1q	Con síndrome nefrótico corticorresistente
◆ IF negativa	Muy poco frecuente

ces también IgG o IgM, si bien en mucha menor intensidad). Estos depósitos son los responsables del aumento de la sustancia mesangial.

Etiopatogenia. La existencia de IgA y C en el mesangio sugiere que se trata de una enfermedad por IC. La IgA es una inmunoglobulina secretada por las mucosas respiratorias y digestivas; no se sabe cuál o cuáles pueden ser los antígenos que desencadenan la formación de estos IC, pero sin duda su depósito en el mesangio es el responsable de la reacción inflamatoria y de la proliferación celular.

Clínica. En la clínica se podrían distinguir dos tipos de pacientes: a) los que presentan hematuria macroscópica recidivante, coincidiendo generalmente estos episodios de hematuria macroscópica con infecciones respiratorias intercurrentes; entre los episodios de hematuria macroscópica persiste la hematuria microscópica, y b) los que casi nunca presentan hematuria macroscópica. Otro dato que puede ayudar a distinguir entre estos dos subgrupos es la evolución de cada uno de ellos: los pacientes con hematuria macroscópica rara vez desarrollan síndrome nefrótico ni hipertensión arterial (HTA) y, en general, su evolución es mucho más benigna que la del otro grupo. No es raro que en los pacientes que sólo tienen hematuria microscópica aparezca proteinuria importante con síndrome nefrótico, HTA y evolución hacia la insuficiencia renal. En su conjunto, una cuarta parte de todos los pacientes con NIgA terminan con fracaso renal crónico (FRC) y prácticamente todos han presentado proteinuria importante e HTA. En estos enfermos, se pueden ver dos evoluciones poco frecuentes: unos evolucionan a fracaso renal agudo (FRA) coincidiendo con brotes de infección y hematuria ma-

croscópica, y habitualmente se recuperan; mientras que otros pacientes pueden seguir una evolución rápidamente progresiva que determina que, en una segunda biopsia, se encuentre proliferación extracapilar importante. La enfermedad puede reproducirse en el riñón trasplantado, pero habitualmente con poca gravedad y, por tanto, no es una contraindicación para este tipo de tratamiento. Nunca desarrollan hipocomplementemia; éste es un dato que puede servir para hacer el diagnóstico diferencial entre estas nefropatías y la GN aguda postinfecciosa o la GN membranoproliferativa (v. más adelante).

Glomerulonefritis mesangial con IgM. En un pequeño número de pacientes con una biopsia en la que se observa proliferación de las células mesangiales y aumento de la sustancia mesangial, pueden detectarse depósitos de IgM mediante IF. Clínicamente, estos pacientes presentan un síndrome nefrótico, que habitualmente es corticorresistente o al menos corticodependiente, y con mucha frecuencia evolucionan a FRC. En algunos casos, una segunda biopsia ha demostrado su evolución a GEF.

Glomerulonefritis mesangial con complemento. Un grupo muy reducido de pacientes muestra en el mesangio un depósito de la fracción C1q del complemento. También presentan un síndrome nefrótico y son asimismo resistentes a los tratamientos.

Glomerulonefritis mesangial sin depósitos de inmunofluorescencia. Un número no pequeño de las GN proliferativas mesangiales no presentan ningún tipo de depósito; el estudio de estos pacientes no está sistematizado y es poco lo que se puede decir al respecto. La opinión más extendida es que se trata de GNA postinfecciosas, en las que ha pasado desapercibido el episodio agudo y todavía está sin resolver el cuadro.

GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA FOCAL Y SEGMENTARIA

Hace unos años esta entidad estaba perfectamente identificada y aislada; hoy día se considera que son GN mesangiales, las cuales, según el estudio histológico y quizás el punto de vista del patólogo, son clasificadas como focales, es decir, con proliferación y aumento del mesangio de forma focal y segmentaria. Con las técnicas de IF se encuentran

los mismos patrones que los descritos en las secciones anteriores, si bien la mayoría de ellas son IgA. Un detalle muy importante a favor de esta teoría es que, aunque la lesión haya sido clasificada como focal, el depósito de IgA es difuso y afecta todos los glomérulos.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA O MESANGIOCAPILAR

Anatomía patológica (tabla 15-4). En estas GN existe proliferación de las células mesangiales y depósitos en el mesangio pero, además y de forma muy característica, hay depósitos subendoteliales, esto es, dispuestos entre el endotelio y la MBG, que dan una imagen engrosada de la pared capilar; ésta es la razón de los dos nombres que recibe esta entidad: *membranoproliferativa* y *mesangiocapilar*. Estos depósitos subendoteliales dan una imagen conocida como de «doble contorno» (vía de tren) de la MBG, ya que con plata se observa la tinción de la MBG y, por dentro, la presencia de estos depósitos. Se pueden diferenciar tres subgrupos anatomopatológicos:

GNMP de tipo I. Presenta la histología que acabamos de describir, así como IgG y complemento en IF; a éstas se pueden asociar otras inmunoglobulinas, que se depositan periféricamente, siguiendo la pared capilar.

GNMP de tipo II. En ella existen depósitos mesangiales, pero no subendoteliales sino intra-MBG, siendo los depósitos de IF casi exclusivamente de complemento.

GNP de tipo III. Aparecen depósitos en los mismos sitios que los tipos I y II (mesangiales, subendoteliales y en la MBG), y además en la cara epitelial de la MBG.

Clínicamente, existe alguna pequeña diferencia, que veremos a continuación, entre los tipos I y II; el tipo III es más raro y menos conocido.

Tabla 15-4 Formas anatomopatológicas de las glomerulonefritis membranoproliferativas

- ❖ Tipo I: Depósitos mesangiales y subendoteliales de IgG + C
- ❖ Tipo II: Depósitos densos mesangiales en MBG, sólo C
- ❖ Tipo III: Depósitos mesangiales, subendoteliales, intra y extra-MBG

Etiopatogenia. Como siempre, la existencia de inmunoglobulinas y complemento informan sobre la existencia de IC. Un dato que todavía no se sabe interpretar bien es el distinto comportamiento de la cadena del complemento en las distintas formas de GNMP: en el tipo I suelen estar disminuidos todos los factores, especialmente C4 y C3, por lo que parece tratarse de una activación de la vía clásica; en cambio, en el tipo II no suele estar disminuido el C4, por lo que parece ser una activación de la vía alterna. Se conocen algunos de los antígenos (p. ej., el virus de la hepatitis C), pero en la mayoría de los casos no se pasa de sospechar una infección respiratoria como causante del inicio de la enfermedad renal.

Clínica. Es la más florida de las GN crónicas; afecta a personas jóvenes, más frecuentemente en mujeres, y no rara vez va precedida de una infección respiratoria, como ocurre con las GNA. Da lugar a hematuria, proteinuria importante, casi siempre con síndrome nefrótico, tendencia a HTA e insuficiencia renal; no obstante, tarda varios años (entre 5 y 10) en llegar a una situación de FRC. Un dato característico que aparece en casi el 80 % de los pacientes es la hipocomplementemia, si bien este dato analítico no se sabe interpretar correctamente, ya que no tiene valor pronóstico ni tampoco indica mayor o menor actividad o reactivación. En algunos casos, la enfermedad puede adoptar un curso rápidamente progresivo y, en una segunda biopsia, mostrar proliferación extracapilar. La enfermedad, con más fre-

cuencia en el tipo II, puede reproducirse en el riñón trasplantado, e incluso llevar a su destrucción.

En la tabla 15-5 se expresa de manera muy esquemática la clasificación de las distintas GN, su sintomatología e IF.

GNMP, crioglobulina y virus de la hepatitis C (VHC). Desde hace tiempo, se sabe que las crioglobulinemias mixtas esenciales pueden cursar con una GN que, desde el punto de vista anatomopatológico, es una GNMP, en la que además se pueden ver trombos hialinos en los capilares glomerulares, con una IF muy positiva. También es más intensa la presencia de macrófagos y, con microscopio electrónico, se pueden observar unas estructuras tubulares denominadas *crioglobulinas precipitadas*. Estos enfermos pueden presentar un cuadro completo de crioglobulinemia, con púrpura, plaquetopenia y alteración de la analítica hepática. Muchos de estos pacientes tienen anticuerpos y antígenos (PCR) del virus de la hepatitis C. Por esto, en todos los pacientes con GNMP, se deben buscar estos anticuerpos y antígenos contra el VHC, ya que pueden ser portadores asintomáticos y puede ser ésta la causa de la GNMP; en estos casos, habría que pensar en una terapéutica propia de esta situación.

TRATAMIENTO DE LAS GLOMERULONEFRITIS PRIMARIAS (tabla 15-6)

En este apartado, vamos a abordar el tratamiento de las GN subagudas y crónicas. En primer lugar,

Tabla 15-5 Clasificación de las glomerulonefritis

Tipo de GN	Edad	Síndrome nefrótico	Hematuria	Hipertensión arterial	Insuficiencia renal	Inmunofluorescencia
No proliferativas						
LHM	< 10	+++	--	--	--	Negativa
GEF	< 10	+++	±	±	±	IgM
NM	> 40	+++	±	±	±	IgG + C, MBC
Proliferativas						
Endocapilar	15-25	--	+++	±	±	IgG + C, mesangial
Extracapilar	< 25/50	+++	+++	±	+++	Lineal, granular, negativa
Mesangial	15-25	25 %	+++	25 %	25 %	IgA, IgM, negativa
Focal	15-25	--	+++	-	-	IgA
Membranoproliferativa o mesangiocapilar	15-25	+++	+++	++	++	C + IgG

Tabla 15-6 Medicaciones en el tratamiento de las glomerulonefritis

- ◆ Esteroides: actúan sobre el complejo NF-KB
- ◆ Mostazas nitrogenadas: antitumorales y alquilantes
Clorambucil
Ciclofosfamida
- ◆ Inhibidores de la síntesis de las purinas: impiden la síntesis de DNA, RNA y Ac
Azatioprina
Micofenolato mofetil
- ◆ Anticalcineurinas: dificultan la síntesis de IL-2, IL-4, etc.
Ciclosporina
Tacrolimus
- ◆ Plasmaféresis: eliminan los Ac, Ag e IC
- ◆ Terapéuticas experimentales
Inmunoglobulinas i.v.
Ac monoclonales humanizados
Linfocitoféresis

analizaremos los distintos procedimientos terapéuticos y los fármacos utilizados y, posteriormente, veremos cómo se aplican en cada una de las distintas formas de GN.

Esteroides. Los corticoides suprarrenales o esteroides sintéticos ejercen una acción antiinflamatoria e inmunosupresora. Su principal punto de acción es el complejo citoplasmático NF-KB, cuya misión es regular una multitud de genes responsables de la transcripción de moléculas de adhesión y citocinas. Los esteroides más usados son la prednisona y la prednisolona, que se administran oralmente y tienen una actividad muy semejante. También se puede utilizar la metilprednisolona por vía intravenosa, que tiene una actividad superior en un 25 %. Los esteroides son medicamentos muy útiles pero con muchos efectos secundarios; enumeramos a continuación los más importantes: obesidad cushingoide, hipertriosis, osteoporosis, hiperglucemia y diabetes mellitus insulino dependiente, excitación e insomnio con algún cuadro psicótico, úlceras gastroduodenales, hipercoagulabilidad, etc.

Clorambucil y ciclofosfamida. Son dos fármacos alquilantes o antitumorales, que actúan destruyendo las células en mitosis. Producen linfopenia y, secundariamente, disminuyen la reacción inmunológica. El clorambucil se administra por vía oral, la ciclofosfamida se puede dar vía oral o intravenosa. El primero de ellos tiene una acción más lenta y, por tanto, se regula mejor, mientras que el segundo es

más rápido, tanto para producir los efectos terapéuticos buscados como los efectos secundarios indeseables; por esta razón la ciclofosfamida estaría indicada en situaciones de mayor emergencia. También pueden dar lugar a bastantes complicaciones: ambos fármacos pueden producir aplasia medular o depresión de cualquiera de las tres series; con ambos se ha descrito alteración gonadal, concretamente azoospermia y pérdida de la función ovárica, así como probabilidad de desarrollar leucemia a largo plazo. Con la ciclofosfamida se produce además alopecia –muy molesta en la mujer–, cistitis hemorrágicas y tumores del urotelio.

Azatioprina y micofenolato mofetil (MMF). En la actualidad, el MMF está sustituyendo a la azatioprina y, probablemente, este último fármaco dejará prácticamente de usarse. Ambos fármacos interfieren sobre las purinas, impidiendo la síntesis de ácidos nucleicos DNA y RNA; el MMF interfiere en la síntesis *de novo* de la guanidina y, por tanto, impide la replicación del DNA. Ambos inhiben la síntesis de anticuerpos. Su efecto secundario más importante, aunque poco frecuente, es la depresión de las series sanguíneas. El MMF provoca con cierta frecuencia diarrea, que cede fácilmente disminuyendo la dosis. Como todos los inmunosupresores, favorece la aparición de infecciones, sobre todo por virus: citomegalovirus, herpes zoster, etc.

Ciclosporina y tacrolimus. Actúan sobre la calcineurina, dificultando la síntesis de IL-2, IL-4 e interferón- γ y aumentando el TGF- β ; tienen pues una gran capacidad para inhibir el brazo efector de la inmunorreacción. Ambos pueden producir hiperglucemia, hipercolesterolemia y temblor; la ciclosporina puede causar además hipertrofia gingival y alteración de la morfología facial.

Plasmaféresis. La plasmaféresis no es un fármaco sino una técnica terapéutica. Aparentemente, es semejante a la hemodiálisis: la sangre pasa por un circuito extracorpóreo, en el que hay un filtro capilar semejante al de las diálisis, pero los poros de la membrana que componen los capilares del filtro son mayores, por lo que dejan pasar moléculas de peso muy elevado, incluidos los IC. Con esta técnica, se pretende depurar al organismo de los anticuerpos, los antígenos y los IC responsables del desencadenamiento de la GN. El inconveniente es la depleción

simultánea de sustancias fundamentales, como albúmina, factores de la coagulación o anticuerpos beneficiosos para luchar contra infecciones intercurrentes.

Tratamiento de las distintas formas anatomoclinicas

En este apartado se estudiará de forma individualizada el tratamiento de las distintas GN. Si se realizase un análisis muy detallado, veríamos que en muchos casos las decisiones terapéuticas son empíricas, con una base científica no demasiado fuerte y basadas, muchas veces, en la experiencia personal, siempre limitada y casuística.

LESIONES HISTOLÓGICAS MÍNIMAS

Todos los autores están de acuerdo en que el medicamento de elección en este caso son los corticoides, en general la prednisona, a una dosis inicial de 1 mg/kg/día para los adultos y el doble para los niños; no obstante, más allá de este punto comienzan las discrepancias. Sobre la duración de este tratamiento existen distintas opiniones. Lo más frecuente, es que se mantenga 1 mes y después se disminuya a la mitad de la dosis, que se puede tomar todos los días (0,5 mg/kg/día) o en días alternos (1 mg/kg/días alternos), manteniéndose durante un mínimo de 3 meses más (para otros autores, 5 meses). Algunos autores consideran que la dosis inicial se debe mantener hasta que se haya conseguido una gran reducción de la proteinuria; dicho tiempo puede oscilar entre 2 semanas y 2 meses. En la primera y segunda recaídas, lo más habitual es seguir con la misma pauta terapéutica, pero en los pacientes corticorresistentes, corticodependientes o que sufren muchas recaídas, se está de acuerdo en utilizar un fármaco alquilante. Mi preferencia es el clorambucil, a una dosis inicial de 0,2 mg/kg/día durante 1 mes, seguida después de 0,1 mg/kg/día, durante un total de 5-6 meses; durante todo el tratamiento se debe vigilar el hemograma y las enzimas hepáticas. Otros autores prefieren la ciclofosfamida a una dosis de 2 mg/kg/día, administrada, en general, durante no más de 8 semanas, ya que pasado ese tiempo los riesgos de efectos secundarios graves son muy grandes.

En los pacientes en que a pesar de todos estos tratamientos, persisten las recaídas, se puede seguir una de estas dos posibilidades (o las dos, una después de la otra): utilizar la ciclosporina o el MMF. El

primero de estos fármacos se viene utilizando desde hace más tiempo; los resultados publicados son irregulares, pero en los corticodependientes tendría una ventaja ya que, a largo plazo, los efectos secundarios de la ciclosporina son menores que los de la prednisona y, por tanto, es preferible mantener crónicamente a un paciente con ciclosporina que con esteroides suprarrenales. La experiencia con MMF es muy escasa, y todavía no se pueden extraer conclusiones, aunque resulta relativamente esperanzadora.

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

Para la mayoría de los autores, la pauta de tratamiento de esta entidad sería la misma que para las LHM, teniendo en cuenta que la corticorresistencia y la corticodependencia son, con mucho, más frecuentes que en las LHM. Así, estos autores aconsejan mantener la dosis inicial o de ataque de los esteroides durante más tiempo, alargándola un mínimo de 2 meses, hasta que se inicie el descenso de la proteinuria. Otros autores, entre los cuales me incluyo, pensamos que estadísticamente un paciente con GEF tiene muy pocas probabilidades de alcanzar una situación estable sólo con corticoides y, por tanto, es mejor administrar desde el principio fármacos alquilantes y/o los nuevos inmunosupresores. Eso evita un largo período de esteroides, con las consiguientes complicaciones y el desánimo del paciente y sus familiares.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

Esta entidad es objeto de múltiples estudios y pautas terapéuticas, que van desde el nihilismo a la agresividad extrema, es decir, desde la opinión de que un porcentaje elevado de casos tiene remisiones espontáneas y no necesita tratamiento, hasta la administración de dosis elevadas de metilprednisona y ciclofosfamida por vía intravenosa. Algunos autores tenemos una experiencia y posición intermedia: por un lado, pensamos que el número de remisiones espontáneas es bajo; por otro lado, nuestra experiencia es negativa en el tratamiento exclusivo con prednisona y, en cambio, nos parece observar mayor número de remisiones con la utilización de alquilantes y una dosis baja (30 mg/día) de prednisona durante unos 6 meses. Al igual que en el caso de las entidades anteriores, todavía no está establecida la utilidad de la ciclosporina y el MMF, pero confiamos en dichos fármacos.

GLOMERULONEFRITIS POR IGA

Esta entidad puede tener dos expresiones clínicas: a) una forma con síndrome nefrótico, o al menos con proteinuria importante y/o HTA grave, que generalmente no presenta episodios de hematuria macroscópica, pero sí un porcentaje elevado de evolución desfavorable hacia IRC, y b) una forma sólo con crisis macroscópicas de hematuria, sin hipertensión ni síndrome nefrótico, y con buen pronóstico. En el grupo de buen pronóstico no se aconsejan tratamientos agresivos. En el primer grupo estaría indicado un fármaco más activo, aunque tuviera sus riesgos, pero ¿cuál? La respuesta no está clara, aunque en estos momentos parece que la literatura se inclina hacia el MMF.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

Tampoco las opiniones son unánimes ni claras por lo que hace al tratamiento de esta entidad. Según algunos autores, ningún tratamiento ha demostrado su utilidad mientras que para otros (entre los que me incluyo) el uso de alquilantes y dosis bajas de prednisona consigue algunas remisiones completas o mejoría de la proteinuria, preservando mejor la función renal. Los que somos de esta opinión tenemos además confianza en el MMF.

GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVAS EXTRACAPILARES O SUBAGUDAS

Como se recordará, esta entidad está formada por varias enfermedades: a) con anticuerpos anti-MBG, b) con inmunocomplejos (IC), y c) paucimune con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA+) y una evolución a menudo rápidamente progresiva hacia FRA, por lo que parece razonable y lícito ser terapéuticamente agresivo. El razonamiento es el siguiente: a) si existen antígenos, anticuerpos e IC circulantes, hay que eliminarlos; b) hay que evitar o controlar la reacción inflamatoria que estos elementos producen en el riñón, y c) hay que evitar la producción de nuevos anticuerpos e IC. Para conseguir todo esto se plantea el siguiente tratamiento: plasmaféresis para eliminar anticuerpos, antígenos e IC; dosis elevadas de esteroides, con la intención de controlar la lesión inflamatoria, y fármacos inmunosupresores de tipo alquilante, azatioprina o MMF, para evitar la producción de nuevos Ac.

GNEC de tipo I (anticuerpos anti-MBG). La evolución de esta enfermedad era fatal en el 100 % de

los casos antes de los tratamientos actuales. En estos momentos, el pronóstico se podría resumir de la siguiente manera. La hemorragia pulmonar suele ceder muy rápidamente al tratamiento con plasmaféresis. Los pacientes tratados antes de necesitar diálisis, o con cifras de creatinina en sangre no superiores a los 6 mg/dl, responden en un porcentaje bastante elevado pero, si el paciente comienza el tratamiento cuando ya necesita diálisis, los resultados son muy pobres. Respecto al uso de bolos de prednisona, las opiniones son contradictorias pero, en general, no parecen muy eficaces. Debe tenerse presente que, en los pacientes con presencia simultánea de anti-MBG y ANCA, los resultados son mejores, incluso en aquellos que ya han iniciado el tratamiento dialítico; por esta razón, en todos los pacientes con GNEC y anticuerpos anti-MBG, se debe buscar la existencia de ANCA, ya que nuestra actitud terapéutica será más agresiva si estos son positivos.

GNEC de tipo II (con IC). En este tipo de GNEC se aplican los siguientes criterios:

1. En las GN postinfecciosas y en los abscesos viscerales es necesario el control de la infección, incluyendo cirugía de la válvula y del *shunt*, pero sin que se tienda a utilizar inmunosupresión.
2. Existe disparidad de opiniones en cuanto al tratamiento de las GNEC secundarias a una GN primaria: si las semilunas aparecen en la primera biopsia, sin cuadro de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), no se suele aconsejar modificar la pauta terapéutica habitual para cada una de las GN; si las semilunas aparecen en el cuadro de una GNRP, se aconseja tratar activamente, según las pautas de cada escuela.
3. En las GN secundarias a enfermedad sistémica, se debe considerar que, excepto en el lupus eritematoso sistémico (LES) y púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), las semilunas son casos anecdóticos (uno o dos pacientes). Incluso en los grupos más frecuentes, esto es, en los de LES y PSH, los casos son raros y no existe una opinión común; no obstante, al igual que en las GN primarias, se tiende a administrar un tratamiento inmunosupresor activo si la anatomía patológica se acompaña de un cuadro de GNRP.
4. En otros dos grupos (causas yatrogénicas y causas varias), las casuísticas son tan escasas que no

se puede deducir nada sobre la clínica, el pronóstico o el tratamiento.

GNEC de tipo III (pauciimmune). Las GN pauciimmune ANCA positivas forman el grupo más numeroso dentro del conjunto de las GNEC. La mayoría de los autores están de acuerdo en admitir que su evolución es más favorable que la de anti-MBG. En estos últimos 10 años, se han utilizado distintas pautas terapéuticas, que suelen derivar de la diseñada por el National Institute of Health, que sólo utilizaba esteroides y ciclofosfamida, y de la elaborada por el Hammersmith Hospital. De manera esquemática, esta última se podría resumir de la manera siguiente: inicialmente, y si no hay una situación que evolucione con rapidez a FRA, se empieza un tratamiento con prednisona (60 mg/día) y ciclofosfamida (2-3 mg/kg/día). Si la situación es grave y la evolución rápidamente progresiva, se tratan mediante plasmaféresis o «choques» de metilprednisona. El grupo de Rees aconseja la utilización de plasmaféresis. La plasmaféresis es de 3-4 l diarios, el líquido de sustitución con albúmina y el total de plasmaféresis varía entre 5 y 10 días. Si en lugar de plasmaféresis se utilizan bolos de metilprednisolona, su dosis suele ser de entre 20 y 7 mg/kg/día, si bien algunos autores utilizan dosis superiores o inferiores. En general, se aconsejan 3 bolos. Si los pacientes responden a estos tratamientos, se disminuye progresiva pero lentamente la prednisona hasta llegar, el quinto mes, a 10 mg/día y, el octavo o noveno mes, a 7,5 mg/día. En cuanto a la ciclofosfamida, algunos autores (entre ellos, el Hammersmith Hospital), la sustituyen al tercer mes por azatioprina a unos 2 mg/kg/día durante un año y, más tarde, a 75-100 mg/día. ¿Cuánto tiempo se debe mantener este tratamiento? No existe una respuesta clara. En general, se considera que, en aquellos pacientes que presentan clínica activa, son ANCA positivos, y en los que estos ANCA fueron c o proteinasa-3 positivos el riesgo de recaer es mayor y, por tanto, serían aquellos en los cuales el tratamiento debería prolongarse más.

Recaídas. Cuando un paciente presenta una pequeña recaída, sin gran afectación de la función renal, suele bastar con incrementar las dosis de prednisona y azatioprina. Si la recaída es grave y existe (o creemos que se puede producir) una afectación visceral de consideración, fundamentalmente FRA, se debe iniciar el tratamiento de nuevo: plasmafé-

resis o metilprednisolona en dosis elevadas y ciclofosfamida.

Ciclofosfamida. ¿Es preferible un bolo o una dosis diaria? Las razones para utilizar bolos son dos: menor dosis total de medicamento y menor incidencia de cistitis hemorrágica al utilizar MESNA. La dosis suele ser de 0,5-0,75 g/m², y los intervalos varían, según los autores, entre 2 semanas y 2 meses. Realmente, al revisar la literatura no se puede deducir con certeza cuál es el mejor esquema, bolos o dosis diaria.

Resultados. En este tipo de GNEC (pauciimmune), la mayoría de los autores son relativamente optimistas y consideran que se puede conseguir una remisión completa en un 70-80 % de los pacientes, incluyendo aquellos que están en tratamiento con diálisis. En cuanto a la función renal, suele mejorar bastante rápidamente; aquellos pacientes que tardan en independizarse de la diálisis o que persisten con creatininas próximas a los 3 mg/dl suelen evolucionar lentamente a IRC. La recaída es un riesgo que siempre existe y puede presentarse en los 3 primeros meses o incluso años (más de 15) después de estar aparentemente curados. La frecuencia de las recaídas varía según autores entre un 33 y un 50 % de los pacientes. La mayoría de las recaídas pueden controlarse, pero unas pocas pueden producir la muerte del enfermo o la pérdida de la función renal. En cuanto a la mortalidad, las distintas publicaciones suelen ofrecer datos semejantes: un 10 % al inicio de la patología, debido a complicaciones de la enfermedad (hemorragia pulmonar, infecciones, etc.); otro 10 % a lo largo del primer año, en general por complicaciones secundarias a la inmunosupresión, incluidas las enfermedades hematológicas; una supervivencia de entre 60 y 70 % a los 5 años, y de un 50 % a los 10 años. La mortalidad en estos años se debe a todo lo dicho anteriormente y además las causas propias de una población «vieja».

Terapéuticas experimentales:

1. Inmunomoduladores.
2. Inmunoglobulina intravenosa.
3. Anticuerpos monoclonales. Esta terapéutica todavía está en fase de experimentación y se basa en el uso de anticuerpos monoclonales anticélulas T, en concreto anti-CD52 y CD4, obtenidos mediante técnicas de ingeniería genética, por lo que se trata de anticuerpos «humanizados».

4. Linfocitoféresis. Este tipo de terapéutica se basa en la misma idea que la anterior, es decir, en la patogenicidad de los macrófagos y las células T. Mediante técnicas de aféresis se eliminan este tipo de células.

Bibliografía recomendada

- Adler SG, Nast CC. Nefropatía membranosa. En: Greenberg A, ed. Tratado de las enfermedades renales, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Black RM. Minimal change disease. En: Black RM, ed. Clinical Problems in Nephrology. Boston: Little, Brown Co, 1996.
- Black RM. Focal glomerulosclerosis. En: Black RM, ed. Clinical Problems in Nephrology. Boston: Little, Brown Co, 1996.
- Black RM. Membranous nephropathy. En: Black RM, ed. Clinical Problems in Nephrology. Boston: Little, Brown Co, 1996.
- Black RM. IgA nephropathy. En: Black RM, ed. Clinical Problems in Nephrology. Boston: Little, Brown Co, 1996.
- Black RM. Membranoproliferative glomerulonephritis. En: Black RM, ed. Clinical Problems in Nephrology. Boston: Little, Brown Co, 1996.
- Couser WG. Membranous nephropathy. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby, 2000.
- D'Agati V. Glomerulonefritis membranoproliferativa. En: Greenberg A, ed. Tratado de las enfermedades renales, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Feehally J. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby, 2000.
- Glassock RJ, Cohen AH, Adler SG. Primary glomerular diseases. En: Brenner & Rector eds. The kidney, 5.ª ed. (vol. 2). Philadelphia: WB Saunders Co, 1996.
- Gonzalo A. Glomerulonefritis mesangiocapilar. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana, 1998.
- Johnson RJ, Alpers CE, Schena FP. Membranoproliferative glomerulonephritis and cryoglobulinemic glomerulonephritis. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby, 2000.
- Julián BA. Nefropatía mesangial IgA y trastornos asociados. En: Greenberg A, ed. Tratado de las enfermedades renales, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Mason PD. Minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby, 2000.
- Mezzano S. Nefropatía membranosa. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana, 1998.
- Rivera F, Aranda I, Egido J. Nefropatía mesangial. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana, 1998.
- Siegel NJ. Nefropatía de cambios mínimos. En: Greenberg A, ed. Tratado de las enfermedades renales, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Simón J, Zamora I. Nefropatía de cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana, 1998.

Nefropatías tubulointersticiales agudas (NTIA). Necrosis cortical. Necrosis papilar

Definición
Anatomía patológica
Clasificación
NTIA isquémicas
NTIA tóxicas
NTIA tóxicas endógenas
NTIA tóxicas exógenas iatrogénicas
NTIA tóxicas exógenas industriales
NTIA inmunoalérgicas
NTIA inmunoalérgicas medicamentosas
NTIA inmunoalérgica por infecciones
NTIA infecciosas
Pielonefritis aguda (PNA)
NTIA idiopáticas
Necrosis cortical
Necrosis papilar aguda

DEFINICIÓN

En este capítulo, como tantas veces en medicina, se plantea un problema conceptual o semántico: ¿qué es una nefritis intersticial? ¿qué es una necrosis tubular?, ¿qué es una nefritis o nefropatía tubulointersticial? En primer lugar, debemos recordar que el intersticio es el tejido casi virtual que rodea completamente la nefrona desde el glomérulo hasta el tubo colector. En la corteza renal de un riñón sano no se ve prácticamente nada de intersticio; sólo cuando hay alguna patología que afecta al intersticio, se observa una separación de las membranas basales de los túbulos y se aprecia la existencia de este tejido. La definición de nefritis intersticial o de necrosis tubular es de tipo anatómico. Así, en la nefritis intersticial inmunoalérgica se dice que el intersticio está aumentado e infiltrado y, en la necrosis tubular, se observa la muerte y caída de las células tubulares, pero en cualquiera de estas situaciones se observa la lesión de la otra estructura. De este modo, en la nefritis intersticial se ven zonas de necrosis tubular, más o menos extensas y, en la necrosis tubular, siempre existe edema e infiltrado del intersticio. Por tanto, ¿debemos hablar de nefritis intersticial o de nefro-

patía tubulointersticial?, ¿de nefritis tubular o de nefropatía tubulointersticial? Existen todavía situaciones más complejas y, desde luego, si la enfermedad se vuelve crónica, siempre se produce destrucción tubular y esclerosis intersticial. Por estas razones, me parece más sencillo denominar este grupo de enfermedades *tubulointersticiales*, sabiendo que en unos casos la lesión es más intersticial y en otras más tubular; más tarde, en cada caso se intentará una definición y descripción lo más exactas posible.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En las nefropatías tubulointersticiales siempre se observa un edema intersticial que separa unas nefronas de otras; por tanto, las basales tubulares no están unas junto a otras, como se ve en la estructura de un riñón normal. También se observa infiltrado celular, pudiendo el tipo de células variar según la etiología de la nefropatía. En los túbulos se aprecia lesión de las células, con necrosis y caída de éstas a la luz tubular formando cilindros celulares. En las nefropatías isquémicas, la lesión se produce tanto a la altura del tubo proximal como del distal, pero es más intenso en el distal y, además, se suele ver la ro-

tura de la membrana basal o *tubulorrexis*. En las tóxicas, la afectación se centra fundamentalmente en los túbulos proximales.

CLASIFICACIÓN

Aceptada esta definición de nefritis o nefropatía tubulointersticial, la clasificación de todas las enfermedades renales que afectan de forma aguda a los tubos y al intersticio, y que no son secundarias a enfermedades sistémicas, se podría realizar de la forma expresada en la tabla 16-1.

NTIA isquémicas

También denominadas *necrosis tubulares*. Estas entidades ya han sido descritas en los capítulos dedicados al fracaso renal agudo (FRA) (caps. 10 y 11).

NTIA tóxicas

Aunque ya se ha hecho referencia a estas enfermedades en los capítulos 10 y 11, se estudiarán aquí con algo más de detalle.

NTIA TÓXICAS ENDÓGENAS (tabla 16-2)

Hemoglobina. La hemoglobina libre en el plasma aparece por hemólisis intravascular la cual, a su vez, puede verse en distintas circunstancias: error transfusional, hemólisis autoinmunes, circulación extracorpórea en la cirugía cardíaca o en la hemodiálisis, paludismo, leptospirosis o mordeduras de serpientes. La hemoglobina es poco tóxica y, en los casos de FRA, siempre se asocia a otro factor (p. ej., hemorragia, sepsis, etc.). Si la hemólisis es muy intensa, se puede tratar con plasmaféresis y eliminación de la hemoglobina libre.

Tabla 16-1 Clasificación de las NTIA

- ◆ Isquémicas
- ◆ Tóxicas
 - Tóxicos endógenos: hemoglobina, mioglobina, bilirrubina, paraproteínas, calcio, ácido úrico
 - Tóxicos exógenos
 - Yatrogénicos: antibióticos, antivirales, anestésicos, contrastes radiológicos, antitumorales
 - Industriales: solventes, metales
- ◆ Inmunoalérgicas
- ◆ Infecciosas
 - Pielonefritis agudas
 - Infecciosas sin invasión del parénquima
- ◆ Idiopáticas

Tabla 16-2 Tóxicos endógenos en las NTIA

- ◆ Hemoglobina libre
 - Error transfusional
 - Hemólisis autoinmunes
 - Circulación extracorpórea
 - Paludismo
 - Leptospirosis
 - Mordedura de serpiente
- ◆ Mioglobina libre
 - Crush syndrome
 - Drogadictos
 - Carreras de tipo maratón
 - Crisis de gran mal

Mioglobina. La rhabdomiólisis produce FRA por dos mecanismos: por un lado, la mioglobina se filtra en el glomérulo y llega al tubo distal; al acidificarse la orina se forman cilindros y se produce obstrucción tubular; por otro lado se produce vasoconstricción renal. El FRA por mioglobinuria es una de las descripciones clásicas de la nefrología; ya en 1941, Bywaters describió el *crush syndrome* en las víctimas de los bombardeos de Londres, durante los cuales los pacientes morían por FRA y no directamente por el traumatismo. En la actualidad, la causa más frecuente de rhabdomiólisis es la necrosis muscular que se produce en los drogadictos que, por una sobredosis, pasan muchas horas en coma, sin moverse, sobre los mismos músculos (glúteos y pantorrilla). Menos frecuente es la aparición de rhabdomiólisis después de una carrera de maratón (especialmente en verano) o de crisis convulsivas de gran mal. El tratamiento incluye forzar la diuresis y quizás alcalinizar, aunque esto último es más discutible, ya que un pH alcalino de la orina puede producir precipitación de sales cálcicas. También puede estar indicada la plasmaféresis para eliminar la mioglobina libre en plasma.

Bilirrubina. Es muy difícil probar la nefrotoxicidad de la bilirrubina ya que, siempre que hay hiperbilirrubinemia, existe enfermedad hepática y posibilidad de síndrome hepatorenal; de hecho, el FRA con bilirrubina elevada se asocia a litiasis y obstrucción de la vía biliar, muy frecuentemente complicado con colangitis.

Paraproteínas. Las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas se filtran en el glomérulo; dado que son tóxicas para las células tubulares, producen *nefro-*

Hidden page

intercurrentes (hipotensión, mala perfusión renal, etc.), que a los anestésicos en sí. De estos fármacos los fluorados parecen ser los más peligrosos, especialmente el metoxiflurano. Su mecanismo de acción no está claro: por un lado, el flúor puede producir lesión de las células tubulares; por otro lado, puede producirse precipitación de oxalatos en la luz tubular. En algunos casos, se ha descrito que las lesiones intersticiales son tan intensas que el paciente no se recupera del FRA.

Contrastes radiológicos. A pesar de utilizarse contrastes no iónicos, la toxicidad de estos productos no ha desaparecido del todo. Aunque realmente la aparición de FRA es muy rara, lo más habitual es observar un aumento de la creatinina sanguínea en los días que siguen a la exploración radiológica. La nefrotoxicidad de estos productos aumenta con la presencia previa en el enfermo de nefropatía, enfermedades vasculares, disproteinemias y deshidratación o hipovolemia. La patogenia de la lesión renal se puede deber a dos mecanismos: una lesión directa de las células renales, como consecuencia de la hiperosmolaridad, y una vasoconstricción intrarrenal. La prevención es muy importante; para ello, estos pacientes deben mantenerse bien hidratados y deben, quizás, utilizarse bloqueantes de los canales del calcio, que evitarían la vasoconstricción intrarrenal.

Antitumorales. *Cisplatino.* La lesión renal es muy frecuente con este agente; la lesión más importante se produce en el tubo distal y, por esa razón, suelen alterarse las funciones de esta parte del tubo; así, se observa poliuria y pérdida de magnesio.

Ifostamida. Es un análogo del alquilante ciclofosfamida. La lesión renal que provoca se muestra más por trastornos tubulares que por FRA. Se suele observar hipopotasemia, acidosis tubular distal y diabetes insípida.

Metotrexato. Su toxicidad es doble: por un lado produce necrosis tubular y por otro precipitación de cristales. Es muy soluble en medio alcalino, por lo cual su prevención es la hidratación y alcalinización.

NTIA TÓXICAS EXÓGENAS INDUSTRIALES (tabla 16-4)

Pueden ser producidas por dos grupos de sustancias:

Metales. *Mercurio.* Las sales orgánicas e inorgánicas del mercurio son nefrotóxicas. Dentro de la ra-

Tabla 16-4 Tóxicos industriales en las NTIA

◆ Metales
Mercurio
Cobre
Cadmio
Plomo
Hidrógeno arseniado
◆ Solventes
Etilenglicol
Tetracloruro de carbono

za de estas intoxicaciones, a veces se observa necrosis tubular y FRA por la sal inorgánica sublimado de mercurio (HgCl_2). El cuadro clínico completo de la intoxicación mercurial incluye dolor abdominal, diarrea, hipotensión y shock.

Cobre. Su intoxicación produce necrosis tubular con sulfohemoglobina, hemólisis e hipotensión.

Cadmio. La intoxicación se suele producir por vía respiratoria, al inhalar vapores que contengan este metal. El cuadro clínico está dominado por la sintomatología de insuficiencia respiratoria; también pueden aparecer alteraciones hepáticas.

Plomo. La intoxicación por este metal es principalmente crónica. Produce lesión tubular proximal con síndromes tubulares y, mucho menos frecuentemente, FRA.

Hidrógeno arseniado. Es una intoxicación poco frecuente pero muy trágica. Se describe en forma de pequeñas epidemias entre los trabajadores de fábricas de hidrógeno, y está relacionada con la limpieza de conducciones, cisternas, etc., ya que en estas maniobras se desprende gas AsH_3 . Inicialmente, los pacientes presentan malestar general, escalofríos, mialgias y náuseas, signos seguidos con mayor o menor rapidez de hemólisis intensa, complicaciones pulmonares, hepáticas y neurológicas, así como FRA. El pronóstico es muy grave y se debe utilizar plasmaféresis, además de hemodiálisis.

Solventes. *Etilenglicol.* Este compuesto se utiliza como anticongelante y se ingiere bien por error, bien por un intento de suicidio. La sintomatología inicial es semejante a la de una borrachera y puede acabar con la muerte del paciente en 24 h tras un período de coma y convulsiones. Su segunda fase es respiratoria, con edema agudo pulmonar, y la tercera fase consiste en afectación renal. Este producto se metaboliza a ácido oxálico, que precipita dentro de los

tubos, formando cristales de oxálico que producen obstrucción, necrosis tubular y afectación intersticial importante. Se debe tener en cuenta que, además de la acidosis metabólica lógica de todo FRA, en esta intoxicación se produce una acidosis metabólica muy intensa. En el tratamiento debemos tener en cuenta dos factores. Por un lado, el etanol usa la misma vía metabólica que el etilenglicol, por lo que su administración puede bloquear y retrasar la aparición del ácido oxálico y, por tanto, de sus cristales; por esta razón, convendría administrar este alcohol a una dosis de 10 g/h. El otro aspecto que debemos recordar es que el etilenglicol se dializa; en consecuencia, la hemodiálisis puede ser un tratamiento preventivo del FRA.

Tetracloruro de carbono. Es un solvente de barnices y la mayoría de las veces su intoxicación se produce por inhalación inadvertida. Esto, unido a lo complejo de su sintomatología, hace que su diagnóstico sea muchas veces ignorado o realizado muy tarde. Dos o tres días después de la inhalación del producto comienzan los síntomas que, inicialmente, son digestivos e incluyen dolor abdominal, vómitos y fiebre. Puede ayudar al diagnóstico la aparición de hemorragia conjuntival, edema pulmonar e ictericia, momento en el que se puede encontrar elevación de la bilirrubina y las transaminasas. La oliguria tarda varios días en aparecer, lo cual puede llevar a errores diagnósticos; por esa razón, la mortalidad es relativamente elevada y, en ocasiones, la causa de la muerte es la insuficiencia hepática.

NTIA inmunoalérgicas (tabla 16-5)

En ocasiones, el FRA es consecuencia de una auténtica nefritis intersticial aguda (NIA), con infiltración celular del intersticio; en estos casos, frecuentemente las células que están presentes son eosinófilos, y la patogenia de la NIA es inmunoalérgica. Fundamentalmente se encuentran dos grupos de causas: medicamentosas e infecciosas. Los motivos para pensar que la etiopatogenia de las NIA medicamentosas es inmunoalérgica se basa en varios razonamientos: a) porque el cuadro no guarda relación con la dosis; b) porque esta entidad aparece sólo en un pequeño número de personas que toma estos preparados, y c) porque se presentan siempre después de exposición previa a este medicamento. Además, la existencia de sintomatología y alteraciones extrarrenales también hablan a favor de esta etiopatogenia. En las NIA de causa infecciosa, se

Tabla 16-5. NTIA de causa inmunoalérgica

❖ Causadas por medicamentos
Meticilina
Betalactámicos
Sulfamidas
Rifampicina
AINE
Tiacidas
Triamterene
Cimetidina
Alopurinol
❖ Causas infecciosas
Virus Hantaan
Estreptococos
Difteria
Leptospirosis
Rickettsias
Legionella

piensa en esta patogenia porque nunca se consigue aislar el germen en los riñones y el infiltrado celular no tiene neutrófilos. El mecanismo por el cual se produce la reacción inmunológica no está del todo claro pero parece que, en la mayoría de los casos, está mediado por mecanismos celulares: por un lado, la inmunofluorescencia (IF) suele ser negativa y, por otro, el infiltrado celular contiene muchos linfocitos T, que llegan a formar granulomas. No obstante, en algunas ocasiones se consigue demostrar el depósito de anticuerpos anti-membrana basal tubular (MBT) o de inmunocomplejos (IC). Los antígenos responsables de estas NIA (es decir, el fármaco o el germen) podrían ser extrarrenales y podrían depositarse en la MBT o actuar como un hapteno, desnaturalizando una proteína renal y convirtiéndola en antígeno, o formando IC que se depositan en el intersticio.

NIA INMUNOALÉRGICAS MEDICAMENTOSAS

Los fármacos que producen NIA por mecanismo inmunológico suelen tener una serie de propiedades en común. Suelen producir una clínica extrarenal semejante, consistente en malestar general, astenia, fiebre, artralgias y petequias; en la analítica, destaca la eosinofilia y, si se busca, la eosinofilia. La afectación renal puede comenzar con dolor lumbar por distensión de la cápsula renal, oliguria y orina turbia; en el sedimento, se encuentra hematuria, pero casi nunca cilindros hemáticos; la proteinuria es inferior a 1 g/l y no suelen aparecer ni edemas ni hipertensión.

Se han descrito bastantes medicamentos que producen esta NIA; el más frecuente y mejor conocido es la metilina, pero también se ha señalado su asociación con betalactámicos, sulfamidas, rifampicina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), diuréticos tiazídicos, triamterene, cimetidina y alopurinol.

De esta larga lista merecen destacarse las siguientes particularidades:

La rifampicina puede producir NIA bien después de reinstaurar el medicamento bien varios meses después de estar tomándolo de forma intermitente. Suele asociarse con hepatitis, hemólisis y trombopenia.

La NIA producida por alopurinol es más frecuente si existe insuficiencia renal; esto podría deberse a la retención de un metabolito del alopurinol, denominado *oxipurinol*.

En el caso de los AINE, no sólo aparece NIA, sino que se suele desarrollar síndrome nefrótico y, en la biopsia renal, se observa fusión de los pedicelos.

Como el tratamiento de un FRA producido por un medicamento puede ser distinto si se trata de una necrosis tubular (NT) o de una NIA inmunoalérgica, puede ser muy importante tener un diagnóstico de certeza; para ello, el único método seguro es la biopsia renal. Una aproximación es la gammagrafía con galio, que suele ser positiva en esta entidad y negativa en la NT.

La evolución de esta entidad se suele considerar benigna y de posible curación, pero no siempre es así; en ocasiones, persiste una ligera insuficiencia renal durante meses, o quizás de forma indefinida. Dentro de los fármacos que producen esta lesión, la metilina es de los más benignos.

En cuanto al tratamiento, la mayoría de los autores recomiendan la utilización de prednisona a dosis de 1 mg/kg/día durante una semana, y después disminuir lentamente la dosis a lo largo de un mes.

NIA INMUNOALÉRGICA POR INFECCIONES

El uso generalizado de los antibióticos ha hecho desaparecer casi por completo este cuadro, antes bastante frecuente. Pero todavía se ve en la actualidad y, quizás, vayan a aparecer incluso formas nuevas, como el virus Hantaan. Se trata de una enfermedad vírica que, hasta hace poco, sólo se conocía en Rusia y algunos países de Extremo Oriente, pero ya se han descrito pequeños brotes epidémicos en los Países Bajos. Se conoce también como *fiebre hemorrágica con nefropatía*, *fiebre hemorrágica epidé-*

mica o *nefropatía epidémica*. El cuadro se caracteriza por fiebre, dolor de cabeza, fotofobia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, trombopenia y complicaciones hemorrágicas; el reservorio del virus son los roedores y se trasmite por el aire. El cuadro renal es de FRA, con hematuria y proteinuria importantes, a veces de rango nefrótico; en la biopsia renal, se observa nefritis intersticial con infiltrados celulares (especialmente en la médula), hemorragia intersticial y congestión de los vasos. En la IF se observan depósitos granulares de IgG y complemento en la MBT. Si el paciente no muere por las complicaciones hemorrágicas o intercurrentes, la función renal se recupera por completo.

Otras infecciones en que se ha demostrado NIA inmunoalérgica son difteria, leptospirosis e infecciones por estreptococos, rickettsias y legionella.

NTIA infecciosas (tabla 16-6)

PIELONEFRITIS AGUDA (PNA)

La infección del parénquima renal por distintos gérmenes, en general bacterias gramnegativas, produce una nefritis intersticial o tubulointersticial aguda. Los gérmenes habitualmente proceden de la vía urológica y llegan al riñón por vía ascendente, diseminándose en éste desde la papila hasta la corteza y describiendo un área piramidal. En la histología, se observan zonas sanas y zonas de nefritis tubulointersticial, con edema e infiltrados celulares de neutrófilos y monocitos, y lesión tubular con tubos dilatados con cilindros de pus o leucocitarios. Normalmente los vasos y los glomérulos están intactos.

Clínicamente, el cuadro es el de una infección que puede tener un amplio espectro, pudiendo ir desde simplemente algo de fiebre, ligero dolor lumbar con o sin molestias de las vías urinarias, polaquiuria, disuria y nicturia, hasta un cuadro grave de sepsis, con fiebre alta, escalofríos, hipotensión, frialdad en zonas distales (nariz, manos, etc.), confusión mental y hemocultivos positivos. La función renal en los cua-

Tabla 16-6 Infecciones renales agudas

- ◆ Ascendente: pielonefritis aguda
- ◆ Hematógena: microabscesos
- ◆ Abscesos renales
- ◆ Abscesos perirrenales
- ◆ Pielonefritis enfisematosa

Hidden page

Tabla 16-8 Otros órganos afectados en la necrosis cortical renal

- ❖ Órganos afectados
 - Hígado
 - Hipófisis anterior
 - Bazo
 - Cerebro
 - Suprarrenales
 - Páncreas
 - Intestino
- ❖ Causas
 - Obstétricas
 - Cirugía aórtica
 - Pancreatitis
 - Politraumatismos
 - Sepsis
 - Mordedura de serpiente
 - Deshidratación en niños

necrosis de todas las estructuras del parénquima renal cortical, incluyendo arterias interlobares, arteriolas, glomérulos, tubos e intersticio, de tal manera que sólo una pequeña lámina de tejido subcapsular de 1 a 3 mm de espesor se libra de la necrosis. En la forma parcheada se alternan zonas de corteza, en las cuales hay necrosis de toda la nefrona, con otras sólo con necrosis tubular; la extensión de estas áreas varía, pero lo más habitual es que sean bastante extensas, con lo cual más del 50 % del tejido cortical está necrosado. Microscópicamente, se observa la necrosis de las arteriolas aferentes y la trombosis de las interlobares, sin que las arterias arqueadas aparezcan afectadas; los glomérulos, las células tubulares y las membranas basales se encuentran necrosados y presentan infiltración de polimorfonucleares. En la IF, sólo se observa fibrinógeno. Unas 4 o 6 semanas más tarde, comienza a calcificarse el tejido necrosado, sobre todo el tejido en la zona colindante con la parte sana, bien junto a la lámina de la corteza bien en las pirámides. En las autopsias, además de la necrosis cortical, se puede encontrar necrosis de la hipófisis anterior, hígado, bazo, cerebro, suprarrenales, páncreas e intestino.

Etiopatogenia. En la actualidad, se siguen manteniendo las dos teorías que se expusieron desde sus primeras descripciones: el vasoespasmo y la lesión del endotelio. La teoría del vasoespasmo defiende que, a causa de la toxemia u otras razones, se produce un vasoespasmo intenso y prolongado de las

arterias renales; esto produce la coagulación intravascular y, consecuentemente, la necrosis de los tejidos irrigados por estas arterias. Los partidarios de la teoría de la lesión del endotelio piensan que lo que se produce en primer lugar es una agresión del endotelio, que se altera y desencadena la coagulación intravascular; esto equivaldría a la producción de la reacción de Schwartzman en los seres humanos, que consiste en un fenómeno de coagulación intravascular diseminada en conejos a consecuencia de la inyección intravenosa de endotoxinas bacterianas.

Clínica. Más del 50 % de los casos de necrosis cortical se produce en relación con problemas obstétricos, de los cuales el más frecuente es la *abruptio placentae*. Le siguen en frecuencia los problemas de cirugía aórtica en pacientes de edad avanzada, y después una serie de causas diversas como pancreatitis, politraumatismos, sepsis, mordeduras de serpientes, etc. En los niños pequeños, se presenta con alguna frecuencia en las deshidrataciones profundas, en general asociada a un cuadro séptico y un gran consumo de plaquetas atrapadas en el riñón infartado. La sintomatología renal es muy semejante a la de la NT, con la diferencia de que la función renal no se recupera nunca o sólo muy lentamente, pudiendo tardar más de un mes en hacerlo. Aparte de la enfermedad causal del FRA, algún dato inicial nos puede hacer pensar en un diagnóstico de NT. Sin embargo, en la NT se produce oligoanuria, pero no se llega a la anuria completa, algo que en cambio sí suele presentarse en la NC. Por otra parte, en esta última entidad se puede ver además una hematuria más intensa y tendencia a la hipertensión en los primeros momentos. Las exploraciones que nos podrían ayudar al diagnóstico son la radiografía simple de abdomen a las 3 o 4 semanas tras la aparición del cuadro, que permite observar la calcificación del tejido necrosado; la arteriografía, que mostraría la pobreza de la irrigación sanguínea (esta exploración es no obstante poco recomendada por su toxicidad para el escaso tejido renal que podría ser recuperable), y finalmente la biopsia renal que, además del riesgo que supone, puede dar falsos negativos si se toma la muestra de un área de necrosis tubular.

Tratamiento. Una vez establecida, la NC no tiene un tratamiento distinto al de la NT y, posteriormente,

Tabla 16-9 Causas de la necrosis papilar aguda

- ◆ Diabetes
- ◆ Arterioesclerosis
- ◆ Problema urológico con infección

al del FRC. La prevención debe llevar a los obstetras a reponer rápidamente las pérdidas sanguíneas y, en algunos casos, a plantearse la anticoagulación, decisión muy difícil de tomar y muy discutida por los gravísimos riesgos que implica.

NECROSIS PAPILAR AGUDA (tabla 16-9)

La necrosis papilar es conocida fundamentalmente como una entidad crónica, que aparece como una complicación de distintas nefropatías tubulointersticiales crónicas, principalmente las secundarias a los analgésicos. Sin embargo, existe también una forma aguda de necrosis papilar. Es una entidad muy grave, que aparece como una compli-

cación de una o varias de las siguientes patologías: diabetes, arterioesclerosis, problema urológico, infección urinaria, o simplemente en la vejez. Es un cuadro semejante a la PNA, pero muy grave, con shock séptico y FRA.

Bibliografía recomendada

- Black RM. Acute tubular necrosis. En: Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little, Brown Co, 1996.
- Black RM. Renal cortical necrosis. En: Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little, Brown Co, 1996.
- Brady HR, Brenner BM, Lieberthal W. Acute renal failure. En: Brenner & Rector, eds. *The kidney*, 5.º ed. (vol. 2). Philadelphia: WB Saunders Co, 1996.
- Finn WF. Enfermedad tubulointersticial. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.º ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Meyer CM. Nefritis intersticial aguda. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales* 2.º ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Rosser J, Fischer EA. Acute interstitial nephritis. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.

Hidden page

Hidden page

trastorno de las funciones tubulares, es decir, pérdida del poder de concentración con isostenuria o densidad baja, pH de la orina tendiendo a alcalino (superior a 6,5), tendencia a la acidosis hiperclorémica y mal control del sodio, que puede dar lugar a síndromes de pérdida de sodio. La tensión arterial (TA) suele ser normal, incluso con tendencia a la hipotensión, y sólo rara vez aparece hipertensión arterial.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tal como hemos visto en el capítulo anterior, el intersticio es el tejido que rodea y da sustento a las nefronas y a todas las estructuras del riñón. Su inflamación da lugar, en un primer momento, a edema e infiltrado celular y, más adelante, a fibrosis del intersticio y afectación de la nefrona: en unas zonas los tubos se atrofian y casi no son visibles, mientras que en otras la membrana basal tubular (MBT) se engrosa, la luz tubular se dilata y en ella se observan cilindros, que en muchas ocasiones son céreos. Estas zonas de tubos dilatados y rellenos de material hialino (esto es, de cilindros) tienen una imagen que recuerda a las vesículas del tiroides, razón por la cual se habla de zonas con *tiroidización* o *zonas estrumosas*. Los glomérulos están inicialmente intactos pero, más adelante, se pueden ver rodeados de un anillo fibroso; éste puede confundirse con semilunas, pero se distingue muy bien de estas lesiones ya que la fibrosis es periglomerular, es decir, se halla por fuera de la membrana basal de la cápsula de Bowman. A continuación aparecen zonas de fibrosis y, finalmente, pueden fibrosarse o hialinizarse por completo. En algunas zonas, los vasos pueden trombosarse. Es bastante típico de algunas NTIC la coexistencia simultánea de zonas muy afectas junto a zonas completamente normales.

CLASIFICACIÓN

Según su etiología, las NTIC se pueden clasificar de la siguiente manera:

1. Infecciosas: pielonefritis crónicas.
2. Obstructivas: nefropatía de reflujo.
3. Tóxicas:
 - Yatrogénicas.
 - Analgésicos.
 - Tóxicos industriales.
4. Metabólicas:
 - Hipercalcemia.

- Hiperuricemia.
 - Hipopotasemia.
5. Enfermedades malignas:
 - Mieloma.
 - Leucemias crónicas.
 6. Inmunológicas.
 7. Hereditarias:
 - Nefronoptosis / Enfermedad quística medular.
 - Cistinosis.
 - Oxalosis.
 8. Idiopáticas.

En este capítulo no se hablará de las NTIC metabólicas, de las producidas en las enfermedades malignas ni de las hereditarias, temas para los cuales pueden consultarse en los capítulos respectivos. Tampoco se incluyen aquí las NTIC inmunológicas, que también se estudian en la sección dedicada a las enfermedades sistémicas. Finalmente, tampoco se abordan las NTIC idiopáticas, que son escasas y no ofrecen datos distintos a los descritos en esta primera parte del capítulo.

Pielonefritis crónica

Comenzaremos con algunas definiciones:

Bacteriuria. Es la presencia de bacterias en el análisis de orina, lo cual no significa que las bacterias estuvieran en la orina, ni mucho menos que exista infección urinaria. Por un lado, la existencia de bacterias en el análisis de orina puede ser simplemente debida a que la orina no se ha recogido con medidas de asepsia o que, además, ha sido almacenada un cierto tiempo a temperatura ambiente. Por otra parte, aunque las bacterias procedan del paciente, pueden ser simplemente las bacterias que normalmente existen en la parte más externa de la uretra y que son arrastradas por el paso de la orina, apareciendo así en el análisis.

Infección urinaria. Este término indica que, en algún punto del sistema renal existe una infección, sin especificar su localización.

Cistitis. Se presenta cuando la infección está localizada en la vejiga.

Pielitis. Éste es un término que debería desaparecer; teóricamente, indica la infección de la pelvis renal, y se utilizaba mucho para designar las

infecciones urinarias de las embarazadas, que eran auténticas pielonefritis agudas (PNA) o crónicas (PNC), en las cuales existía dolor en el punto pélvico o abdominal alto. Sin embargo, es realmente imposible imaginar que pueda existir una infección en la pelvis renal que no se extienda al riñón, tratándose entonces de una pielonefritis.

Pielonefritis. Es la invasión por bacterias del parénquima renal; es decir, se trata de una infección del riñón.

PATOGENIA

Teóricamente, las bacterias podrían llegar al riñón por tres vías: hemática, linfática y urológica o ascendente. La vía hemática efectivamente puede ocurrir, aunque de forma muy rara, y suele producir microabscesos y no una pielonefritis en el sentido de una NTI. La vía linfática nunca ha sido comprobada mientras que, en cambio, la vía ascendente parece probada. A favor de la posibilidad de infección por esta vía hablan una serie de hechos: a) cuando se produce una exploración instrumental (p. ej., simple sondaje vesical) y una cistitis, se puede desarrollar posteriormente una pielonefritis, y b) los gérmenes que habitualmente son responsables de las pielonefritis son los que se encuentran de forma normal en la uretra; son gramnegativos, es decir, gérmenes del contenido intestinal. En la actualidad, se cree que la secuencia de hechos sería la siguiente: normalmente, unas gotas de la orina vesical se introducen en la uretra, en general cuando aumenta la presión intraabdominal, por ejemplo al hacer un esfuerzo como levantar un peso o intentar defecar; cuando cede el esfuerzo y la presión intraabdominal se normaliza, estas gotas de orina regresan a la vejiga y arrastran consigo las bacterias uretrales. En condiciones normales, las defensas naturales del organismo, incluida simplemente la micción y el efecto de arrastre de ésta, eliminan estas bacterias; no obstante, si algo falla, esto es, si la vejiga no se vacía del todo o si los mecanismos de defensa están debilitados por una enfermedad (p. ej., diabetes) o por la administración de medicación inmunosupresora, los gérmenes colonizan la vejiga y producen una cistitis, sintomática o no. Esta cistitis produce edema en el urotelio vesical y en el meato ureteral en la vejiga. Como se recordará, no existe un auténtico esfínter ureterovesical, sino que durante la micción se cierra o aplasta el meato ureteral, por un lado por la con-

tracción de los músculos de la vejiga y, por otro lado, por el aumento de la presión dentro de ésta. Estos mecanismos impiden que la orina de la vejiga ascienda por el uréter hasta la pelvis renal y el propio riñón pero, si el esfínter no cierra bien, los gérmenes van ascendiendo paulatinamente por el uréter hasta llegar a los cálices y papilas renales. Una vez en la papila, siguen por la luz tubular o por el intersticio, desde la profundidad de la médula hasta la superficie de la corteza renal, describiendo una pirámide con la base en la cara externa del riñón y el vértice en el cáliz renal. Esta lesión es en principio aguda e inflamatoria, pero poco a poco evoluciona a fibrosis intersticial, destrucción tubular y esclerosis glomerular. El resultado de todo ello son unas cicatrices de disposición radial, que en la superficie se ven como una melladura en la corteza renal y en profundidad producen un aplastamiento e incluso una pérdida total de la papila; esta lesión se visualiza en la urografía como cálices «en maza».

DIAGNÓSTICO

El dato más importante para formular el diagnóstico de infección urinaria es el cultivo de orina. Un antiguo estudio de Lange demostró la siguiente relación. Tomando cultivos de orina en una población general y haciendo un recuento de colonias por mililitro de orina sembrada, se encontraban dos picos de incidencia: había un número elevado de personas que tenían un cultivo positivo para unas 1.000 (10^3) colonias/ml y otro pico para el cultivo con 100.000 (10^5) colonias/ml de orina sembrada. Estudiando cada población, se vio que aquellos con un recuento mayor o igual a 100.000 colonias/ml padecían patología nefrourológica, mientras que la población de 1.000 colonias/ml de orina no tenía ninguna patología ni historia de enfermedad renal.

La explicación de este hecho es muy sencilla: si hay infección urinaria, los gérmenes están en la orina, es decir, dentro de las vías urinarias y, por tanto, en el cuerpo del paciente, como en una estufa del laboratorio de microbiología, a 37° C y con sales, alguna proteína y elementos para alimentarse, razón por la cual se multiplican y crece el número de colonias; por el contrario, en los pacientes que no tienen ninguna infección, sólo se recogen unas pocas bacterias cuando la orina pasa por la uretra. Así pues, el diagnóstico de infección urinaria sólo

Hidden page

tomas o hayan transcurrido unos 6 meses sin antibióticos. Las infecciones urinarias sin problema añadido no suelen evolucionar a IRC y, en estos casos, quizás sea mejor dejar descansar al organismo de la agresión de los antibióticos por temporadas.

FORMAS INFRECUENTES DE PIELONEFRITIS

Pielonefritis xantogranulomatosa. Se trata de una entidad poco frecuente y muy grave consistente en un cuadro de PNC que se sobreañade a una obstrucción incompleta o a la presencia de cálculos. En esta entidad se produce una sustitución del tejido renal normal por células espumosas, cargadas de lípidos, que pueden no sólo invadir el riñón sino también extenderse por fuera de la cápsula renal, es decir, al tejido retroperitoneal. La clínica es la de una PNC con litiasis renal; se encuentra un riñón casi mudo, muy desestructurado y grande, con invasión de los tejidos adyacentes, razón por la cual el diagnóstico diferencial con un proceso maligno es muy difícil. El tratamiento suele llevar a la nefrectomía.

Malacoplaquia renal. En esta entidad se produce el depósito de macrófagos con los llamados *cuerpos de Michaelis-Gutmann*, que son bacterias calcificadas. Aparece después de infecciones repetidas y su localización más frecuente es la vejiga, aunque también puede darse en ambos riñones y conducir a IRC. Si la lesión es unilateral, se puede pensar en la nefrectomía pero, en general, el pronóstico es malo y, como la entidad anterior, plantea el diagnóstico diferencial con los tumores renales y de las vías.

Nefropatía de reflujo

Esta entidad debería quizás exponerse en el capítulo de las nefropatías congénitas y familiares ya que, según algunos autores, la mayoría de los casos descritos son hereditarios y se trataría, de hecho, de la enfermedad autosómica dominante más frecuente de la humanidad, con una presentación de 1/600. Por otra parte, resulta a menudo muy difícil establecer el diagnóstico diferencial entre esta entidad y la hipoplasia renal segmentaria pero, dado que es una enfermedad tubulointersticial crónica, suele incluirse en este apartado. Como es habitual en estos capítulos debemos comenzar con algunas definiciones: **reflujo vesicorrenal** o **vesicoureteral** es una alteración que produce el retroceso o reflujo de la orina desde la vejiga al riñón; **nefropatía de reflujo**

es la lesión que este reflujo de la orina produce en el riñón. Es una enfermedad muy frecuente ya que, según las estadísticas, un 10 % de los pacientes europeos que reciben tratamiento con diálisis la padecen; si el cálculo se hace sobre la población infantil, es la causa más frecuente de IRC.

PATOGENIA

Como ya se ha dicho, se trata de una enfermedad de la infancia, que empieza casi con absoluta seguridad desde la vida intrauterina; muy probablemente es hereditaria autosómica dominante. La alteración que produce radica en la unión ureterovesical: normalmente, el uréter entra diagonalmente en la pared vesical; no tiene propiamente un esfínter, pero el meato ureteral es pequeño y, cuando la vejiga se contrae para realizar la micción, el orificio del uréter se cierra por completo, en parte porque la propia presión de la orina en la vejiga hace de válvula en el meato y en parte porque las fibras musculares de la vejiga oprimen y cierran el uréter. En estos pacientes, por un lado, el uréter está mal colocado, de manera que aparece desplazado hacia el exterior y, por otro lado, el meato es más grande de lo normal, por lo que el momento de la micción, cuando aumenta la presión de la orina dentro de la vejiga, ésta es empujada hacia el interior del uréter y se produce un «contragolpe» en el riñón. En el riñón, la orina aplasta las papilas renales y se infiltra por los tubos colectores y distales hacia el intersticio, donde produce una reacción inflamatoria; esta inflamación intersticial llega hasta la corteza renal y, cuando se esclerosa, produce una cicatriz que se ve como una hendidura en la corteza. Además, el reflujo vesicorrenal se complica muchas veces con infecciones urinarias y auténticas pielonefritis, que incrementan todavía más la lesión tubulointersticial. Una lesión muy característica, aunque no se ve en todos los casos, es la esclerosis o hialinización focal y segmentaria de los glomérulos. La patogenia de esta lesión no está suficientemente dilucidada; en la actualidad, se achaca a la hiperfiltración que experimentan los glomérulos como consecuencia de la progresiva reducción del número de nefronas funcionantes.

CLÍNICA

El síntoma más frecuente es la infección urinaria. Dado que la enfermedad puede comenzar a edad muy temprana, incluso a los pocos meses del nacimiento, el diagnóstico de esta infección es a veces

difícil, ya que los signos son bastante inespecíficos: ganancia de peso insuficiente, desarrollo físico y psíquico retrasado, etc. Otras veces, los síntomas aparecen más tarde, cuando ya se recoge la orina y se puede apreciar el color o el olor de la infección; asimismo, el niño puede tener disuria o polaquiuria. En ocasiones, el análisis rutinario demuestra la infección. En los niños que presentan enuresis se debe descartar este diagnóstico. Si la enfermedad ha pasado desapercibida y el paciente llega a desarrollar IRC, los síntomas de ésta alertan sobre la existencia de una patología. De forma muy infrecuente, nos lleva al diagnóstico una proteinuria o una hipertensión. Como se dijo antes, en algunos pacientes se produce esclerosis focal y segmentaria de los glomérulos; en estos casos aparece proteinuria importante, que puede llegar a provocar un síndrome nefrótico. Otras veces, con o sin proteinuria, aparece hipertensión arterial grave, cuya patogenia está todavía sin aclarar.

DIAGNÓSTICO

No es fácil llevar a cabo el diagnóstico diferencial de esta entidad con otras dos enfermedades: pielonefritis crónica e hipoplasia renal segmentaria. En la pielonefritis debería haber siempre un cultivo de orina positivo o clínica de infección urinaria, pero no siempre es así; además, las otras dos entidades suelen complicarse con infecciones urinarias y secundariamente se produce una auténtica PNC. La radiología de las tres entidades puede ser muy semejante: el contorno del riñón está marcado por cicatrices profundas, que con mucha frecuencia son irregulares y afectan sobre todo a los polos renales; además, en las tres entidades las papilas están aplastadas y/o con forma de maza. El único dato que puede servir para diferenciar la nefropatía de reflujo de las otras entidades es precisamente la demostración del reflujo con urografía intravenosa (UIV), cistografía de relleno o isótopos, técnicas que permitirían observar cómo el contraste asciende desde la vejiga al riñón. Sin embargo, incluso aquí podemos tener algunas dudas, ya que existe el llamado *reflujo de sorpresa*, que aparece de forma artificial al rellenarse la vejiga por cateterización; además, con el paso de los años el reflujo puede desaparecer, aunque como es lógico persisten las cicatrices corticales y la tendencia a las reinfecciones.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Si existe infección, el tratamiento siempre debe incluir el uso de antibióticos, con pautas semejantes

a las descritas en las PNC recidivantes o con recaídas. No obstante, la duda se plantea sobre la utilidad de técnicas quirúrgicas antirreflujo. Hasta la actualidad, no hay ningún estudio que demuestre la superioridad de un tipo de tratamiento sobre otro (exclusivamente médico o quirúrgico más antibióticos). Quizás en casos en que el reflujo sea muy intenso, y la deformidad del uréter y la pelvis importante, se deba pensar en la cirugía como procedimiento de elección. En cuanto al tratamiento antihipertensivo, no parece que haya razones para inclinarse por uno u otro tipo de fármacos; no obstante, para algunos autores, entre los que nos incluimos, sería aconsejable el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), ya que éstos pueden prevenir el desarrollo de la patología glomerular secundaria a la hiperfiltración y, por tanto, evitarían y retrasarían la esclerosis glomerular y la IRC.

Nefropatía obstructiva

Una vez más debemos comenzar con algunas definiciones: **uropatía obstructiva** es la alteración de la vía urológica que produce alguna dificultad o trastorno en el camino de la orina; **nefropatía obstructiva** es la alteración renal, funcional u orgánica, secundaria a la uropatía obstructiva. La uropatía obstructiva puede ser *obstrucción alta*, cuando la alteración está por encima de la unión vesicoureteral, y *baja*, cuando está por debajo de esta unión.

Además, hay que considerar si la obstrucción es completa o incompleta, aguda o crónica. Estos conceptos son importantes ya que la obstrucción alta no suele desencadenar fracaso renal agudo (FRA), dado que es unilateral; la incompleta no suele dar oliguria, sino por el contrario poliuria; finalmente, los conceptos de *agudas* o *crónicas* indican la capacidad de recuperación después de corregido el defecto, mucho más probable cuanto más agudo y reciente haya sido el episodio.

Tabla 17-1 Patogenia de la nefropatía obstructiva

- ◆ Aumento de la presión intraluminal
- ◆ Aumento de la presión de la cápsula de Bowman
- ◆ Aumento del flujo sanguíneo renal
- ◆ Descenso del filtrado glomerular
- ◆ Descenso del flujo sanguíneo renal

PATOGENIA (tabla 17-1)

Los estudios sobre alteraciones renales por obstrucción se han realizado casi siempre de forma aguda. Tendrían la siguiente cronología. En primer lugar, aumenta la presión intraluminal, desde la vía urológica hasta el espacio urinoso de la cápsula de Bowman, y casi simultáneamente se producen: a) un aumento del flujo sanguíneo, por vasodilatación de la arteriola aferente, y b) un descenso del filtrado glomerular, al anularse el gradiente de presión hidrostática entre la luz del capilar glomerular y el espacio de Bowman. Poco después, disminuye el flujo sanguíneo renal por vasoconstricción de las arteriolas aferentes. En cuanto a la función tubular, en esta situación se puede considerar nula ya que, al no existir ultrafiltrado u orina primitiva, no se pueden producir intercambios en las células tubulares. En las obstrucciones crónicas se alteran casi todas las funciones importantes de los tubos: disminuyen la capacidad de concentrar y la capacidad de reabsorber y regular la eliminación de sodio, potasio e hidrogeniones. Por esta razón, en cuanto se restablece la diuresis, suele aparecer poliuria, pérdida de sodio y acidosis tubular con hiperpotasemia, de manera semejante a lo que ocurre en una acidosis tubular tipo IV o hipoaldosteronismo hiporreninémico.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La imagen macroscópica depende del tipo de uropatía; en general, se observa una dilatación de las vías altas (incluidos los cálices) y aplastamiento de las papilas, pudiendo haber necrosis de éstas, con lo que todo el parénquima puede quedar reducido a una cinta que bordea todos los cálices dilatados. En el microscopio, se observa una nefritis intersticial crónica típica, con fibrosis e infiltración del intersticio; los tubos tienen áreas de atrofia y áreas de dilatación con aspecto tiroideo. Un dato propio de esta NTIC es la dilatación *hidronefrótica* del espacio de Bowman: se puede observar este espacio muy aumentado, y el ovillo colapsado en su polo vascular. La lesión intersticial se debe por una parte a la isquemia, secundaria a la vasoconstricción de las arteriolas, y por otra al infiltrado celular de macrófagos y linfocitos T, que producen gran cantidad y variedad de citocinas causantes de la fibrosis.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En este capítulo no abordaremos estos dos aspectos, ya que esto correspondería a la urología,

pero sí quisiéramos recordar que, tras una obstrucción aguda y su resolución, se puede producir poliuria. Esta poliuria es unas veces la expresión de la retención previa de agua y sales que se están liberando con la diuresis; otras veces es consecuencia de una necrosis tubular en fase poliúrica, con los problemas que ésta implica: mal control de volúmenes, del equilibrio ácido-base y de la potasemia. Así pues, en los días que siguen a una desobstrucción hay que vigilar muy estrechamente la posible aparición de estos problemas. Otro punto que se debe recordar es que la aparición de lesiones intersticiales irreversibles depende del tiempo transcurrido entre la obstrucción y su resolución; por tanto, la cirugía debe realizarse lo antes posible, sin retrasarla por una diálisis a no ser que ésta sea realmente necesaria.

NTIC tóxicas**NEFROPATÍA POR ANALGÉSICOS**

Esta entidad se diagnostica raramente en España, pero en otros países es mucho más frecuente. Esto puede ser debido a que realmente la incidencia de esta enfermedad varía con los hábitos de los distintos países o a que los médicos españoles no la conocemos bien. Fue descrita por primera vez en los años cincuenta, y posteriormente ha tenido una gran trascendencia en Suiza, Suecia, Países Bajos y Australia, países en los cuales se ha modificado el sistema de dispensar los analgésicos; éstos se dispensan ahora estrictamente con recetas, con lo cual se ha conseguido disminuir de forma estadísticamente significativa la incidencia de pacientes en tratamiento con diálisis como consecuencia de esta enfermedad.

Es una NTIC con necrosis de las papilas, que aparece en personas que toman de forma regular una gran cantidad de analgésicos, en especial aquellos que contienen fenacetina.

Anatomía patológica. La lesión comienza en las papilas y la parte más profunda de la médula renal, las cuales sufren una necrosis que también afecta a las asas de Henle, los *vasa recta* y los tubos colectores. En la corteza que está sobre las papilas necrosadas, se desarrolla una NTIC con fibrosis intersticial, infiltrado de células mononucleares y atrofia tubular. En las células tubulares aparece un pigmento de color dorado oscuro, y en los glomérulos puede aparecer esclerosis focal y segmentaria.

Hidden page

Hidden page

Ortiz A. Nefropatías intersticiales no infecciosas. En: Hernando L, ed. Nefrología clínica. Panamericana. 1998.

Rubin RH, Cotran RS, Tolkoff-Rubin NE. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy. En: Brenner & Rector, eds. The kidney, 5.ª ed. (vol. 2). Philadelphia: WB. Saunders Co, 1996.

Stamm WE. Infecciones urinarias. En: Greenberg A, ed. Tratado de las enfermedades renales, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.

Velosa JA. Reflujo vesicoureteral y nefropatía por reflujo. En: Greenberg A, ed. Tratado de las enfermedades renales, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

y disminuye la reabsorción tubular, lo cual aumenta la eliminación de fósforo por orina y se normaliza la cantidad de éste en sangre; si, por el contrario, disminuye el fósforo, se produce menos PTH, aumenta la reabsorción tubular de fósforo y disminuye su eliminación urinaria.

2. Vitamina D₃. El metabolito activo de la vitamina D, esto es, la 1,25-dihidroxi-Vit.D₃, aumenta la absorción intestinal del calcio e incrementa el nivel de este elemento en sangre; como el nivel del calcio regula la secreción de PTH, la vitamina D, de forma indirecta, también regula la reabsorción tubular del fósforo, de manera que, si aumenta la vitamina D, aumenta la calcemia; esto inhibe la producción de PTH y lleva a una mayor reabsorción de fósforo en el túbulo, es decir, a una menor eliminación urinaria de fósforo.
3. Balance de fósforo. Cuando aumenta la ingesta de fósforo y se produce un balance positivo de este elemento, aumenta su eliminación por la orina al disminuir la reabsorción tubular.
4. Otros varios factores influyen en la eliminación de este elemento por orina: hormonas, iones y medicamentos.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL CROMOSOMA X

Es una enfermedad hereditaria caracterizada por un cuadro de raquitismo semejante al producido por el déficit de vitamina D, en el cual se observa hiperfosfatemia e hipofosfatemia con cifras normales de calcio y de 1,25-dihidroxi-Vit.D₃ en sangre, sin eliminación urinaria de aminoácidos ni presentación de otros defectos tubulares, aunque sí que existe una alteración en la absorción intestinal del fósforo. Clínicamente, cursa como un raquitismo, con retraso del crecimiento y deformidad de los huesos largos; estas alteraciones son muy acusadas en los varones, pero su intensidad varía mucho en las mujeres. El diagnóstico diferencial se establece con el raquitismo por déficit de vitamina D, el raquitismo tipo I vitamin-D-dependiente, el síndrome de Fanconi y el síndrome paraneoplásico, que se comentarán más adelante. La herencia es dominante ligada al cromosoma X, con distinta penetrancia en las mujeres. El tratamiento no es sencillo y consiste en la administración de 1,25-dihidroxi-Vit.D₃ o de la provitamina 1- α -hidroxicoalciferol y fósforo oral; este tratamiento puede producir hipercalcemia y requiere un control muy estricto.

RAQUITISMO TIPO I VITAMIN-D-DEPENDIENTE

Es un trastorno muy poco frecuente, hereditario autosómico recesivo que, además de cursar con raquitismo con hiperfosfatemia e hipofosfatemia, da lugar a hipocalcemia con tetania. La hipocalcemia produce hiperparatiroidismo y éste, secundariamente, produce aminoaciduria. La enfermedad se cura con 1,25-dihidroxi-Vit.D₃, por lo que el defecto no es tubular renal sino de metabolización del 25-hidroxicoalciferol al 1,25 dihidroxicoalciferol o 1,25-dihidroxi-Vit-D₃.

RAQUITISMO TIPO II VITAMIN-D-DEPENDIENTE

Es prácticamente idéntico al tipo I, pero necesita dosis mucho más elevadas de 1- α -hidroxicoalciferol o 1,25-dihidroxi-Vit-D₃.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO HEREDITARIO CON HIPERCALCIURIA

Se trata de otra enfermedad hereditaria, muy poco común, que cursa con raquitismo, hiperfosfatemia e hipofosfatemia, en la cual hay además hipercalciuria con niveles sanguíneos de vitamina D elevados. No responde al tratamiento con esta vitamina y la terapéutica es muy pobre. El tratamiento consiste en la administración de fósforo oral.

OSTEOMALACIA HIPOFOSFATÉMICA ONCOGÉNICA

No es una enfermedad hereditaria sino adquirida, tratándose en realidad de un síndrome paraneoplásico. Algunos tumores producen una sustancia, distinta a la *PTH-like*, que produce hiperfosfatemia con hipofosfatemia, pero sin hipercalcemia. El tratamiento es la extirpación del tumor.

Hipofosfatemia. Pseudohipoparatiroidismo

Es una enfermedad hereditaria, poco frecuente, en la cual se encuentra hipofosfatemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, malformaciones óseas semejantes a las del hiperparatiroidismo y retraso mental. No se debe a una falta de hormona paratiroidea sino a una ausencia de respuesta tisular a la PTH, lo cual produce hipocalcemia y falta de eliminación de fósforo por el riñón. El tratamiento es difícil y consiste en la administración de vitamina D controlando el riesgo de hipercalcemia.

Hipercalciurias

Estas alteraciones se analizan en el capítulo 24, dedicado a las nefrolitiasis y nefrocalcinosis.

Trastornos del ácido úrico

HIPOURICEMIA CON HIPERURICOSURIA

La alteración hereditaria que cursa con hiperuricosuria e hipouricemia está mal caracterizada; algunas veces se acompaña de litiasis, pero no siempre. Parece que su modo de transmisión es autosómico recesivo y en algunas familias hay simultáneamente hipercalciuria y osteoporosis. No se conoce el mecanismo por el cual se produce la hiperuricosuria y, posiblemente, puede haber distintas familias con distintas alteraciones. Se debe diferenciar de la hipouricemia que se observa en los casos, también raros, de déficit de xantina oxidasa, que también puede cursar con litiasis.

HIPERURICEMIA

La herencia es autosómica dominante y se estudia en el capítulo 21, dedicado a los trastornos metabólicos.

Diabetes insípida nefrogénica (DIN)

La diabetes insípida consiste en una incapacidad del riñón para concentrar la orina y ahorrar agua, que puede ser debida o bien a un defecto de los mecanismos renales para concentrar, o bien a una falta de hormona antidiurética (ADH). Por tanto, las diabetes insípidas se podrían dividir en dos grandes grupos: renales y neurogénicas. A su vez, las renales podrían ser la consecuencia de múltiples enfermedades adquiridas, que alteran el mecanismo de concentración a contracorriente, o a un defecto congénito del tubo distal y colector, que no responden al estímulo de la ADH. En este apartado vamos a estudiar esta última condición.

Para comprender la DIN, debemos recordar brevemente de qué modo el riñón concentra la orina, es decir, el mecanismo de concentración a contracorriente. Como se recordará, el riñón está dividido en dos grandes zonas: la corteza, donde se encuentran los glomérulos y los tubos contorneados proximal y distal, y la médula, en la que se hallan el asa de Henle, los tubos colectores y los *vasa recta*. La corteza es isotónica con la sangre y la médula tiene una osmolaridad que crece desde los 290 mOs/l en la parte externa, hasta los 1.200 mOs/l en las papilas; esta estratificación osmolar se consigue mediante el traspaso activo de cloruro sódico desde la orina de la rama ascendente del asa de Henle al intersticio medular. La parte final del tubo distal y los

tubos colectores atraviesan esta médula hipertónica, de tal manera que esta hipertonicidad medular atraería el agua desde su interior, concentrando la orina desde los 290 mOs/l que tiene cuando entra en el tubo proximal, hasta un máximo de 1.200 mOs/l cuando sale por la papila. Pero, para que el agua de la orina salga desde el interior de la parte final del túbulo contorneado distal y de los tubos colectores, hace falta que su pared sea permeable al agua, y la pared de estos tubos se permeabiliza por acción de la ADH. La ADH se produce en el hipotálamo y se almacena en la hipófisis; unos osmorreceptores localizados a esta altura informan sobre la osmolaridad de la sangre y, por tanto, sobre la necesidad de ahorrar o eliminar agua: si hay que ahorrar agua, se segrega más ADH, el tubo se vuelve más permeable, la orina se concentra y el organismo hace un balance positivo de agua; si por el contrario sobra agua, la sangre estará hipoosmótica, se segregará menos ADH y ocurrirá el fenómeno inverso. En la DIN existe un defecto en la membrana de los túbulos renales que determina que no responda a la ADH; de este modo, los túbulos no se permeabilizan y no puede salir el agua de su interior.

Desde el punto de vista clínico, es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, con distinta penetrancia para las mujeres. Los pacientes varones presentan una incapacidad para concentrar la orina desde el nacimiento, lo cual produce crisis muy graves de deshidratación, fiebre, convulsiones, hemorragias cerebrales y retraso mental; desde los pocos días de nacer, los niños vomitan la leche y quieren agua, están irritados, lloran y no duermen. En las niñas, el defecto puede ser muy leve, presentándose con muy poca frecuencia estos cuadros graves; además, en ellas el retraso mental es casi inexistente. Desde el punto de vista renal, pueden aparecer dos complicaciones secundarias: dilatación de la vía urinaria con infecciones secundarias e IRC (seguramente consecuencia de los episodios de deshidratación) e hipotensión.

El diagnóstico diferencial se plantea con la diabetes insípida neurogénica, la polidipsia primaria y la diabetes insípida renal secundaria a nefropatías tubulointersticiales. El diagnóstico se formula por la historia familiar y la medición de sodio y osmolaridad en sangre y orina, basalmente y en pruebas de concentración o deshidratación, y la administración de vasopresina subcutánea o en solución intravenosa. En sangre, unas cifras basales de osmolaridad

superiores a 295 o de sodio superiores a 143 excluyen el diagnóstico de polidipsia primaria y, en ese caso, debemos realizar el diagnóstico diferencial entre la diabetes insípida nefrogénica y la neurogénica. El test de deshidratación o la administración de vasopresina deben resolver este problema, ya que las nefrogénicas no responden a estos estímulos, por lo que la osmolaridad urinaria será inferior a 150 mOsm/l. A veces el diagnóstico no es tan sencillo y hay que recurrir a estudios funcionales más complejos que no se abordan en este capítulo.

El tratamiento consiste básicamente en administrar grandes cantidades de agua, lo cual no resulta sencillo en los recién nacidos ya que los padres deben despertarse cada 2 h para dar de beber al niño; se aplicará además una dieta baja en sodio y osmoles. Se pueden obtener disminuciones de la diuresis con prostaglandinas, indometacina y diuréticos tiazídicos, pero a la larga estos tratamientos medicamentosos crean muchos problemas secundarios, como hipopotasemia, hiperuricemia, hipovolemia, etc.

Alteraciones de la regulación renal del sodio (tabla 18-5)

Las enfermedades congénitas que producen trastornos en la eliminación del sodio por el riñón se dividen en tres grandes grupos: a) pérdida de sodio por defecto primitivo tubular, b) alteración de los mineralocorticoides suprarrenales que produce una alteración en la eliminación renal del sodio y c) respuesta inadecuada de los túbulos a los mineralocorticoides.

Tabla 18-5 Clasificación de las alteraciones de la regulación renal del sodio

- ❖ Regulación inadecuada del sodio por defecto tubular
 - Síndrome de Bartter
 - Síndrome de Gitelman
 - Síndrome de Liddle
- ❖ Regulación inadecuada del Na por trastorno mineralocorticoideo
 - Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides
 - Síndrome de aldosteronismo reversible con glucocorticoides
- ❖ Regulación inadecuada del sodio por respuesta inadecuada del túbulo a los mineralocorticoides
 - Seudohiperaldosteronismo
 - Síndrome de Gordon

REGULACIÓN INADECUADA DEL SODIO POR DEFECTO TUBULAR

Síndrome de Bartter. En esta enfermedad, los pacientes presentan hipopotasemia, alcalosis hipocloremica y pérdida elevada de sodio, potasio y cloro por orina. Clínicamente, presentan retraso en el crecimiento, debilidad muscular, tetania, poliuria, polidipsia y vómitos. Si se hacen estudios más detallados, se encuentra un hiperaldosteronismo con la renina alta, pero con la tensión arterial normal o incluso baja; la causa de esta alteración es la reabsorción disminuida de cloruro sódico en la rama ascendente del asa de Henle. Esta pérdida de sodio condiciona hipovolemia, que estimula el eje renina-angiotensina-aldosterona, causante de la hipopotasemia; esta última condición es responsable de la poliuria, los calambres, la debilidad muscular y el retraso del crecimiento. A pesar de que puede presentarse hiperaldosteronismo hiperreninémico, no existe hipertensión arterial (HTA), porque existe siempre hipovolemia. En algunos casos puede haber hipercalcemia con nefrocalcinosis. También se suele encontrar elevación de las prostaglandinas, pero esto es secundario a la hipopotasemia, a la hipovolemia y al aumento de la angiotensina; no tiene papel patógeno pero es otro factor que contribuye a la ausencia de HTA. Existe una modalidad neonatal de este síndrome, que se caracteriza por abortos o partos prematuros con polihidramnios, poliuria desde el nacimiento y cuadros graves secundarios a deshidratación, en los que puede haber hipercalcemia con nefrocalcinosis. El tratamiento de ambos cuadros consiste en reponer las sales y el agua perdidas e intentar contrarrestar la pérdida de sodio y potasio urinarios. Inicialmente, se administraron inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) sin demasiados buenos resultados; en la actualidad, parece bastante aceptado el uso de indometacina o ibuprofeno para inhibir las prostaglandinas, lo cual hace que el flujo sanguíneo cortical disminuya y con ello también descienda la cantidad de sodio y potasio que alcanzan el asa de Henle. Todavía no se ha podido establecer con seguridad el tipo de herencia pero parece autosómico recesivo.

Síndrome de Gitelman. Igual que el síndrome anterior, cursa con alcalosis metabólica con hipopotasemia pero, además, da lugar a hipocalciuria e hipomagnesemia. También aparece hiperaldostero-

nismo hiperreninémico, pero sin elevación de las prostaglandinas. El defecto tubular parece localizado en la parte contorneada del tubo distal, que hace llegar demasiado sodio al tubo distal, donde se intercambia por potasio e hidrógeno; el resultado es la pérdida de sodio, potasio e hidrógeno, con contracción del volumen extracelular. La herencia es autosómica recesiva.

Síndrome de Liddle o pseudohiperaldosteronismo. Se trata de un defecto de reabsorción del sodio en el tubo distal, que está incrementada; esto produce hipervolemia, hipertensión arterial, hiporreninemia y alcalosis hipopotasémica por la pérdida secundaria de potasio e hidrógeno, ya que estos iones se intercambian con el sodio reabsorbido en exceso. Clínicamente, es una alteración que aparece en la infancia: los niños no crecen y padecen poliuria, polidipsia e HTA. El tratamiento es la dieta sin sal y la administración de diuréticos ahorradores de potasio. La herencia es autosómica dominante.

REGULACIÓN INADECUADA DEL SODIO POR TRASTORNO EN LOS MINERALOCORTICOIDES

Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides. En esta enfermedad, el trastorno inicial es un déficit de la 11β -hidroxisteroide, que normalmente metaboliza el cortisol a cortisona. Su falta produce por tanto un aumento de cortisol, que da lugar a un cuadro semejante al hiperaldosteronismo primario con HTA, hipopotasemia, poliuria y retraso en el crecimiento; no obstante, no existe hiperaldosteronismo sino aumento de los metabolitos del cortisol en orina. El tratamiento intenta frenar la producción de cortisol administrando dexametasona. Es una enfermedad autosómica recesiva.

Síndrome de aldosteronismo reversible con glucocorticoides. Aunque es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, la alteración no se manifiesta hasta la edad adulta, con hipertensión, hipopotasemia e hiperaldosteronismo, pero con niveles de renina bajos. Este trastorno consiste en un defecto muy complejo en los mecanismos de síntesis de la aldosterona y el cortisol. El tratamiento es la dexametasona, que corrige la HTA y el trastorno iónico.

REGULACIÓN INADECUADA DEL SODIO POR RESPUESTA INADECUADA DEL TÚBULO A LOS MINERALOCORTICOIDES

Seudohipoaldosteronismo. Son trastornos caracterizados por la falta de respuesta de las células tubulares y de otros tejidos a la aldosterona. Clínicamente es un síndrome de depleción salina, que cursa con hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis; las cifras de renina y aldosterona son elevadas, pero no consiguen limitar la pérdida de sodio por el riñón. Los síntomas aparecen en las primeras semanas de vida. El tratamiento es la administración de sal.

Síndrome de Gordon, acidosis hiperpotasémica con HTA o pseudohipoaldosteronismo de tipo 2. Es una enfermedad autosómica dominante, poco frecuente, provocada por un defecto en la reabsorción del cloro, que produce HTA, hiperpotasemia y acidosis hiperclorémica, con filtrado glomerular y función tubular ácido-base normales. El tratamiento consiste en la administración de diuréticos tiazídicos.

ACIDOSIS TUBULARES (tabla 18-6)

Como consecuencia de las enfermedades renales, se pueden producir dos tipos de acidosis: *a*) acidosis glomerular, por retención de ácidos al disminuir el filtrado glomerular, o *b*) acidosis tubular, debida a la incapacidad de los túbulos para reabsorber el bicarbonato filtrado en el glomérulo y/o para eliminar el hidrógeno. En este capítulo vamos a estudiar estas dos últimas situaciones. Para comprenderlo mejor debemos recordar cómo funciona la regulación tubular del bicarbonato y del hidrógeno (fig. 18-1). En el ultrafiltrado glomerular, que constituye la orina primitiva que llega al tubo proximal, hay una concentración de bicarbonato sódico igual a la de la sangre; este bicarbonato sódico debe ser reabsorbido casi en un 100 % en el tubo proximal, para lo cual un ion Na^+ es transportado a la célula tubular, donde es intercambiado por un H^+ . Así, en la célula se forma nuevo bicarbonato sódico y en la

Tabla 18-6 Clasificación de las acidosis tubulares

- ◆ Acidosis tubular proximal o tipo 2
- ◆ Acidosis tubular distal o tipo 1
- ◆ Acidosis tubular combinada o tipo 3
- ◆ Hipoaldosteronismo hiporreninémico o tipo 4

Hidden page

Acidosis tubular distal (ATD) (tipo 1)

El defecto radica en los mecanismos de acidificación del tubo distal, el cual no puede eliminar hidrógeno, ni libre ni combinado como fosfato monosódico o amonio; tampoco puede reabsorber el poco bicarbonato que llegue a este nivel tubular. En consecuencia, en orina el pH es neutro o cerca de la neutralidad, situándose por encima de 6,5 y rara vez entre 6,0 y 6,5, salvo en situaciones de extrema gravedad y con acidosis profunda. La acidosis sistémica y la incapacidad de eliminar H^+ intercambiándolo por Na^+ condiciona el resto de los trastornos clínicos y bioquímicos: a) la nefrolitiasis y la nefrocalcinosis se deben a la hipercalcemia con orina alcalina, y la hipercalcemia se debe al desplazamiento del calcio en el hueso por el hidrógeno, b) el raquitismo y la osteomalacia tienen el mismo origen pero son muy poco frecuentes, c) la poliuria es la consecuencia de la nefrocalcinosis, y d) la tetania y los trastornos del ritmo cardíaco se deben a la hipopotasemia, que es consecuencia del excesivo intercambio de Na^+ por K^+ , al no poderse intercambiar por H^+ . El tratamiento también consiste en la administración de álcalis, como bicarbonato o citrato sódico o potásico, los cuales deben corregir la acidosis, la hipopotasemia y la hipercalcemia.

La ATD también puede ser hereditaria o adquirida; si se puede determinar la herencia, ésta es autosómica dominante, pero muchas veces los casos son esporádicos y no se puede establecer un *pedigree*. Las ATD secundarias pueden deberse a alteraciones autoinmunes, ya que pueden aparecer en el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, etc.

Acidosis tubular combinada, proximal y distal (tipo 3)

Clínicamente son ATP pero, al estudiarlas detenidamente, se observa que coexisten los dos defectos: umbral de bicarbonato bajo y disminución para eliminar amoníaco y acidez titulable.

Acidosis tubular (tipo 4) o hipoaldosteronismo hiporreninémico o acidosis tubular hiperpotasémica

Es una alteración secundaria a distintas enfermedades renales que cursa, en general, con un cierto grado de insuficiencia renal. Se ve con más frecuencia en las nefropatías diabéticas. Es una acidosis hiperclorémica con hiperpotasemia y, en gene-

ral, aldosterona y renina bajas. El trastorno tubular consiste en la incapacidad de producir amonio, probablemente por el exceso de potasio almacenado en las células.

TUBULOPATÍAS COMPLEJAS (tabla 18-7)

Síndrome de Fanconi o Toni-Debre-Fanconi

Este síndrome se caracteriza por aminoaciduria generalizada, glucosuria renal, hiperfosfaturia con hipofosfatemia y acidosis tubular proximal, que suelen ir acompañados de hipopotasemia, hipercalcemia, poliuria, pérdida de sodio y proteinuria mínima. Como otras tubulopatías, puede ser primaria y sin causa conocida, en cuyo caso se encuentra frecuentemente una clara incidencia familiar, si bien el modo de transmisión no está claro, habiéndose descrito familias autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X. El síndrome de Fanconi puede ser secundario a cistinosis, enfermedad de Wilson, glicogenosis, galactosemia y a intoxicación por tóxicos exógenos (p. ej., metales pesados, compuestos orgánicos y medicamentos).

Observando con un poco más de detalle estas anomalías, se observa que la aminoaciduria se produce por el fallo generalizado del transporte de prácticamente todos los aminoácidos que se filtran en el glomérulo; la glucosuria no es de tipo A ni B, y ni esta anomalía ni la aminoaciduria producen síntomas clínicos. La pérdida de fosfatos es la causa de la hipofosfatemia y de las alteraciones óseas que se observan en estos pacientes: raquitismo, osteomalacia y osteoporosis. La hipopotasemia es la consecuencia de la pérdida de sodio, ya que al no ser reabsorbido en el tubo proximal llega en exceso al distal, donde se intercambia por potasio. Este excesivo intercambio de sodio por potasio está agravado por la imposibilidad o dificultad de intercambiar sodio por hidrógeno. La patogenia de la poliuria no está clara y, seguramente, es multifactorial; entre los factores que la determinan está la hipopotasemia y la poliuria osmótica de la glucosuria.

Tabla 18-7 Clasificación de las tubulopatías complejas

- ◆ Síndrome de Fanconi
- ◆ Síndrome de Lowe

Síndrome de Lowe

Este síndrome también se denomina *distrofia oculocerebrorenal*, ya que está definido por alteraciones en los ojos, alteraciones neurológicas y síndrome de Fanconi. Las alteraciones oculares son cataratas, glaucoma y buftalmos. El trastorno neurológico es

complejo: retraso mental, hipotonía muscular con hiporreflexia y alteraciones articulares. El síndrome de Fanconi no es muy intenso pero los trastornos neurológicos sí pueden serlo. La herencia es recesiva ligada al cromosoma X.

Bibliografía recomendada

Bagga A, Dillon MJ. Inherited disorders of sodium and water handling. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.

Foreman JW. Fanconi's syndrome and other proximal tubule disorders. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.

Milliner DS. Hiperoxalurias. En: Greenberg A, ed. *Tratado de*

enfermedades renales, 2.^a ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.

Morris RC, Ives HE. Inherited disorders of the renal tubule. En: Brenner & Rector, eds. *The kidney*, 5.^o ed. (vol. 2). Philadelphia: WB. Saunders Co, 1996.

Rodríguez Soriano J. Tubulopatías. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.

Hidden page

Hidden page

Alteraciones renales secundarias a enfermedades vasculares y a coagulación intravascular

Introducción
 Vasos pequeños
 Nefroangioesclerosis y nefroangioneclerosis o nefroesclerosis benigna y nefroesclerosis maligna
 Esclerodermia o esclerosis sistémica
 Microangiopatía trombótica
 Púrpura trombótica trombocitopénica
 Síndrome urémico hemolítico
 Síndrome antifosfolípido (SAF)
 Ateroembolismo renal
 Vasculitis
 Vasculitis de vasos grandes: arteritis de la temporal y arteritis de Takayasu
 Vasculitis de vasos medianos
 Vasculitis de vasos pequeños
 Con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
 Con inmunocomplejos
 Grandes vasos
 Enfermedad isquémica renal y enfermedad aterosclerótica renal
 Obstrucción de la arteria renal
 Trombosis de la vena renal
 Síndrome de coagulación intravascular diseminada

INTRODUCCIÓN

Las lesiones vasculares pueden afectar gravemente al riñón. En este capítulo vamos a estudiar estas situaciones, que pueden dividirse en dos grandes grupos: *a)* los vasos lesionados son de pequeño tamaño y la lesión renal recae predominantemente sobre los glomérulos y *b)* los vasos alterados son grandes y la lesión secundaria al trastorno circulatorio afecta a todo el riñón, causando isquemia y/o infarto renal, con producción secundaria de hipertensión arterial (HTA) y/o insuficiencia renal crónica (IRC).

VASOS PEQUEÑOS (tabla 19-1)

Nefroangioesclerosis y nefroangioneclerosis o nefroesclerosis benigna y nefroesclerosis maligna

Estos dos tipos de lesión renal son producidos por la hipertensión arterial (HTA). La diferencia entre ambas entidades es tanto clínica como anatomopa-

Tabla 19-1 Lesiones vasculares debidas a la hipertensión arterial

<ul style="list-style-type: none"> ❖ Nefroangioesclerosis o nefroesclerosis benigna <ul style="list-style-type: none"> Causa <ul style="list-style-type: none"> HTA esencial, rara vez otras HTA Anatomía patológica <ul style="list-style-type: none"> Engrosamiento de la íntima Hipertrofia muscular Reduplicación de la elástica Degeneración hialina de la arteriola ❖ Nefroangioneclerosis o nefroesclerosis maligna <ul style="list-style-type: none"> Causa <ul style="list-style-type: none"> HTA esencial, hipertensión vascularrenal Enfermedad tromboembólica Esclerodermia Tóxicos Anatomía patológica <ul style="list-style-type: none"> Endarteritis proliferativa Hiperplasia de la íntima y musculomucoide Necrosis fibrinoide Hemorragia en la pared de las arteriolas Trombosis fibrinoide

tológica. Clínicamente, la llamada *nefroesclerosis benigna* suele ser secundaria a una HTA esencial, aunque puede causarla cualquier HTA, independientemente de su etiología; sin embargo, esta HTA no es maligna, no tiene afectación neurológica y, simplemente, es la consecuencia de una HTA mal controlada, en la cual aparece proteinuria, en general poco importante, sin rango nefrótico, microhematuria y paulatina disminución de la función renal, pudiendo finalmente llegar al fracaso renal crónico (FRC). Su incidencia varía bastante según las áreas geográficas: así, en Estados Unidos es muy frecuente, ya que la raza negra es particularmente sensible a esta situación; asimismo, la coincidencia con la obesidad aumenta su riesgo de presentación.

La clínica de la *nefroangioneclerosis* o *nefroesclerosis maligna* es completamente distinta. Puede ser producida por cualquier etiología, incluida la HTA esencial, pero frecuentemente es secundaria a HTA vasculorrenal, enfermedad ateroembólica renal, crisis renales de la esclerodermia o ingestión de tóxicos, como anticonceptivos o plomo; todas estas etiologías suelen producir un cuadro de HTA maligna, con fondo de ojo de grado III o IV, encefalopatía con cefalea intensa, visión borrosa, confusión y vómitos. En la analítica, encontramos anemia hemolítica microangiopática con trombopenia, hematuria, proteinuria a menudo intensa con síndrome nefrótico y evolución subaguda a FRC. Frecuentemente, tiene graves repercusiones cardíacas, con crisis de edema agudo de pulmón.

La anatomía patológica deslinda perfectamente ambas entidades. En la *nefroesclerosis benigna*, la lesión afecta predominantemente a la arteriola aferente del glomérulo, cuya pared aparece engrosada, con aumento de la íntima, hipertrofia muscular, reduplicación de la lámina elástica y una lesión característica consistente en degeneración hialina de la pared arteriolar, es decir, un depósito hialino y eosinófilo que reduce la luz del vaso. Como consecuencia de esta disminución de la luz, se produce isquemia de la zona, los glomérulos están retraídos y, si la lesión progresa, pueden esclerosarse por completo; secundariamente, aparece atrofia tubular y esclerosis intersticial. En la *nefroesclerosis maligna*, la lesión es más amplia y afecta a arterias interlobares, aferentes y capilares glomerulares: en las interlobares, se observa una endarteritis proliferativa «en piel de cebolla» con hiperplasia íntima musculomucoide; en la arteriola aferente hay necrosis fibrinoide

con rotura y extravasación de los hematíes, mientras que en la luz arteriolar se pueden ver trombos fibrinoides; en los glomérulos, la lesión se inicia con necrosis fibrinoide focal y segmentaria y puede terminar con una proliferación extracapilar masiva.

Naturalmente, el tratamiento de estas dos entidades consiste en el control de la tensión arterial de un modo muy estricto; si esto se consigue se puede evitar la evolución hacia la insuficiencia renal e, incluso, recuperar un mínimo de función renal y dejar de necesitar transitoriamente el uso de técnicas de diálisis.

Esclerodermia o esclerosis sistémica

Es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por cambios degenerativos y fibrosos, con proliferación y obstrucción de los vasos; afecta predominantemente a la piel, articulaciones, músculos y fascias tendinosas, pero también puede lesionar algunas vísceras, como aparato digestivo, pulmón, corazón y riñones. La lesión renal fue descrita en 1863 por Auspitz, quien no relacionó la alteración dérmica con la renal; Masugi y Talbot (1938) describieron la lesión de los vasos y, finalmente, Goetz (1942) hizo una descripción completa del cuadro y acuñó el término *esclerosis sistémica progresiva*.

La enfermedad se puede clasificar en las siguientes formas clínicas (tabla 19-2):

1. *Cutánea difusa*. Afecta en un principio a ambas extremidades, tronco y cara, pero rápidamente se extiende a las vísceras: corazón, pulmón y riñones. En ella son positivos los anticuerpos anti-topoisomerasa I (anti-Scl 70).
2. *Cutánea limitada*. Afecta sólo a dedos y cara, aunque con el tiempo puede afectar a las vísceras. En ella son típicos los anticuerpos anticentrómero.
3. *Síndrome de CREST*. El término CREST es un acrónimo compuesto por las iniciales de los síntomas que constituyen el síndrome: Calcinosis, Raynaud, esclerodactilia (*Sclerodactylia*) y Telangiectasias.

Tabla 19-2 Formas clínicas de la esclerodermia

- ◆ Cutánea difusa y visceral
- ◆ Cutánea limitada
- ◆ Síndrome CREST
- ◆ Crisis renal de esclerodermia
- ◆ Síndrome de solapamiento

4. *Esclerodermia sine esclerodermia*. Sólo afecta al riñón y produce una crisis renal esclerodérmica con hipertensión maligna.
5. *Síndrome de solapamiento*. Las formas difusas o limitadas se pueden asociar con síntomas de otras enfermedades sistémicas (p. ej., polimiositis, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico [LES], etc.), dando lugar a síndromes de solapamiento.

La lesión renal varía desde formas leves, sin afectación de la función renal, a la crisis renal esclerodérmica, que evoluciona rápidamente a fracaso renal agudo (FRA). Esta crisis suele aparecer en forma difusa, después de cierto tiempo de evolución de la enfermedad pero dentro de los primeros cuatro años, o en casos de esclerodermia *sine esclerodermia*, comenzando con síntomas de HTA maligna (cefalea, disminución de visión, encefalopatía, convulsiones, disnea, ortopnea y oliguria). En orina se observa un síndrome nefrítico. En cuanto a la tensión arterial, habitualmente las cifras son muy elevadas, pero no siempre. En la analítica, además de la insuficiencia renal, destaca la anemia hemolítica angiopática, con hematíes fragmentados y reticulocitos, así como trombocitopenia. Un dato de mucha importancia es la elevación de las cifras de renina-angiotensina; sólo este dato puede llevarnos a sospechar un diagnóstico de crisis renal.

En la anatomía patológica, la lesión más característica se encuentra en las arterias arqueadas y en las pequeñas interlobares, en las cuales se observa un edema de la íntima con depósito de una sustancia mucoide, con posterior proliferación. La sustancia mucoide está formada por glicoproteínas y ácidos mucopolisacáridos; también se observa fibrosis de la adventicia y periadventicia. Esta lesión arterial produce isquemia, atrofia y trombosis. En los glomérulos se desarrolla necrosis fibrinoide focal, y mediante inmunofluorescencia se ven depósitos de IgM, C3 y fibrinógeno.

No se conoce la patogenia de las lesiones vasculares generales ni de la crisis renal; las lesiones vasculares pueden ser lesiones inmunológicas producidas por depósito de inmunorreagentes en la íntima; el desarrollo de la crisis renal debe suponer la aparición de un nuevo dato hasta entonces desconocido, como por ejemplo un bajo gasto cardíaco, cambio hormonal, estrés intenso, etc.

En el tratamiento suelen ser muy eficaces los inhibidores de la enzima de conversión de la angio-

tensina (IECA) y, posiblemente, los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA).

Microangiopatía trombótica

La microangiopatía trombótica incluye dos entidades que cursan con síndrome de anemia hemolítica microangiopática y se asocian a diversas lesiones orgánicas: la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH). En los adultos predominan los signos neurológicos y en los niños el FRA. En ambos cuadros, la lesión típica es la trombosis microvascular por lesión endotelial. La causa de esta alteración endotelial puede radicar en infecciones (ya sea por virus o bacterias), fármacos o factores genéticos predisponentes; también pueden asociarse a otras enfermedades sistémicas. Las bacterias que se han descrito como agentes causantes de estas entidades son *Shigella dysenteriae*, *Escherichia coli* en sus cepas O157 y H7, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Vibrio cholera*. Se supone que las endotoxinas y la neuraminidasa bacteriana son tóxicas para el endotelio, posiblemente debido a que inducen la adhesión de los granulocitos al endotelio y estimulan la producción de radicales de oxígeno tóxicos. También los reactantes inmunes, es decir, los complejos anticuerpos + complemento, pueden lesionar el endotelio; del mismo modo, las drogas y los anticonceptivos orales pueden producir lesión endotelial. Los mecanismos patógenos producen la lesión endotelial, la cual causa un secuestro masivo de plaquetas y linfocitos polimorfonucleares en la microcirculación y trombosis de los vasos pequeños.

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA

Fue descrita por primera vez por Moschcowitz en 1925. Para llegar a su diagnóstico es necesaria la existencia de tres criterios mayores (tabla 19-3) (trombocitopenia, anemia microangiopática y alteración neurológica) y de tres criterios menores (fiebre, alteración renal y trombos en el sistema circulatorio). No existe diferencia objetiva entre la PTT idiopática de la secundaria. Recordemos que la PTT puede ser secundaria a embarazo y parto, neoplasias, linfomas, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, poliarteritis, esclerodermia y LES (tabla 19-4).

Clínicamente puede dar lugar a todos los síntomas siguientes: a) fiebre; b) síntomas generales, incluyendo debilidad, astenia, palidez, dolor abdomi-

Tabla 19-3 Diagnóstico de la púrpura trombótica trombocitopénica

- ❖ Criterios mayores
 - Trombocitopenia
 - Anemia microangiopática
 - Alteración neurológica
- ❖ Criterios menores
 - Fiebre
 - Alteración renal
 - Trombosis
- ❖ Otros síntomas
 - Artralgias
 - Mialgias
 - Ictericia
 - Púrpura
 - Hemorragias

Tabla 19-4 Tipos de púrpura trombótica trombocitopénica

- ❖ Idiopática
- ❖ Secundaria
 - Embarazo y parto
 - Neoplasias
 - Linfomas
 - Síndrome de Sjögren
 - Artritis reumatoide
 - Poliarteritis
 - Esclerodermia
 - Lupus eritematoso sistémico

nal, artralgias, mialgias e ictericia; c) hemorragias, incluyendo púrpura, hemorragia retiniana, epistaxis, gingivorragias, hematuria, hemorragias gastrointestinales, metrorragias y hemoptisis; d) nefropatía, con síndrome nefrítico, hipertensión y compromiso de la función renal graves; e) neurológicos, incluyendo confusión, cefalea, parestias, afasias, disartria, problemas visuales y coma, y f) en el laboratorio se observa anemia con hematíes rotos, reticulocitos elevados, plaquetopenia y una ligera leucocitosis, así como Coombs negativo, disminución de la haptoglobina, elevación de la bilirrubina indirecta y de la lactatodeshidrogenasa, no existiendo datos de coagulación intravascular.

La enfermedad sin tratar tiene una mortalidad de casi el 100 %. La lesión característica es la existencia de trombos que ocluyen capilares y arteriolas; en la pared de las arteriolas se observa el acúmulo de material hialino subendotelial con proliferación miointimal y endotelial.

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO (tabla 19-5)

Fue descrito por primera vez en 1955 por Gasser, pero su clasificación fue realizada posteriormente por Drummond. Esta clasificación incluye seis formas: a) la *clásica* se presenta en niños con diarrea, no está asociada a defecto de PGI₂ y, en general, tiene un buen pronóstico; b) *postinfecciosa*; c) *hereditaria* con anomalías de PGI₂ vascular; d) mediada por *inmunocomplejos*, con niveles sanguíneos de C3 bajos; e) *secundaria* a enfermedades sistémicas (LES, escleroderma, hipertensión arterial maligna, radioterapia renal), y f) *secundaria* a embarazo, posparto y uso de anticonceptivos.

Anatomopatológicamente, la lesión característica es la microangiopatía trombótica, con engrosamiento de la pared capilar por el depósito en el subendotelio de un material esponjoso; la luz de los capilares aparece obstruida y trombosada. En las arterias interlobares, se observa necrosis fibrinoide, y esta misma lesión se ve en los glomérulos, en los cuales la arteriola aferente presenta una imagen en forma de anillos de cebolla, con la luz casi inexistente u obstruida por un trombo. En los capilares glomerulares, la pared está engrosada debido al depósito de material «plumoso» entre el endotelio y la membrana basal; en inmunofluorescencia, se observa depósito de fibrinógeno, C3 e IgM. Se pueden distinguir tres patrones: a) lesiones glomerulares de microangiopatía, b) lesiones predominantemente arteriolas renales, y c) coexistencia de ambos tipos de lesiones.

Al analizar el tratamiento, se debe considerar que es similar para las dos entidades, es decir, PTT y SUH. En la fase aguda, se coincide en el uso de plasmáferesis o plasmainfusión; la primera se utilizará cuando hay que evitar la sobrecarga circulatoria, la segunda cuando técnicamente sea problemático realizar la aféresis. Este método terapéutico se ha demostrado muy útil en la PTT, pero no tanto en el SUH en el que, en ocasiones, su uso debe extenderse más allá

Tabla 19-5 Formas clínicas del síndrome urémico hemolítico

- ❖ Clásica (diarrea en niños)
- ❖ Postinfecciosa
- ❖ Hereditaria
- ❖ Por inmunocomplejos y niveles bajos de C3
- ❖ Secundaria a enfermedades sistémicas
- ❖ Secundaria a embarazo y parto

del proceso agudo, sobre todo en enfermos con recaídas o tendencia a brotes dentro de la cronicidad. En la PTT, se han utilizado con cierto éxito los esteroides, pero estarían contraindicados en el SUH si hay infecciones o diarrea. No se ha demostrado útil el uso de anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios ni la transfusión de plaquetas; por el contrario, esto último puede provocar graves problemas. Está siendo evaluado el uso de inmunoglobulina intravenosa y de prostaciclina. En la PTT con múltiples recaídas se ha utilizado alguna vez la esplenectomía; asimismo, en el SUH se ha recurrido a la nefrectomía bilateral.

Síndrome antifosfolípido (SAF)

Es un síndrome primario o secundario caracterizado por la aparición de trombosis venosas y arteriales, abortos espontáneos y trombocitopenia; la base de este síndrome es una hipercoagulabilidad ocasionada por la existencia de anticuerpos antifosfolípidos. En 1941, Pangborn describió por primera vez la existencia de un anticuerpo antifosfolípido, el causante de la serología luética falsamente positiva (SLFP), que es una cardiolipina; en 1952, Conley y Hartman describieron el anticoagulante lúpico (AL), otra anticardiolipina, y, en 1963, Bowie describió la asociación de estos anticuerpos con el desarrollo de las trombosis.

El síndrome puede presentar los siguientes síntomas (tabla 19-6): *a*) trombosis en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores (con embolias pulmonares e hipertensión pulmonar) y en las arterias del sistema nervioso central (manifestado clínicamente como un accidente cerebrovascular agudo); *b*) anemia hemolítica, Coombs positivo; *c*) trombocitopenia; *d*) complicaciones obstétricas, como abortos de repetición secundarios a trombo-

Tabla 19-7 Anticuerpos antifosfolípidos

- ◆ Serología luética falsamente positiva
- ◆ Anticardiolipinas
- ◆ Anticoagulante lúpico

sis e infartos en la placenta, síndrome posparto y eclampsia; *e*) síntomas neurológicos, incluyendo corea, epilepsia, mielitis transversa y demencia multiinfárctica; *f*) síntomas renales, desde pequeños síntomas al FRA, este último unido frecuentemente al llamado *síndrome catastrófico antifosfolípido*, que cursa con fallo multiorgánico (riñones, hígado, SNC y pulmón) y cuya anatomía patológica renal consiste en una *microangiopatía trombótica glomerular* grave, muy semejante a la descrita en los apartados anteriores, y *g*) otros síntomas, como *livedo reticularis* y afectación endocárdica y valvular trombótica.

Los anticuerpos antifosfolípidos son inmunoglobulinas IgM o IgA dirigidas contra fosfolípidos: *a*) el de la SLFP, cuyo antígeno es un fosfolípido extraíble del miocardio de buey; *b*) anticardiolipinas, y *c*) el anticoagulante lúpico, cuyo antígeno es un fosfolípido del complejo protrombínico de la coagulación (tabla 19-7).

El SAF puede ser primario, sin causa conocida o demostrable, o secundario. En este caso, se ha descrito su aparición en las siguientes circunstancias: *a*) enfermedades autoinmunes (LES, artritis reumatoide, esclerodermia, dermatomiositis, síndrome de solapamiento); *b*) uso de fármacos (clorpromacina, procainamida, hidralacina, cinina, antibióticos, fenitoína); *c*) infecciones, ya sean bacterianas (tuberculosis, lúes, lepra) o víricas (SIDA, hepatitis, rubéola, Epstein-Barr), y *d*) enfermedades linfoproliferativas (tricoleucemia, linfoma, Waldstrom).

El tratamiento en las situaciones no muy comprometidas son los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios; en el síndrome catastrófico se ha utilizado con éxito la plasmáferesis y la inmunoglobulina intravenosa.

Ateroembolismo renal

Es un cuadro clínico provocado por múltiples embolias de cristales de colesterol, que ocluyen pequeñas arterias, entre ellas las renales, arqueadas, interlobares y aferentes. También se ven afectadas con cierta frecuencia las arterias de la retina y las pequeñas de los miembros inferiores. Suele aparecer

Tabla 19-6 Clínica del síndrome antifosfolípido

- ◆ Trombosis venosas
- ◆ Embolias pulmonares con hipertensión pulmonar
- ◆ Sistema nervioso central: accidente cerebrovascular agudo, corea, epilepsia
- ◆ Anemia hemolítica, Coombs positivo
- ◆ Trombocitopenia
- ◆ Abortos de repetición
- ◆ Microangiopatía trombótica glomerular
- ◆ *Livedo reticularis*
- ◆ Afectación endocárdica y valvular

Hidden page

siones se observa necrosis, lo cual es típico de la poliarteritis nudosa.

Vasculitis granulomatosa: es aquella en la que, además de la vasculitis, se observan granulomas que forman parte de la lesión vascular o se hallan a su lado.

Vasculitis de vasos grandes: arteritis de la temporal y arteritis de Takayasu

Estas dos entidades afectan o bien a la aorta y los grandes vasos, o bien a la arteria temporal. La arteritis de la temporal se conoce también como *arteritis de células gigantes*, aunque ambas presentan en su fase aguda formaciones granulomatosas con células gigantes y más tarde fibrosis con estenosis de las arterias afectas. La arteritis de Takayasu lesiona más las arterias de las extremidades, mientras que la de células gigantes afecta especialmente las extracraneales. El riñón se lesiona fundamentalmente por isquemia debido a la arteritis de su arteria principal o de las secundarias; en raras ocasiones puede cursar con alteraciones mesangiales y glomerulonefritis membranosa.

Vasculitis de vasos medianos

Poliarteritis nudosa (PAN). De acuerdo con las definiciones de la conferencia de Chapel Hill, la poliarteritis nudosa sólo afecta a arterias de mediano calibre de tal manera que, si se ven lesiones en capilares y venas, o en el glomérulo, este diagnóstico se debe excluir, debiendo ser sustituido por el de *poliangeítis microscópica*, también llamada *poliarteritis microscópica*. La PAN afecta a las arterias de mediano tamaño de casi todas las vísceras, desde los nervios y músculos a los riñones o el aparato digestivo, por lo que su sintomatología es muy diversa; sin embargo, siempre incluye el síndrome sistémico de fiebre, astenia, artralgias, mialgias y pérdida de peso. La lesión histológica se caracteriza por la observación de arteritis en todos los estadios: infiltración leucocitaria, cariorrexis, necrosis fibrinoide, rotura de la elástica, formación de aneurismas, trombosis, recanalización de la luz y fibrosis de la pared; la inmunofluorescencia no detecta inmunocomplejos, sólo fibrina y algo de complemento. En sangre, los ANCA son negativos. La afectación renal es muy frecuente, aunque la sintomatología es muy pobre: pueden presentar infartos o zonas de isquemia, y generalmente cierto grado de insuficiencia renal, pero rara vez llegan al FRC. También puede producirse la rotura de los aneurismas de la arteria renal, con for-

mación de hematomas retroperitoneales o intraparenquimatosos. El diagnóstico se realiza con la biopsia de una de las zonas afectas, pero no del riñón; en este órgano, la imagen más clara es la proporcionada por la arteriografía, donde se observan los aneurismas.

Respecto al tratamiento, se debe descartar primero que no exista enfermedad infecciosa, fundamentalmente hepatitis B. Si estos diagnósticos se excluyen, el tratamiento más usado es el de esteroides, aisladamente o acompañados con citostáticos, generalmente ciclofosfamida.

Enfermedad de Kawasaki. Esta enfermedad afecta raramente al riñón. Es una enfermedad febril que se distingue por dar lugar a un síndrome mucocutáneo con adenopatías; afecta predominantemente las arterias coronarias, axilares e ilíacas. Es una enfermedad predominantemente infantil.

Vasculitis de vasos pequeños (tabla 19-9)

CON ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo o ANCA fueron descritos en 1982 por Davis y Nial. En la actualidad, se conocen y utilizan en la clínica básicamente dos tipos de anticuerpos:

1. C-ANCA. En inmunofluorescencia tienen un patrón citoplasmático rodeando y delimitando «en claro» a los núcleos. Tienen como antígeno una proteinasa-3 y se ven fundamentalmente en el síndrome de Wegener.

Tabla 19-9 Vasculitis de vasos pequeños

❖ ANCA positivos
c-ANCA
Síndrome de Wegener
p-ANCA
Angeítis microscópica
Glomerulonefritis extracapilar pauciinmune
Síndrome de Churg-Strauss o angeítis alérgica y granulomatosa
Síndrome de Zeek o angeítis por hipersensibilidad o fármacos
❖ Inmunocomplejos
Granulomatosis linfomatoide
Policondritis recidivante
Enfermedad de Behçet
Vasculitis cutánea hipocomplementémica

Hidden page

anatómicas de la aorta y de las arterias renales producen en el riñón. También vamos a analizar las lesiones de las venas renales.

Enfermedad isquémica renal y enfermedad aterosclerótica renal (tabla 19-10)

La isquemia renal, o reducción del flujo sanguíneo renal, puede estar producida por causas diversas: las dos más frecuentes son la displasia fibromuscular y la aterosclerosis. La primera produce fundamentalmente hipertensión y es una de las causas de HTA corregible quirúrgicamente; la segunda, además de poder producir HTA, provoca isquemia e IRC, siendo en la actualidad una causa relativamente frecuente de FRC; por esta razón, esta entidad se denomina *enfermedad aterosclerótica renal* (EAR). Las placas de aterosclerosis pueden estar localizadas en la aorta, comprometiendo uno o ambos ostium de las arterias renales, o más raramente a lo largo de la arteria renal. La sospecha clínica puede partir del hallazgo de HTA o IRC. En el primer caso, debemos pensar que la HTA puede estar causada por EAR cuando se asocian los siguientes datos: a) edad superior a los 60 años; b) hipertensión esencial en la que se asocian alteraciones ateroscleróticas de otras zonas (carótida, coronarias, etc.); c) crisis de edema agudo de pulmón; d) empeoramiento de la HTA y dificultad para controlarla médicamente; e) aparición de proteinuria importante; f) disminución relativamente rápida e importante de la función renal, y g) agravamiento de la IRC, incluso con aparición de FRA, al tratar la HTA con IECA. Si la sospecha parte de un paciente con IRC, pero sin HTA o con HTA leve, los datos que nos pueden ayudar serían: a) varón de más de 60 años en el que aparece IRC sin causa conocida, y b) datos de aterosclerosis en otros órganos.

Dada la importancia de esta entidad y su progresiva prevalencia, seguramente por el envejecimiento de la población, sería importante contar con métodos diagnósticos sencillos y no invasivos para poder detectar estos casos; sin embargo, en realidad el único método seguro es la aortografía, si bien nos podemos aproximar al diagnóstico mediante: a) eco Doppler de las arterias renales, que es un método algo subjetivo y no sencillo; b) TC helicoidal, que es bastante exacta pero requiere la inyección de una dosis elevada de contraste radiológico, y c) angi resonancia magnética, que es quizás la técnica del futuro, si bien todavía no está suficientemente contrastada.

El tratamiento de estos pacientes es difícil de decidir. En general, se trata de pacientes mayores, con lesiones de aterosclerosis en distintas zonas pero, teniendo en cuenta su evolución hacia el FRC, merece la pena intentar técnicas de revascularización que, inicialmente, consistirían en una angioplastia transluminal percutánea, con o sin colocación de un *stent*; si esto no es posible, se debería considerar la posibilidad de la revascularización quirúrgica en sus diversas técnicas: endarterectomía, *by-pass*, etc. Tampoco se deben olvidar los tratamientos médicos con antihipertensivos. Existen dudas sobre la utilización de IECA o ARA: por un lado, estos medicamentos pueden empeorar la función renal pero, por otro, pueden preservarla mejor que otros fármacos. Debemos mantener además un perfil lipídico lo más normal posible.

Obstrucción de la arteria renal

La obstrucción puede ser crónica o aguda, y en cada circunstancia la etiología, clínica, pronóstico y tratamiento pueden ser distintos. La *obstrucción crónica* está causada principalmente por la aterosclerosis de la aorta y las arterias renales, pero también puede verse en la displasia fibromuscular, la enfermedad de Takayasu y el síndrome aórtico medio. Su sintomatología es muy pobre: siempre está precedida de insuficiencia renal, acompañada casi siempre (pero no invariablemente) de HTA. En este punto, es conveniente recordar que el *síndrome aórtico medio* es el estrechamiento de la luz de la aorta en su parte media, es decir, a la altura de las arterias renales; este síndrome puede tener distintas causas, como por ejemplo la fibrosis retroperitoneal, que recuerda a la enfermedad de Takayasu pero sin que se produzcan lesiones inflamatorias ni ateroscleróticas.

Tabla 19-10 Clínica de la enfermedad isquémica renal o enfermedad aterosclerótica renal

- ◆ HTA o IRC sin causa
- ◆ Paciente mayor de 60 años
- ◆ HTA con arterioesclerosis
- ◆ Crisis de edema agudo de pulmón
- ◆ HTA difícil de controlar
- ◆ Proteinuria importante
- ◆ Disminución de la función renal
- ◆ Agravamiento de la IRC con IECA o ARA

Hidden page

eclampsia. Todas estas causas provocan la liberación de factor tisular (FT) en el subendotelio de los vasos. De manera resumida, se podrían enumerar las siguientes circunstancias, en las cuales se puede producir este síndrome: *a)* complicaciones obstétricas, como desprendimiento de la placenta, placenta previa, retención placentaria, embolia de líquido amniótico, retención del feto muerto, preeclampsia-eclampsia o aborto séptico; *b)* infecciones, ya sea por bacterias grampositivas y gramnegativas, virus, rickettsias o parásitos; *c)* enfermedades inmunológicas, como rechazo del trasplante, LES, enfermedad de Wegener o anafilaxia; *d)* neoplasias (linfomas, leucemias), y *e)* varios, incluyendo pancreatitis aguda, PTT, SUH o aneurisma de aorta. En el riñón, la patología producida por este síndrome es la necrosis cortical bilateral, total o parcelar, y forma parte o es consecuencia de todas las microangiopatías: hipertensión maligna, SUH, microangiopatía trombótica, escleroderma, etc.

Bibliografía recomendada

- Black RM. Tromboembolic and atheroembolic diseases. En: Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little, Brown Co, 1996.
- Black RM. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in renal disease. En: Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little, Brown Co, 1996.
- Black RM. Hypersensitivity vasculitis. En: Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little, Brown Co, 1996.
- Font J, Darnell A. Nefropatía de la esclerodermia y la crioglobulinemia. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Greco BA, Breyers-Lewis J. Atheromatous renovascular disease. En: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson RJ, Feehally J, eds. London: Mosby, 2000.
- Greenberg A. Nefropatía ateroembólica por colesterol. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Jennette JC, Falk RJ. Afectación renal en las vasculitis sistémicas. En: Greenberg A, eds. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Jennette JC, Falk RJ. Renal and systemic vasculitis. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Marin Iranzo R, Gorostidi M. Nefroesclerosis. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Martín de Francisco AL. Nefropatía isquémica y enfermedad ateroembólica. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Mirapeix E. Vasculitis y riñón. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Pickering TG, Blumenfeld JD, Larag JH. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. En: Brenner & Rector, eds. *The kidney*, 5.ª ed. (vol. 2). Brenner & Rector, ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996.
- Remuzzi G, Ruggenti P. Thrombotic microangiopathies including hemolytic uremic syndrome. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Scoble JE. Renal vascular thrombosis and occlusion. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Sieger RL. Síndrome hemolítico urémico/púrpura trombótica trombocitopénica. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.

Hidden page

Alteraciones renales secundarias a enfermedades sistémicas, infecciosas y hepáticas

Introducción
Enfermedades sistémicas
Lupus eritematoso sistémico (LES)
Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)
Púrpura de Schönlein-Henoch
Artritis reumatoide
Polimiositis/dermatomiositis
Sarcoidosis
Síndrome de Sjögren
Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal (MB/MBG)/síndrome de Goodpasture
Enfermedades infecciosas
Endocarditis infecciosa
Nefritis del <i>shunt</i> o derivación
Sepsis visceral
Nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (NAVIH)
Enfermedades hepáticas
Virus de la hepatitis B
Virus de la hepatitis C
Síndrome hepatorenal
Cirrosis hepática

INTRODUCCIÓN

El riñón es un órgano muy receptivo que se ve afectado por alteraciones en otros sistemas u órganos; así, el riñón padece cuando se presentan enfermedades sistémicas, infecciones, trastornos metabólicos o malfuncionamiento de otros órganos. En este capítulo vamos a analizar brevemente las alteraciones renales producidas por diversas enfermedades sistémicas, por algunas infecciones y por las enfermedades del hígado.

ENFERMEDADES SISTÉMICAS (tabla 20-1)

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Esta enfermedad está producida por una alteración del sistema inmunológico con trastorno de la respuesta inmune, produciéndose de manera espontánea anticuerpos dirigidos contra determi-

tes celulares; dentro de estos anticuerpos, los anti-nucleares (AAN) son los más frecuentes pero, además, se producen anticuerpos contra diferentes estructuras celulares: *a*) contra un ácido nucleico desnudo (DNA) o contra antígeno de Smith (anti-Sm); *b*) contra un componente de la cromatina, una histona (DNA-histona), y *c*) contra una partícula de

Tabla 20-1 Anticuerpos en las distintas enfermedades inmunológicas

- ❖ LES: AAN, DNA, anti-Sm, DNA-histona, RNP
- ❖ EMTC: anti-RNP, U-snRNP, AAN patrón moteado, anti-DNA, anti-SM
- ❖ Artritis reumatoide: factor reumatoideo, anti-RNA
- ❖ Miositis/dermatomiositis: anti-tRNA
- ❖ Síndrome de Sjögren: AAN, anti-RFs, SS-A, SS-B
- ❖ Síndrome de Goodpasture: anti-MBG

Hidden page

Clase I. Cambios mínimos. Con microscopía normal no se observan cambios, pero con inmunofluorescencia (IF) se encuentran algunos depósitos mesangiales de C1, C3 e IgG.

Clase II. Mesangial. Existen dos subtipos: *subtipo a*, en el que se observa un aumento del mesangio producido por depósito de complemento e IC, pero no hay proliferación celular; y *subtipo b*, en el que los depósitos de IF están llegando a las asas capilares periféricas, que pueden verse engrosadas.

Clase III. Proliferativa focal. De forma segmentaria y focal se observa proliferación de las células mesangiales y depósitos de IC, tanto en el mesangio como en las asas capilares, que están engrosadas.

Clase IV. Proliferativa difusa. La proliferación y el aumento del mesangio se han hecho difusos. Las asas capilares tienen depósitos subendoteliales y algunos subepiteliales, lo que da una imagen de «asa de alambre», engrosada y rígida, y de «doble contorno». Se observa además necrosis de las células con cariorrexis y cuerpos hematoxinófilos; puede verse algún trombo hialino intraglomerular.

Clase V. Membranosa. Además de presentar la imagen membranosa típica, es decir, con depósitos subepiteliales a lo largo de toda la membrana basal y reacción de espículas, también se pueden ver depósitos subendoteliales y mesangiales, y mayor o menor proliferación de células mesangiales. Estas últimas alteraciones dan la imagen característica de NL membranosa que algunos autores intentan subdividir según la intensidad de la proliferación y los depósitos subendoteliales.

Además de estas imágenes clásicas, en la NL se pueden observar otras alteraciones:

Proliferación extracapilar. Esta imagen de semilunas puede verse de forma aislada, acompañando a la NL clase IV, o desarrollando una auténtica GN proliferativa extracapilar o rápidamente evolutiva.

Nefritis intersticial. Se observa una imagen típica de lesión tubulointersticial, con infiltrados linfocitarios intersticiales que invaden los túbulos, en los cuales se aprecia un engrosamiento de la membrana basal, que en IF muestra depósitos de C3 e IgG.

Vasculitis. De manera predominante, o como un dato más, se puede ver una vasculitis con infiltrados de linfocitos y monocitos en la pared vascular.

Para algunos autores es muy importante señalar en la biopsia los datos que indican actividad y cro-

nicidad, ya que esto podría orientar el tratamiento. Como *datos de actividad* se considerarían: necrosis, proliferación celular, infiltración linfocitaria y trombos hialinos glomerulares. Como *datos de cronicidad*, se hallan las esclerosis y fibrosis, cicatrices intersticiales y atrofia tubular.

¿Cuál es la relación de las distintas clases de NL entre sí? Este punto no está claro todavía pero, en no pocos casos seguidos con biopsias reiteradas, se ha observado el paso de la clase III a la IV y de la IV a la V. Esta última circunstancia se ha descrito al tratar con éxito un tipo IV, aunque puede aumentar la proteinuria. En general, se piensa que la nefropatía lúpica evoluciona de la clase I a la IV, y que las otras formas son expresión o bien de otros tipos de IC o de acontecimientos intercurrentes, como el tratamiento.

Respecto al tratamiento, hay que reconocer que no existen criterios sólidos para una actitud terapéutica. Habría que recordar todo lo dicho en el capítulo 15 sobre el tratamiento de las glomerulonefritis primarias y aplicarlo aquí. Podríamos decir que hay dos puntos relativamente claros. En las clases I y II hay que tratar al paciente con prednisona, y en la extracapilar con clínica rápidamente progresiva hay que ser muy activo. En las formas III, IV y V, prácticamente todo el mundo está de acuerdo en el uso de esteroides e inmunosupresores, pero existen distintas opiniones en cuanto a la utilización de azatioprina o de ciclofosfamida, y sobre si ésta debe utilizarse por vía oral o intravenosa. Según mi opinión personal, no está demostrada la superioridad de la vía intravenosa y, a largo plazo, si se mantiene el tratamiento bastantes meses, es mejor la azatioprina que la ciclofosfamida. Debemos recordar que los primeros ensayos con micofenolato mofetil están resultando esperanzadores y que éste puede pasar a ser el fármaco de elección. Un punto también controvertido es cuándo debe suspenderse el tratamiento. No es fácil dar una respuesta. Por un lado, no hay que tener prisa en suspender el tratamiento, debiendo éste administrarse durante un período de tiempo muy prolongado (de cinco o más años); por otro lado, la persistencia de una mínima positividad del título de anticuerpos, si el resto está controlado, no debe impedir la paulatina suspensión del tratamiento y, finalmente, no hay que confundir la esclerosis, sin ninguna posibilidad de mejoría, con una enfermedad activa, que puede mejorar con tratamiento.

Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)

Esta entidad pertenece al grupo de enfermedades que se pueden encuadrar en el grupo de *síndromes de solapamiento*. La base anatomopatológica de esta enfermedad está constituida por la proliferación generalizada de la íntima de las arterias de mediano calibre y el dato inmunológico más característico es la positividad de los anticuerpos anti-RNP, dirigidos contra epitopos existentes en una fosfoproteína de 68 kDal, que contiene ARN nuclear pequeño rico en ácido uridílico (U-snRNP). También se puede encontrar positividad de los anticuerpos antinucleares, con patrón moteado, anti-DNA y anti-SM; el 25 % de los pacientes presenta factor reumatoide positivo, y en bastantes de ellos existe hipocomplementemia y Coombs indirecto positivo. En algunos estudios se ha demostrado la disminución de las células T-supresoras.

La clínica general es abigarrada y en ella se pueden destacar los siguientes datos:

Reumatológicos. Raynaud con gangrena de los dedos; esclerodactilia y tumefacción de las manos; artritis a veces erosiva y deformante, en general simétrica y con nódulos subcutáneos; miositis.

Pulmonares. Alteración del factor de transferencia, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar por tromboembolismo y endarteritis proliferativa, pleuritis, derrame pleural.

Digestivos. Esofagitis, malabsorción, neumatosis quística intestinal.

Cardíacos. Alteraciones de la conducción, pericarditis, miocarditis.

Neurológicos. Meningitis aséptica, neuralgia del trigémino y de otros nervios.

Otros. Miastenia, cirrosis biliar, tiroiditis.

En el laboratorio, además de los datos inmunológicos, se observa anemia, leucopenia, trombopenia, hipergammaglobulinemia y crioglobulinas.

La afectación renal es poco frecuente (se presenta en menos del 25 % de los pacientes) y consiste en una glomerulonefritis por inmunocomplejos; unas veces se trata de una glomerulonefritis membranosa *lupus-like* y otras es membranoproliferativa. El tratamiento con prednisona suele ser efectivo.

Púrpura de Schönlein-Henoch

Se trata un síndrome clínico que cursa con púrpura, artritis, manifestaciones digestivas y glomeru-

lonefritis, en el cual la inmunofluorescencia permitió posteriormente evidenciar la existencia de depósitos de IgA en el mesangio, la piel y otros órganos. Schönlein describió la asociación de púrpura y artritis en 1837, y Henoch añadió las alteraciones renales y digestivas en 1874; la nefropatía por IgA fue descrita por Berger y Hinglais en 1968. Merece la pena recordar que la nefropatía con depósitos de IgA se puede encontrar en las circunstancias enumeradas en la tabla 20-4.

En la histología, además de la lesión glomerular, se encuentra una vasculitis leucocitoclástica sistémica, que afecta a piel, tracto gastrointestinal y articulaciones; están afectados los vasos pequeños, incluidas las vénulas poscapilares y, posiblemente, la lesión se debe al depósito de IC que activan el complemento y producen leucotaxis. En los neutrófilos atraídos se produce cariorrexis, con alteraciones nucleares, siendo esta lesión la que da lugar al término *leucocitoclástica*.

Como en el lupus, la lesión renal y la clínica renal pueden ser muy variadas, desde hematuria aislada a FRA, y desde sólo una proliferación segmentaria y focal a una proliferación extracapilar. En todos los casos, se observan depósitos de IgA y C3 en el mesangio. No se han descrito la forma membranosa ni la tubulointerstitial. El tratamiento depende hasta cierto punto de la sintomatología extrarrenal pero, en general, se recomienda el uso de prednisona y, en los casos graves, de fármacos inmunosupresores. Prácticamente no hay experiencia codificada sobre el uso de plasmaféresis en el FRA. Su evolución suele ser buena, pero un porcentaje pequeño puede evolucionar a insuficiencia renal crónica (IRC) y los FRA

Tabla 20-4 Nefropatías con depósito IgA mesangial

- ❖ Primarias
 - Glomerulonefritis por IgA
 - Schönlein-Henoch
- ❖ Secundarias
 - Hígado alcohólico
 - Shunt portocava
 - Enfermedad celíaca
 - Dermatitis herpetiforme
 - Gammapatía monoclonal IgA
 - Micosis fungoide
 - Carcinoma secretor de mucina
 - Lepa
 - Hemosiderosis pulmonar
 - Espondilitis anquilopoyética
 - Neutropenia cíclica

Hidden page

recen lesiones viscerales: gastrointestinales (esófago, vasculitis intestinal), pulmonares y cardíacas.

La afectación renal es poco frecuente. Por un lado, puede existir mioglobinuria (se han descrito incluso casos de FRA por esta causa). Por otro lado, se han descrito lesiones glomerulares como las que se suelen ver en las alteraciones que estamos revisando en este capítulo, que van desde la proliferación focal mesangial a la membranosa.

Se puede encontrar positividad para el anti-tRNA.

Sarcoidosis

Es una enfermedad multisistémica que cursa con formación de granulomas de etiología desconocida, que pueden afectar a pulmón, piel, hígado, ojos, ganglios linfáticos, paratiroides, huesos y riñón. La patología está causada tanto por la existencia del granuloma como por la alteración del metabolismo cálcico que éste produce. La enfermedad fue descrita por Schaumann en 1933 y revisada por Basset en 1988.

El granuloma es una formación redondeada, compuesta por células epitelioides y células gigantes multinucleadas, rodeadas por un anillo de linfocitos y macrófagos. Las células gigantes son el resultado de la coalescencia de las células epitelioides; los linfocitos son T, los CD4 están entre las células epitelioides y los CD8 predominan en el anillo periférico. No hay necrosis caseosa.

El granuloma se forma por un estímulo desconocido que activa localmente los linfocitos y los macrófagos; los macrófagos activados y los linfocitos T inducen la proliferación de los linfocitos *T-helper* los cuales, a su vez, liberan un factor quimotáctico para los monocitos y un factor inhibidor de la migración de los macrófagos: todo ello produce reclutamiento de monocitos circulantes y acumulación de macrófagos. Tanto los monocitos reclutados como los *T-helper* liberan linfocinas y otros mediadores que provocan la inflamación y el granuloma.

El granuloma altera el metabolismo del calcio por los mecanismos siguientes: los macrófagos del granuloma realizan la 1- α -hidroxilación de la 25-hidroxi-Vit.D₃, dando lugar a la 1,25-dihidroxi-Vit.D₃, y este exceso de vitamina D₃ activa provoca hipercalcemia e hipercalcemia. La activación de la vitamina D₃ causada por los macrófagos difiere de la producida por el riñón en lo siguiente: a) los macrófagos no producen 24,25-dihidroxi-Vit.D₃; b) la 1- α -hidroxilación de los macrófagos no es inhibida

Tabla 20-9 Nefropatía de la sarcoidosis

- ❖ Alteraciones funcionales por hipercalcemia
- ❖ Nefrocalcinosis
- ❖ Nefropatía tubulointersticial granulomatosa
- ❖ Síndromes tubulares
- ❖ Proliferación mesangial y/o extracapilar
- ❖ Amiloidosis AA

por la incubación con 1,25-dihidroxi-Vit.D₃, por lo que no hay mecanismo de autocontrol, y c) la 1- α -hidroxilación es muy susceptible a los glucocorticoides y su administración corrige la hipercalcemia, la hipercalcemia y sirve como tratamiento y como test diagnóstico.

La sarcoidosis puede producir dos tipos de alteraciones en el riñón (tabla 20-9):

1. *Funcionales*, secundarias a la hipercalcemia y a la hipercalcemia:
 - a) Disminución del filtrado glomerular.
 - b) Disminución de la capacidad de concentración (esto puede verse sólo con hipercalcemia, sin que exista hipercalcemia).
2. *Anatómicas*:
 - a) Nefrocalcinosis y nefrolitiasis secundarias al trastorno del metabolismo del calcio.
 - b) Nefritis intersticial granulomatosa con diversas alteraciones tubulares (glucosuria, pérdida de sodio y potasio, síndrome de Fanconi, diabetes insípida, acidosis tubular proximal y distal) y que cursa habitualmente sin proteinuria, hematuria ni hipertensión arterial.
 - c) Glomerulonefritis por IC, que es muy rara pero que puede dar lugar a todo tipo de lesiones, desde la proliferativa mesangial a la extracapilar.
 - d) Amiloidosis AA.

La sintomatología general se podría sintetizar de la siguiente manera: a) pulmonar, con infiltrados y fibrosis intersticial; b) ocular, con iridociclitis y coriorretinitis; c) cutánea, con lesiones papulonodulares o eritema nudoso; d) hepática, con elevación de enzimas, concretamente de bilirrubina y fosfatasa alcalina; e) cardíaca, con trastornos del ritmo por la infiltración granulomatosa; f) de las glándulas salivares, cuya afectación da lugar al síndrome *sicca*, y g) ósea, con reabsorción subperióstica en las falanges (tabla 20-10).

Tabla 20-10. Clínica de la sarcoidosis

- ❖ Pulmón
 - Infiltrados
 - Fibrosis intersticial
- ❖ Ojos
 - Inidociclitis
 - Coriorretinitis
- ❖ Piel
 - Eritema nudoso
- ❖ Hígado
 - Aumento de las enzimas y bilirrubina
- ❖ Corazón
 - Trastornos del ritmo
- ❖ Síndrome sicca
- ❖ Huesos
 - Reabsorción subperióstica

Síndrome de Sjögren

Es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por la presencia de infiltrados de linfocitos T, CD4 y células B en varios órganos, especialmente en las glándulas exocrinas, salivares y lacrimales, donde producen un síndrome sicca o «seco» por falta de secreción de saliva y de lágrimas. Presenta autoanticuerpos específicos y no específicos, AAN y anti-RFs, así como anticuerpos contra dos antígenos nucleares: SS-A y SS-B.

Dentro de la rareza de esta enfermedad, y de lo poco común que es en ella la afectación renal, lo más frecuente es la lesión tubulointersticial, con hipostenuria, acidosis tubular y síndrome de Fanconi; mucho menos frecuente es la glomerulonefritis proliferativa.

Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal (MB/MBG)/síndrome de Goodpasture (tabla 20-11)

Es una enfermedad autoinmune causada por anticuerpos antimembrana basal, del glomérulo, de los alvéolos y de otros órganos. Su manifestación más

conocida es el síndrome de Goodpasture, el cual consiste en glomerulonefritis rápidamente evolutiva y hemorragia pulmonar; no obstante, este síndrome sólo es una de las manifestaciones de la enfermedad por anticuerpos anti-MB.

Para centrar el tema, habría que distinguir entre: a) *síndrome pulmonarrenal*, de muchas etiologías, algunas de ellas no inmunológicas, como por ejemplo edema agudo pulmonar en la IRC; b) *síndrome de Goodpasture*, consistente en hemorragia pulmonar y glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), con o sin anti-MBG, como por ejemplo las vasculitis con GNRP y afectación pulmonar (síndrome de Wegener, entre otros); c) *enfermedad por anticuerpos anti-MBG*, causada por anticuerpos contra la MBG, pero contra cualquier antígeno de la basal (p. ej., la nefropatía que se desarrolla en el riñón trasplantado a un paciente con la enfermedad de Alport), y d) *enfermedad de Goodpasture*, con o sin hemorragia pulmonar, pero con anticuerpos anti-MBG específicos para α -3(IV)NC1.

El primer caso de Goodpasture fue descrito durante la epidemia de gripe de 1918 por Goodpasture; en 1959, Staton y Tange hicieron la descripción correcta del síndrome y, en 1966, Scheer y Grossman describieron la IF lineal.

No se conoce la causa de la enfermedad si bien, en algunos casos, parece existir una tendencia familiar asociada a la presencia de HLA-DR2 y DR4, y también a la cadena de genes HLA-DQ- β . Por otro lado, parecería que la aparición de sintomatología pulmonar requiere un factor desencadenante, como una infección o el tabaco. Clínicamente puede tener un curso crónico, con molestias inespecíficas, síntomas de anemia y agravamiento brusco (FRA y hemorragia pulmonar). Las manifestaciones pulmonares son hemorragia recurrente con o sin hemoptisis, que se puede confundir con hemosiderosis pulmonar idiopática, así como una disnea que puede llevar a la muerte del paciente por asfixia. En radiología, se observan opacidades pulmonares cambiantes en campos medios, simétricas o asimétricas, formadas por nódulos de 1-4 mm, mal definidos, que confluyen y dejan broncograma aéreo. En el riñón (v. cap. 14), se observa hematuria, proteinuria importante, insuficiencia renal rápidamente progresiva y, dato curioso, apenas HTA. El depósito de anticuerpos puede producirse en otros órganos (ojos, oído, cerebro e hígado) pero sin aparecer sintomatología.

Tabla 20-11. Síndrome de Goodpasture. Definiciones

- ❖ Síndrome pulmonarrenal: muy diversas etiologías
- ❖ Síndrome de Goodpasture: pulmón-riñón con anticuerpos anti-MBG
- ❖ Enfermedad por anticuerpos anti-MBG: cualquiera de estos anticuerpos
- ❖ Enfermedad de Goodpasture: anticuerpos α -3(IV)NC1

Hidden page

Hidden page

alteración más frecuente en esta circunstancia (virus C y glomerulonefritis) es membranoproliferativa.

El tratamiento de ambas situaciones, virus C y virus B con nefropatía, contraindicaría el uso de esteroides e inmunodepresores, ya que interferirían con la eliminación del virus del organismo. En la actualidad, todavía no está clara la utilidad del interferón, pero sin duda es esperanzadora.

Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal (SHR) fue descrito por primera vez con claridad por Hecker y Sherlock en 1950, y consiste en un trastorno funcional del riñón, que produce insuficiencia renal, ya sea crónica o aguda, secundariamente a una enfermedad hepática que, en general, consiste en cirrosis con hipertensión portal y fallo hepático. La alteración renal se debe a una disminución del flujo renal y es funcional; este hecho se demuestra de muchas maneras pero, sin lugar a dudas, por el hecho de que un riñón en FRA por SHR funciona inmediatamente si se trasplanta a un paciente con IRC y a la inversa, si a un paciente con SHR se le trasplanta un hígado, inmediatamente desaparece el cuadro de SHR.

El SHR se debe diferenciar del denominado *seudosíndrome hepatorenal*, que es el fallo simultáneo de hígado y riñón por una causa común (drogas, tóxicos, infecciones, etc.); en este caso, el fallo renal se debe a una lesión renal producida por el tóxico o la causa del cuadro.

La patogenia del fracaso renal se debe a trastornos funcionales circulatorios; al producirse o progresar el fallo hepático, se producen dos hechos: por un lado, una vasodilatación periférica por exceso de sustancias vasodilatadoras y, por otro, el secuestro de gran parte del volumen extracelular en los edemas y en el líquido ascítico. Todo esto produce una gran disminución del volumen sanguíneo efectivo, lo cual estimula los receptores de volumen, es decir, el sistema renina-angiotensina, el sistema nervioso simpático y la arginina-vasopresina, los cuales producen una gran vasoconstricción renal, con disminución del flujo y el filtrado glomerular, y aumento de la reabsorción tubular.

El diagnóstico de este síndrome requiere, en primer lugar, la exclusión de otras causas de uremia en los pacientes hepáticos, como fármacos nefrotóxicos, infección y sepsis intercurrente, así como de otras causas de deshidratación, como diarrea o vó-

mitos; en segundo lugar, necesitamos encontrar datos que apoyen el diagnóstico: ausencia de nefropatía previa, ausencia de proteinuria o hematuria importante, concentración de sodio en orina inferior a 10 mmol/l y en sangre a 130 mmol/l, y osmolaridad urinaria mayor a la del plasma.

En cuanto al tratamiento, se han intentado todo tipo de terapéuticas que, en mi opinión, sólo consiguen una mejoría transitoria de días o semanas, y están sólo justificadas si se plantea realizar un trasplante hepático ortotópico.

Cirrosis hepática

Desde hace muchos años, se utiliza el término *esclerosis renal cirrótica*, para indicar la coexistencia de esclerosis renal, casi asintomática, en los pacientes con cirrosis hepática. Más tarde, se ha descubierto que un porcentaje elevado de pacientes con cirrosis, especialmente en el caso de las cirrosis alcohólicas, tiene depósitos de IgA, y algo menos de IgG e IgM, en el mesangio glomerular. En un estudio de riñones de autopsias de pacientes cirróticos, se encontró esta alteración en casi el 50 % de los cadáveres. La lesión que acompaña a estos depósitos varía desde la simple proliferación mesangial focal o difusa a la membranoproliferativa, pero los hallazgos clínicos y analíticos fueron pobres. Un hallazgo histológico todavía sin explicar es la presencia en microscopía electrónica de numerosas zonas lucentes con depósitos de estructuras densas granulares, que recuerdan las deficiencias en lecitincolesterol aciltransferasa.

Bibliografía recomendada

- Adler SG, Cohen AH, Glasscock RJ. Secondary glomerular diseases. En: Brenner & Rector, eds. *The kidney*, 5.º ed. (vol. 2). Philadelphia: WB Saunders Co, 1996.
- Ballow JE. Manifestaciones renales del lupus eritematoso sistémico y otros procesos reumáticos. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Black RM. Lupus nephritis. En: Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little, Brown Co, 1996.
- Cameron JS. Lupus nephritis. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Epstein M. La función renal en las hepatopatías. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales*, 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Font J, Darnell A. Nefropatía de la esclerodermia y la crioglobulinemia. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Frutos MA. Nefropatía lúpica. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.

Hidden page

Alteraciones renales secundarias a enfermedades metabólicas

- Introducción
- Nefropatía diabética
 - Definiciones
 - Glomeruloesclerosis diabética (GED)
 - Clínica
 - Anatomía patológica
 - Patogenia
 - Otras nefropatías diabéticas
 - Prevención y tratamiento de la GED
- Riñón y ácido úrico
 - Nefropatía úrica crónica
 - Nefropatía úrica aguda
 - Hipouricemia
- Riñón e hipercalcemia
- Riñón e hipopotasemia

INTRODUCCIÓN

En este capítulo vamos a analizar las enfermedades renales que se producen como consecuencia de distintas alteraciones metabólicas, comenzando por la más frecuente y grave, la nefropatía diabética, y continuando en orden decreciente de frecuencia con la nefropatía gotosa, las alteraciones causadas por la hipercalcemia y la lesión renal en la hipopotasemia.

En otros capítulos, como los dedicados a las tubulopatías (cap. 18) o las enfermedades renales hereditarias (cap. 25), se estudian otras enfermedades renales secundarias a trastornos metabólicos.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Definiciones

Parece conveniente comenzar definiendo algunos de los términos que se van a utilizar en este apartado:

Diabetes mellitus (tabla 21-1). Bajo esta denominación se engloban una serie de enfermedades que tienen en común las siguientes características: a) cursar con un conjunto de alteraciones metabólicas,

consistentes en hiperglucemia, glucosuria y trastorno de los lípidos y las proteínas, todo ello secundario a un déficit en la acción de la insulina; b) afectación de distintos órganos debido al desarrollo de micro y macroangiopatía, y c) alteraciones neuropáticas autónomas y periféricas. La diabetes incluye distintas entidades, pero tanto la clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) coinciden en que hay dos grandes grupos de diabetes mellitus:

Tipo 1 o diabetes mellitus insulino dependiente (DMID). Representa sólo un 10-15 % de todas las diabetes, pero es muy grave. Aparece antes de los 30 años y se caracteriza por fenómenos autoinmunes y factores genéticos importantes; es consecuencia de la

Tabla 21-1 Tipos de diabetes mellitus

- ❖ Tipo 1 o DMID
Juvenil
- ❖ Tipo 2 o DMNID
Asociada a obesidad
No asociada a obesidad. Juvenil

destrucción inmunológica de las células β del páncreas, con la consiguiente falta de insulina.

Tipo II o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Es la más frecuente, aparece después de los 40 años, tiene gran agregación familiar y se asocia a la obesidad. No suele desarrollar cetosis; no presenta fenómenos inmunológicos y se subdivide en dos tipos: *a)* asociada a la obesidad, como consecuencia al menos de tres factores, que son la resistencia periférica a la insulina, la secreción inapropiada de insulina y un aumento de glucagón con producción hepática de glucosa, y *b)* no asociada a la obesidad, que aparece en la juventud y se transmite genéticamente de forma autosómica dominante; consiste en una secreción defectuosa de insulina.

Nefropatía diabética (ND) y glomeruloesclerosis diabética (GED). El término *nefropatía diabética* engloba todas las formas de lesión renal que se producen como consecuencia de la diabetes, desde la alteración de la arteria renal hasta la disfunción de la vejiga, pasando por lesiones glomerulares, intersticiales y papilares. La denominación *glomeruloesclerosis diabética* define la lesión diabética más frecuente y grave, que es la alteración glomerular producida por la hiperglucemia. No obstante, y a pesar de las claras definiciones que se acaban de exponer, con gran frecuencia se usa el término ND para referirse a la GED, cuando en realidad esta última sólo es una de las formas de ND.

Glomeruloesclerosis diabética (GED)

Aparece tanto en la diabetes tipo I como en la de tipo II, si bien su historia natural ha sido mejor estudiada en el tipo I por el claro comienzo de este tipo de diabetes y su necesidad de control médico.

CLÍNICA

Su incidencia y prevalencia dependen mucho de los países y las razas. En Europa, es más frecuente en Alemania y los países nórdicos que en los latinos o mediterráneos; en Estados Unidos es más frecuente que en Europa, sobre todo por la incidencia en la raza negra. Si se analiza la incidencia de fracaso renal crónico (FRC) y la necesidad de tratamiento con diálisis provocadas por esta etiología, vemos que en Estados Unidos más del 30 % de los pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal son diabéticos, y que en Europa estamos sobrepasando

el 25 %. El desarrollo de esta nefropatía se conoce bien en la diabetes tipo I, y se podría separar en cuatro estadios (tabla 21-2):

Estadio 1. Durante aproximadamente los primeros cinco años, sólo existen alteraciones funcionales, como hiperfiltración (con un filtrado glomerular aumentado por encima de 130 ml/min), flujo sanguíneo elevado e hipertrofia con aumento de volumen del riñón.

Estadio 2. En esta fase aparece microalbuminuria, entendiéndose como tal una albuminuria entre 30 y 300 mg/día o 20-200 μ g/min; puede aparecer elevación de la tensión arterial. El filtrado glomerular (FG) se normaliza, con tendencia a estar en el nivel normal mínimo. Esta situación puede durar hasta 15 años.

Estadio 3. Aparece un claro síndrome nefrótico con hematuria e hipertensión arterial (HTA), y comienza la insuficiencia renal crónica (IRC). Puede tardar otros 15 años en entrar en fase de FRC.

Estadio 4. Se caracteriza por FRC. Aparece en los pacientes en los cuales no se controló ni el estadio 1 ni el 2, aproximadamente a los 25-30 años de haberse realizado el diagnóstico de la diabetes.

En la diabetes de tipo II, no están tan bien demostrados estos estadios, pero sin duda existe un primer estadio de hiperfiltración con hipertensión intraglomerular, que desemboca en una fase de microalbuminuria y, más tarde, el desarrollo de la nefropatía completa con síndrome nefrótico, hematuria, HTA y progresiva pérdida de la función renal. Este hecho estaría más relacionado con la HTA que en la de tipo I; no se conocen tan bien los tiempos de cada estadio.

Tabla 21-2 Estadios de la glomeruloesclerosis diabética en la diabetes mellitus insulino dependiente

- ❖ *Estadio 1.* Hiperfiltración. Hipertrofia. Aproximadamente 5 años
- ❖ *Estadio 2.* Microalbuminuria. FG normal. Aproximadamente 15 años
- ❖ *Estadio 3.* Síndrome nefrótico. HTA. IRC. Aproximadamente 15 años
- ❖ *Estadio 4.* FRC. Aproximadamente 25-30 años desde el inicio de la diabetes

Hidden page

lar, la síntesis de matriz extracelular y la inhibición de la síntesis del óxido nítrico. Todo ello produciría hiperfiltración, aumento del mesangio y de la MBG.

Vía de los polioles y el sorbitol. El exceso de glucosa es transformado en sorbitol mediante la aldolasa-reductasa y el exceso de sorbitol produce un aumento de la osmolaridad intracelular y una disminución del mioinositol intracelular. Todo ello altera la actividad de la Na/K ATPasa y el potencial redox de la célula. Experimentalmente, se ha inhibido la aldolasa-reductasa y se ha conseguido disminuir la hiperfiltración y la albuminuria; en la clínica, en cambio, no se han encontrado beneficios en la GED, pero sí en las cataratas y la neuropatía diabética.

OTRAS NEFROPATÍAS DIABÉTICAS

La diabetes puede propiciar la aparición de lesiones renales distintas a la GED (tabla 21-4).

Neuropatía autónoma de la vejiga. Como consecuencia de la neuropatía diabética se puede ver afectado el vaciamiento de la vejiga, quedando en ésta siempre un residuo de orina. En algunos casos esta alteración puede ser muy intensa y obligar al sondaje vesical frecuente o permanente.

Infección urinaria. Las infecciones, en general, son más frecuentes en el paciente diabético que en la población general, y esto también ocurre con las infecciones urinarias, las cuales pueden ser además consecuencia de la disfunción motriz de la vejiga.

Pielonefritis aguda y crónica. Como consecuencia de la mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario, también es más frecuente la pielonefritis, aguda y crónica. Su sintomatología y tratamiento no se diferencian de los de las personas no diabéticas, pero debemos tener en cuenta la posibilidad de desarrollo de abscesos perirrenales y pielonefritis enfisematosa.

Tabla 21-4 Alteraciones renales en la diabetes

- ◆ Glomeruloesclerosis diabética
- ◆ Neuropatía autónoma de la vejiga
- ◆ Infecciones urinarias
- ◆ Pielonefritis agudas y crónicas
- ◆ Necrosis papilar
- ◆ Enfermedad aterosclerótica renal

Necrosis papilar. Esta entidad se observa con relativa frecuencia en los diabéticos, especialmente en las mujeres. Puede ser crónica, casi asintomática, quizás a algún brote de hematuria macroscópica y dolor cólico renal; o aguda, en cuyo caso es muy grave y puede producir un cuadro de fracaso renal agudo (FRA) en medio de una sepsis. La patogenia de esta entidad es multifocal, produciendo arterioesclerosis de las arterias renales, infecciones de repetición e ingestión de analgésicos.

Enfermedad aterosclerótica renal. Como consecuencia de la dislipemia de los diabéticos y de la microangiopatía diabética, la isquemia renal secundaria a una aterosclerosis renal es muy frecuente. Su expresión puede ser una HTA grave y difícil de controlar (es decir, una hipertensión vasculorrenal), o bien no cursar con HTA pero evolucionar a insuficiencia renal de forma mucho más rápida de lo esperable en un diabético.

Dos factores que se deben tener en cuenta es que el diabético puede desarrollar además una glomerulonefritis primaria y que desarrolla con facilidad FRA por contrastes radiológicos. Respecto al primer punto, es difícil decidir si una nefropatía es una mera coincidencia de dos enfermedades, diabetes y glomerulonefritis primaria o si la diabetes desempeña algún papel patogénico. Esto ocurre principalmente con la forma membranosa, que es la GN que se diagnostica con más frecuencia en el paciente diabético.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA GED

Como se ha dicho previamente, la aparición de la hiperfiltración y de la microalbuminuria marca el comienzo de la GED, que en un alto porcentaje de casos evoluciona hacia IRC, así como la necesidad de tratamiento sustitutivo, diálisis y/o trasplante renal. Esto es cierto tanto para el tipo I como para el tipo II de diabetes, si bien es verdad que con algunos porcentajes diferentes en cada uno de estos dos tipos. En el tipo I, la microalbuminuria tiene una prevalencia del 20 %, aparece después de los 5 años y, si no se controla, más del 80 % de los pacientes evolucionarán hacia una franca nefropatía; comparando diabéticos tipo I normotensos sin albuminuria y normotensos con microalbuminuria, el porcentaje que desarrolla franca nefropatía es de sólo el 0,5 % en el primer grupo y 29 % en el segundo. En la diabetes de tipo II estas correlaciones son más difíciles de

establecer, ya que el comienzo de la enfermedad no está claro en muchos casos y, además, en los pacientes que pasan de los 40 años la microalbuminuria puede ser consecuencia de HTA esencial o de otra nefropatía no diabética. Sin embargo, el significado de la microalbuminuria es el mismo en los dos tipos de diabetes. No obstante, por esta dificultad en el estudio de la diabetes de tipo II, nos encontramos con la siguiente paradoja: la prevalencia de la microalbuminuria es del 16 % en el tipo I y del 38 % en el tipo II, pero la incidencia acumulativa de la GED es del 35 % en el tipo I y del 28 % en el tipo II.

Merece la pena recordar que la microalbuminuria, además de un marcador de nefropatía diabética, es un marcador de lesión endotelial y, por lo tanto, constituye un dato que pronostica la incidencia de problemas cardiovasculares: infarto de miocardio, neuropatía, retinopatía proliferativa y gangrena de las extremidades.

Control de la glucemia. Está claramente demostrado que el estricto control de la glucemia disminuye la incidencia de la microalbuminuria y el desarrollo de GED. No está tan claramente demostrado que, una vez aparecida la nefropatía, este control estricto reduzca la evolución hacia FRC. No obstante, parece lógico pensar de esta manera. Por otro lado, el control estricto de la glucemia tiene problemas secundarios, uno de los cuales es la mayor incidencia de episodios de hipoglucemia.

Ingesta proteica. Experimentalmente, se ha comprobado que la restricción de la ingesta proteica en cualquier nefropatía con hiperfiltración retrasa la progresión hacia IRC y mejora la proteinuria. En los diabéticos, esto no está totalmente demostrado; no obstante, la ADA recomienda reducir la ingesta de proteínas a 0,8 g/kg/día, vigilando el estado nutricional del paciente.

Uso de antihipertensivos. Es evidente que la mayoría de los pacientes con GED desarrollan HTA y que ésta, como consecuencia de la retención de agua y sal, es dependiente del volumen. También está objetivamente demostrado que el control de la tensión arterial disminuye mucho, e incluso puede controlar del todo, la proteinuria o la microalbuminuria y la progresión a IRC. No obstante, se plantean dos preguntas:

1. ¿Cuál es la cifra ideal de normotensión? Esta cuestión surge del hecho de que parece que los mejores resultados se consiguen con una tensión arterial de 125/75 y no con las cifras habituales de 140/90.
2. ¿Qué antihipertensivo utilizar? No parece adecuado el uso de β -bloqueantes, ya que enmascaran los síntomas de hipoglucemia y pueden empeorar la vasculopatía periférica. Los mejores resultados publicados, pero no los únicos, se obtienen con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), pero seguramente los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) darán también buenos resultados y, probablemente, los calcio-antagonistas y los α y β -antagonistas serán también de utilidad.

En los párrafos siguientes nos vamos a referir a los IECA, ya que éstos son los medicamentos más utilizados: a) en el caso de HTA sin microalbuminuria, los IECA parecen útiles, tanto en el tipo I como en el II, aunque es en este último tipo donde esto se ha demostrado con claridad; b) en caso de HTA con microalbuminuria o proteinuria, los IECA mejoran la microalbuminuria, reducen la proteinuria llegando a controlar el síndrome nefrótico y, sobre todo, retrasan la evolución hacia FRC; no obstante, como todos estos efectos se dan simultáneamente, no se puede afirmar si el efecto sobre la función renal se debe al control de la tensión arterial *per se* o al control de la proteinuria; c) en caso de microalbuminuria sin HTA, se ha visto experimentalmente que los IECA mejoran la proteinuria y retrasan la aparición de IRC, habiéndose demostrado también en varios estudios prospectivos en el hombre, tanto en el tipo I como en el II; tampoco se sabe si esto es un efecto directo del medicamento o del descenso de la tensión arterial ya que, aunque los pacientes eran normotensos al tomar los IECA, las cifras fueron más bajas y en el grupo control el placebo no fue un antihipertensivo y, por tanto, la tensión arterial no descendió, y d) los IECA no tienen sólo un efecto renoprotector sino también «vasculoprotector», mejorando los problemas cardíacos y vasculares periféricos.

Lípidos. El paciente diabético presenta con gran frecuencia dislipemia, es decir, elevación del colesterol total, disminución del HDL (*high density lipoprotein*) y aumento de los LDL (*low density lipo-*

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Tabla 21-7 Causas de hipercalcemia

- ◆ Movilización ósea
 - Metástasis
 - Síndromes paraneoplásicos
 - Hiperparatiroidismo
 - Intoxicación por vitamina A
 - Inmovilización
- ◆ Absorción intestinal
 - Sarcoidosis
 - Intoxicación por vitamina D
 - Síndrome de leche y alcalinos
- ◆ Disminución de la eliminación
 - Tiacidas
 - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

b) Factores tumorales que estimulan la actividad osteoclástica, como el péptido relacionado con la PTH (PTHrp), la PGE2 y el TNF.

c) Hiperparatiroidismo primario o secundario.

d) Intoxicación por vitamina A.

e) Inmovilización.

2. *Absorción intestinal:*

a) Sarcoidosis.

b) Intoxicación por vitamina D.

c) Síndrome de leche y alcalinos.

3. *Disminución de la eliminación renal:*

a) Diuréticos tiacídicos.

b) Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Las alteraciones funcionales producidas por la hipercalcemia son (tabla 21-8):

1. *Disminución del flujo sanguíneo renal* y secundariamente del filtrado glomerular, que pueden producir FRA prerrenal; la causa última de esta alteración no se conoce bien, pero actúa por vasoconstricción de la arteriola aferente.
2. *Pérdida de sodio por orina.* Como se recordará, en el túbulo proximal se reabsorbe una gran cantidad de sodio y calcio; al existir hipercalcemia se

produce hipercalciuria, que interfiere secundariamente con la reabsorción de sodio en estos niveles, además el calcio inhibe el transporte del cloruro sódico en el asa de Henle; esta pérdida de sodio produce hipovolemia, que agrava todavía más el FRA prerrenal citado en el apartado anterior.

3. *Pérdida del poder de concentración.* La hipercalcemia produce poliuria e isostenuria por dos mecanismos:

a) Al interferir con la reabsorción del cloruro sódico en la parte ascendente del asa de Henle, interfiere con el mecanismo de concentración a contracorriente y desestructura la osmolaridad medular.

b) Actúa sobre el mensajero (AMPc) de la ADH, que debería permeabilizar la pared de los tubos distales y colectores y posibilitar la reabsorción del agua.

Además de los síntomas renales, la hipercalcemia produce síntomas generales: astenia, debilidad muscular, nerviosismo, jaquecas, pérdida de memoria, estupor e incluso coma, náuseas, vómitos, pancreatitis y estreñimiento.

Las alteraciones anatómicas son nefrocalcinosis y nefrolitiasis. Para que ambas situaciones se produzcan, es necesario que el proceso sea crónico. La nefrocalcinosis consiste en el depósito de calcio en el intersticio renal, generalmente en la médula renal y en la unión corticomedular; secundariamente se desarrolla una nefropatía tubulointersticial que puede evolucionar a esclerosis renal.

En cuanto al tratamiento, como es lógico se debe intentar un tratamiento etiológico, antitumoral o esteroideo pero, en muchas ocasiones, el trastorno funcional requiere un tratamiento sintomático que, independientemente de la causa, controle la hipercalcemia (tabla 21-9). Se deben seguir distintos pa-

Tabla 21-8. Alteraciones renales en la hipercalcemia

- ◆ Funcionales
 - Descenso del flujo sanguíneo renal
 - Pérdida de sodio por orina
 - Pérdida de concentración de la orina
- ◆ Anatómicas
 - Nefrocalcinosis
 - Nefrolitiasis

Tabla 21-9 Tratamiento sintomático de la hipercalcemia

- ◆ Rehidratación
- ◆ Diuréticos de asa
- ◆ Calcitonina humana intravenosa
- ◆ Glucocorticoides
- ◆ Bifosfonatos
 - Clodronato
 - Pamidronato
 - Alendronato

Hidden page

Alteraciones renales secundarias a disproteinemias y enfermedades malignas

Disproteinemias
 Introducción
 Amiloidosis
 Enfermedad por depósitos densos granulares
 Mieloma múltiple
 Macroglobulinemia o enfermedad de Waldenström
 Glomerulopatía fibrilar no amiloidea e inmunotactoide
 Gammapatía monoclonal de significación imprecisa o benigna
 Crioglobulinemia mixta esencial
 Riñón y neoplasias
 Glomerulopatías
 Invasión tumoral
 Síndromes paraneoplásicos nefrológicos
 Secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
 Hipercalcemia
 Hipocalcemia
 Hipofosfatemia u osteomalacia hipofosfatémica oncogénica
 Hipopotasemia
 Acidosis tubular y síndrome de Fanconi
 Yatrogenia

DISPROTEINEMIAS

Introducción

Las disproteinemias se caracterizan por una sobreproducción de proteínas anormales o paraproteínas, causadas generalmente por una proliferación no equilibrada de células derivadas de linfocitos B, los cuales normalmente producen inmunoglobulinas (Ig). Estas paraproteínas son inmunoglobulinas anormales o fragmentos de inmunoglobulinas que contienen predominantemente la cadena corta o ligera, o la pesada; en general, la proporción entre cadenas ligeras y pesadas está alterada por exceso de las ligeras. Estas cadenas ligeras se eliminan en el riñón y producen lesión renal; tienen capacidad amiloidogénica y producen amiloidosis lo que, finalmente, nos sirve para formular el diagnóstico de la enfermedad. Normalmente, las Ig están formadas por dos pares idénticos de cadenas de polipéptidos, cada par está formado a su vez por una cadena ligera y una cadena pesada; las cadenas están co-

nectadas entre sí por uniones disulfídicas. Las cadenas, tanto pesadas como ligeras, están formadas por *dominios*, cada uno de los cuales está constituido por 110 aminoácidos; las ligeras tienen dos dominios, mientras que las pesadas tienen tres o cuatro. A su vez, en cada una de estas cadenas el terminal amino varía en la secuencia de los aminoácidos; esta parte de la molécula se denomina *variable (V)*; el terminal COOH es bastante invariable y se llama *constante (C)*; considerando la molécula en su conjunto, ésta tiene un lado con cuatro terminales V, que se denomina *Fab*, y otro con cuatro terminales C, que se denomina *Fc*.

Amiloidosis

Es un trastorno metabólico proteico que produce depósito progresivo en el espacio extracelular de proteínas fibrilares, no ramificadas y con plegamiento β , lo cual le da unas características de tinción únicas: *a)* se tiñen de rojo con rojo Congo; *b)* con esta tinción, dan al mismo tiempo birrefrin-

Hidden page

La clínica renal de la amiloidosis depositada en los glomérulos es fundamentalmente un síndrome nefrótico, con escasa o nula hipertensión arterial (HTA), que evoluciona hacia el fracaso renal crónico (FRC). Un dato que puede orientar el diagnóstico es el volumen del riñón en la ecografía, que es grande o normal a pesar de la insuficiencia renal. No obstante, la amiloidosis renal puede evolucionar de forma bastante asintomática, con insuficiencia renal crónica (IRC) y riñón disminuido de tamaño. También puede dar síntomas o síndromes tubulares, especialmente los de diabetes insípida pitresinrrresistente y acidosis tubular con hiperpotasemia.

Dependiendo de la afectación de otros órganos, la sintomatología puede ser muy variada; los más frecuentemente afectados son: a) corazón, con bajo gasto cardíaco; b) suprarrenales, con síndrome de Addison; c) piel, con engrosamiento, depósitos y hemorragias subcutáneas; d) digestivo, con malabsorción y macroglosia, y e) se pueden ver depósitos en médula ósea, pero su sintomatología es pobre.

El tratamiento de las amiloidosis depende del tipo. En las familiares, la única que tiene tratamiento es la *fiebre mediterránea familiar*. Se trata de una entidad que aparece con especial intensidad en los judíos sefarditas y en los armenios; su clínica se caracteriza por brotes agudos de inflamación en distintas zonas, especialmente serosas y articulaciones, produciendo peritonitis aséptica, pleuritis y artritis. Estos brotes se acompañan de fiebre –que da lugar al nombre de la enfermedad– y aparecen de forma periódica, por lo que también se denomina *enfermedad periódica*. Durante estos brotes agudos de inflamación, aumenta mucho la SAA en sangre. Su tratamiento con colchicina parece bastante eficaz, ya que previene tanto la aparición de brotes inflamatorios como la evolución de la amiloidosis, y ha conseguido remisiones importantes del síndrome nefrótico. En las amiloidosis secundarias, hay que reconocer que su patrón está cambiando en los últimos años, de manera que casi han desaparecido las secundarias a infecciones, como la tuberculosis o la osteomielitis, ya que tienen un tratamiento antibiótico y quirúrgico eficaz; en cambio, están aumentando las secundarias a enfermedades más sistémicas, como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal, en las cuales los tratamientos etiológicos son muy poco eficaces. En las amiloidosis primarias AL, si tienen una causa conocida, como un mieloma, el tratamiento es el de dicha entidad,

es decir, esteroides y melfalán. Empiezan a publicarse resultados prometedores con el autotrasplante de células hematopoyéticas *stem*. En todos estos pacientes, el tratamiento con diálisis da resultados muy pobres, pero se utiliza; con el trasplante renal hay muy poca experiencia.

Enfermedad por depósitos densos granulares (tabla 22-2)

Es una nefropatía causada por depósitos granulares, densos y amorfos, constituidos casi siempre por cadenas ligeras, predominantemente κ , aunque también pueden ser cadenas pesadas; dentro de estas últimas las más frecuentes son la α -HCD, la γ -HCD y la μ -HCD. Los depósitos se localizan en las membranas basales, tanto de los túbulos como del glomérulo, en el mesangio y en el subendotelio; como simultáneamente se suele producir cierta proliferación mesangial, la imagen de depósitos granulares mesangiales con disposición nodular recuerda (y se confunde con) la glomeruloesclerosis nodular diabética. Su sintomatología también es semejante a la diabética, es decir, la de una nefritis con nefrosis; también puede haber una reacción de proliferación extracapilar con un curso rápidamente progresivo. Esta patología suele ser secundaria a enfermedades que producen paraproteinemia con cadenas ligeras, más frecuentemente κ , como en los mielomas, leucemias y enfermedad inmunoproliferativa del intestino; y con cadenas pesadas, como en la macroglobulinemia.

Mieloma múltiple

Es una enfermedad neoplásica de las células plasmáticas o linfocitos B diferenciados, que produce distintos tipos de paraproteínas, de las cuales la más frecuente es la IgG, con un 60 %, seguida de la IgA y la formada sólo por cadenas ligeras, con un 20 % ambas, y en mucho menor medida la IgD y la IgM,

Tabla 22-2 Enfermedad por depósitos densos granulares

- ❖ En paraproteinemias, más a menudo en cadenas ligeras κ
- ❖ Depósitos granulares en membrana basal de túbulos y glomérulos y mesangio
- ❖ Se puede confundir con la glomeruloesclerosis diabética

Tabla 22-3 Cuadros clínicos del mieloma múltiple

- ❖ IRC sin síndrome nefrótico ni HTA
- ❖ Síndrome nefrótico
- ❖ Fracaso renal agudo
- ❖ Síndrome de Fanconi
- ❖ Acidosis tubular distal
- ❖ Hipoaldosteronismo hiporreninémico
- ❖ Diabetes insípida
- ❖ Hipercalcemia

con sólo un 1 %. Esta enfermedad se caracteriza por afectación ósea, que cursa con dolor y deformidades, alteraciones hematológicas, inmunodepresión y alteraciones renales. Estas últimas desde el punto de vista clínico, pueden presentar distintos cuadros (tabla 22-3): *a*) insuficiencia renal, con proteinuria pero sin síndrome nefrótico ni hipertensión; *b*) síndrome nefrótico; *c*) fracaso renal agudo (FRA); *d*) síndrome de Fanconi del adulto; *e*) acidosis tubular distal; *f*) hipoaldosteronismo hiporreninémico; *g*) diabetes insípida, y *h*) distintas alteraciones electrolíticas entre las que destaca la hipercalcemia.

La anatomía patológica también puede tener distintos aspectos (tabla 22-4): *a*) nefropatía del mieloma, o de cilindros tubulares formados por cadenas ligeras, más frecuentemente λ ; con fibrosis intersticial y formación de grandes células multinucleadas de cuerpo extraño; *b*) enfermedad de depósitos granulares densos en las membranas basales tubulares y glomerulares (más frecuente la κ); *c*) amiloidosis AL λ , y *d*) nefropatía tubulointersticial secundaria a hipercalcemia, hiperuricemia y pielonefritis crónica.

El diagnóstico del mieloma se hace por: *a*) aumento de células plasmáticas (más del 10 %) en médula ósea, con atipias e inmadurez y *b*) presencia de proteínas monoclonales en sangre y orina, con cadenas ligeras. El diagnóstico del tipo de nefropatía sólo se puede realizar mediante biopsia renal. El

Tabla 22-4 Anatomía patológica del mieloma múltiple

- ❖ Nefropatía del mieloma o nefropatía tubulointersticial crónica de cilindros
- ❖ Enfermedad de depósitos granulares densos
- ❖ Amiloidosis
- ❖ Nefropatía tubulointersticial crónica por hipercalcemia y/o hiperuricemia

diagnóstico semicuantitativo de la masa tumoral se realiza cuantificando la proteinuria de cadenas ligeras; en general, se clasifica como masa de células mielomatosas baja, mediana y alta, con proteinurias de menos de 4 g/día, 4-12 g/día y más de 12 g/día, respectivamente.

El tratamiento de la nefropatía del mieloma incluye el tratamiento del mieloma con esteroides más melfalán y, en las personas no muy mayores, el autotrasplante; en los casos de FRA se debe pensar que puede haber factores desencadenantes como hipercalcemia, deshidratación o yatrogenia que pueden ser controlados y, por tanto se deben tratar con medidas de apoyo, incluida la diálisis. El tratamiento con diálisis e incluso con trasplante renal del FRC producido por el mieloma está aún siendo debatido; en general, se acepta el tratamiento con diálisis, pero no parece aconsejable el trasplante renal.

Macroglobulinemia o enfermedad de Waldenström

Es una enfermedad maligna originada por linfocitos plasmocitoides que producen macroglobulinas (IgM). En general, su gravedad proviene del aumento de viscosidad sanguínea; en el riñón, además, puede producir nefropatía de depósitos densos granulares, en este caso por depósito de cadenas pesadas o ligeras, y amiloidosis.

Glomerulopatía fibrilar no amiloidea e inmunotactoide (tabla 22-5)

Estas entidades fueron sistematizadas por Korbet en 1991. Se trata de glomerulopatías con depósitos ultraestructurales de fibrillas muy organizadas y *negativas al rojo Congo*. Los depósitos renales están localizados en el glomérulo, aumentando el mesangio, engrosando la membrana basal y produciendo proliferación de las células mesangiales. Estos depósitos son al menos el doble de anchos que en la amiloidosis y en la inmunofluorescencia (IF) se puede observar IgG policlonal, C3, cadenas ligeras

Tabla 22-5 Glomerulopatía fibrilar no amiloidea, negativa al rojo Congo

	Amiloide	Fibrilar	Inmunotactoide
Diámetro fibra	10 nm	20 nm	40 nm
Enfermedad conocida	Sí / No	Sí	No

κ y λ , y, en algunos casos, IgM e IgA. Se dividen en dos entidades: la fibrilar, con un diámetro de 20 nm y la inmuntactoide de 40 nm. De acuerdo con algunos autores, esta diferencia entre los tipos fibrilar e inmuntactoide no sería sólo anatomopatológica, sino también clínica. De este modo, las primeras tendrían siempre una enfermedad causante (p. ej., enfermedad linfoproliferativa, lupus eritematoso sistémico [LES], crioglobulinemia, etc.), mientras que las inmuntactoides serían primarias, es decir, sin causa conocida. Su clínica es la de una glomerulonefritis, un síndrome nefrítico con síndrome nefrótico, con evolución a insuficiencia renal. Su tratamiento no está sistematizado, debido a la poca frecuencia con la que se formula este diagnóstico. Se han descrito dos casos con depósitos extrarrenales, en hígado y pulmón.

Gammapatía monoclonal de significación imprecisa o benigna

Esta alteración se menciona en este capítulo para completar la descripción de las disproteinemias pero, como el término *benigna* indica, no produce nefropatía. Consiste en la presencia de proteínas monoclonales en sangre, sin amiloidosis ni enfermedad causal conocida y sin que se produzca patología secundaria. Es una alteración típica de la tercera edad, ya que sólo aparece después de los 65 años y está presente en el 3 % de las personas con más de 70 años. Algunas de estas personas, con el paso del tiempo, pueden desarrollar algunas de las siguientes enfermedades: a) mieloma múltiple, b) amiloidosis primaria, c) enfermedad linfoproliferativa, d) Waldenström, e) leucemia linfocítica crónica, y f) plasmocitoma solitario.

CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL

La afectación renal producida por la presencia de crioglobulinas podría ser estudiada en el capítulo de las glomerulonefritis crónicas, en el de glomerulonefritis secundarias a infecciones y en éste, acerca de enfermedades renales por alteraciones de las pro-

teínas plasmáticas. Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan con el frío y dan lugar a agregados de alto peso molecular. Fueron estudiadas y clasificadas en tres tipos por Brouet (tabla 22-6):

Tipo I. Contiene una sola inmunoglobulina monoclonal. Se pueden ver en el mieloma y en la enfermedad de Waldenström.

Tipo II. Compuesta, al menos, por dos inmunoglobulinas, una de las cuales es una IgM, en general el factor reumatoide, que es una antiglobulina monoclonal que actúa contra una IgG policlonal.

Tipo III. Que contiene varias inmunoglobulinas policlonales.

Los tipos II y III se engloban en el término *crioglobulinemia mixta esencial*, y suelen ir asociadas a enfermedades infecciosas, autoinmunes y hepáticas; no obstante, en un tercio de los casos no se encuentra su etiología.

Desde el punto de vista nefrológico, la gran mayoría de las glomerulonefritis producidas por una crioglobulinemia mixta esencial están asociadas a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC); en ellas, la inmunoglobulina monoclonal es una IgM- κ , que forma inmunocomplejos circulantes, causantes del criocrito y de la patología secundaria. La sintomatología clínica es la de una glomerulonefritis proliferativa, con síndromes nefrítico y nefrótico simultáneos, HTA y lenta evolución a la insuficiencia renal. En el laboratorio se encuentran disminuidos los valores de C1q, C4 y CH50, y en mucha menor proporción, los de C3; también suele ser positivo el factor reumatoideo y, si están asociadas al VHC, se objetiva la positividad de este antígeno y anticuerpos, así como elevación de las enzimas hepáticas. Además, se encuentran síntomas generales producidos por la crioglobulina, que se podrían enumerar de la siguiente manera: fiebre, púrpura, hepatomegalia, esplenomegalia, artralgias, enfermedad de Raynaud, anemia y trombocitopenia.

La lesión histológica en el riñón consiste en una glomerulonefritis membranoproliferativa exudativa, entendiéndose por este último término que, a la imagen clásica de la glomerulonefritis membranoproliferativa se añaden: a) depósitos amorfos eosinófilos, PAS positivos, en la cara interna del capilar, como trombos intraluminales; b) doble contorno de la pared capilar por interposición de monocitos, y c) in-

Tabla 22-6 Clasificación de las crioglobulinemias

- ◆ Tipo 1. Una sola Ig, monoclonal
- ◆ Tipo 2. Dos Ig: IgM monoclonal e IgG policlonal
- ◆ Tipo 3. Varias Ig policlonales

Los tipos 2 y 3 son crioglobulinemias mixtas.

filtración masiva de monocitos y linfocitos T. En la IF, se observa que estos depósitos y trombos son IgM, IgG y C3, localizados en la luz capilar, en la pared capilar y en el subendotelio; en un tercio de los casos, se observan lesiones de vasculitis con necrosis fibrinoide e infiltración de monocitos.

La patogenia de esta glomerulonefritis comenzaría por la existencia de un antígeno, con gran frecuencia el VHC. Éste estimula la producción de una IgM, que actuaría como anticuerpo y se uniría al antígeno, y de una IgG policlonal, formándose así inmunocomplejos circulantes (ICC). Estos ICC serían los responsables de la GNC; además, como crioglobulinas precipitarían en la luz de los capilares.

El tratamiento para las producidas por VHC sería el interferón- γ , asociado a ribavirina. Todavía no se dispone de muchos datos a largo plazo, pero parece que esta asociación permite obtener mejores resultados que el uso aislado del interferón; el problema de esta medicación es que, si existe insuficiencia renal, los efectos secundarios pueden ser muy frecuentes y graves.

RIÑÓN Y NEOPLASIAS (tabla 22-7)

Las enfermedades malignas pueden afectar al riñón de distintas maneras: *a)* produciendo una auténtica enfermedad renal, en general una glomerulonefritis; *b)* dando lugar a síndromes paraneoplásicos con alteraciones inicialmente funcionales del equilibrio hidrosalino, del balance ácido-base o de los iones dibásicos; *c)* la enfermedad maligna también puede invadir el riñón, como pasa en algunas enfermedades hematológicas, o bien producir metástasis en él, y *d)* el tratamiento de los tumores es la causa de yatrogenia renal; uno de los problemas más frecuentes y graves es el síndrome de lisis tumoral.

Glomerulopatías (tabla 22-8)

La primera descripción de la asociación entre cáncer y glomerulopatías la realizó Lee en 1966. La afirmación de que las enfermedades malignas pueden

Tabla 22-7 Riñón y neoplasias

- ◆ Glomerulonefritis por inmunocomplejos
- ◆ Síndromes paraneoplásicos
- ◆ Invasión tumoral
- ◆ Yatrogenia antitumoral

Tabla 22-8 Glomerulonefritis neoplásicas

- ◆ Membranosa
- ◆ Membranoproliferativa
- ◆ Proliferativa por IgA
- ◆ Proliferativa extracapilar
- ◆ Lesiones mínimas

producir glomerulopatías se basa en los siguientes hechos: *a)* el diagnóstico de nefropatía y cáncer se realiza en la inmensa mayoría de los casos con un escaso intervalo de tiempo (de alrededor de los 6 meses); *b)* la nefropatía se cura o mejora mucho al curar o controlar el tumor; *c)* la recaída tumoral suele ir acompañada de recaída en el síndrome renal, y *d)* se ha demostrado la presencia de antígenos tumorales en los glomérulos.

Clinicamente, la nefropatía se suele manifestar como un síndrome nefrótico con ligera hematuria y tendencia a la insuficiencia renal; la lesión anatómica más frecuentemente observada es la glomerulonefritis membranosa, seguida en frecuencia por la membranoproliferativa, IgA y proliferativa extracapilar; en los linfomas infantiles se han descrito también las lesiones glomerulares mínimas. Para explicar el mecanismo por el cual un tumor produce una glomerulonefritis se han elaborado las siguientes hipótesis:

1. Los tumores producen antígenos y, secundariamente, inmunocomplejos. Como la lesión más frecuentemente encontrada es la extramembranosa y en muchos casos no se logra demostrar la existencia de inmunocomplejos circulantes, los inmunocomplejos se producirían *in situ*; es decir, los antígenos se implantarían en el glomérulo y atraerían allí a los anticuerpos, aunque algunos casos podrían presentar ICC, que se depositarían en el mesangio.
2. Algunas enfermedades malignas, fundamentalmente las hematológicas, pueden tener un virus como agente causal; éste podría ser el antígeno que inicia el proceso.
3. Las células tumorales podrían reexpresar antígenos fetales, como el antígeno carcinoembrionario, y éstos podrían ser los antígenos responsables de la lesión inmunológica renal.

La glomerulopatía suele aparecer en adenocarcinomas bronquiales y en carcinomas del aparato di-

gestivo (estómago, colon y recto), llegando a ser su frecuencia en algunas series del 10 %; no obstante, en las glomerulonefritis membranosas, que es donde se han publicado más casos, la incidencia es algo inferior, suponiendo entre el 5 y el 7 % de todas las membranosas. El pronóstico y el tratamiento dependen fundamentalmente de la enfermedad tumoral.

Invasión tumoral

El tumor puede invadir el parénquima renal y deestructurarlo; esto ocurre con más frecuencia en enfermedades hematológicas (linfomas, Hodgkin y no Hodgkin) y en la leucemia linfoblástica. Rara vez ello plantea un problema importante de tratamiento, pero siempre se debe tener presente esta posibilidad. Respecto a la utilización de riñones de cadáver para trasplante, se debe tener en cuenta que, salvo los tumores primarios intracraneales, en casi todos los demás se han descrito metástasis asintomáticas.

Por supuesto, la invasión tumoral también puede afectar las vías, tanto de forma retroperitoneal como por proximidad de los órganos vecinos. En su mayoría producen FRA por obstrucción, pero este tema es tratado por otras áreas de la medicina, entre ellas la urología.

Síndromes paraneoplásicos nefrológicos

(tabla 22-9)

Se entiende por *síndrome paraneoplásico* la alteración que se produce en un órgano como consecuencia de la existencia de un tumor en otra región del cuerpo, sin que el tumor haya invadido o metastatizado en el órgano secundariamente alterado. En general, el término se reserva sólo para alteraciones funcionales, no anatómicas, aunque esta última afirmación no es aceptada por todos los autores. Por otra parte, no siempre resulta fácil separar lo funcional de lo orgánico, o incluso existen tradiciones que continúan inalteradas. Así, por ejemplo,

como hemos visto, la expresión más común de las glomerulopatías asociadas a tumores no renales es el síndrome nefrótico; este síndrome nefrótico se llamó *síndrome nefrótico paraneoplásico* y, en consecuencia, la glomerulopatía también se consideró como un síndrome paraneoplásico. En los párrafos siguientes vamos a analizar algunos síndromes paraneoplásicos que causan alteración funcional.

SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH)

Este síndrome consiste en la producción excesiva de ADH, con retención excesiva de agua libre y dilución del sodio sanguíneo, dando lugar a hiposodemia e hipoosmolaridad generalizada en todos los espacios hídricos corporales, intra y extracelulares. Para hacer este diagnóstico se deben reunir los siguientes datos: a) hiponatremia con hipoosmolaridad, b) ni hipervolemia ni hipovolemia, c) funcionamiento normal de riñón, suprarrenales y tiroides, d) osmolaridad urinaria inferior a 100 mOsm/l, y e) sodio urinario superior a 20 mmol/l. Si bien la causa más frecuente es la existencia de tumores (entre los cuales el más habitual es el carcinoma bronquial de células pequeñas, seguido en frecuencia por los de mama, colon y recto), también se puede ver en enfermedades pulmonares y del sistema nervioso central, así como en casos de ingestión de fármacos. Su sintomatología deriva fundamentalmente de la hipoosmolaridad de las células del sistema nervioso central, y sus complicaciones también son consecuencia de esta situación. Cuando existe hipoosmolaridad y edema celular, como el cerebro está dentro del cráneo, se puede producir enclavamiento y muerte; por otra parte, si la hiposodemia se corrige de forma excesivamente rápida, puede producirse una *mielinosis pontina central*, que es un trastorno desmielinizante caracterizado por el desarrollo de paraplejía o cuatriplejía, con manifestaciones seudobulbares, incluyendo disartria y disfagia.

Tabla 22-9 Síndromes paraneoplásicos nefrológicos

- ◆ Secreción inapropiada de ADH
- ◆ Hipercalcemias: metástasis
PTH-like o PrPTH
TGF- α
TNF- α
- ◆ Hipofosfatemia u osteomalacia oncogénica
- ◆ Hipopotasemia
- ◆ Acidosis tubular distal

HIPERCALCEMIA

Cualquier hipercalcemia produce inicialmente trastornos funcionales renales, disminución de la capacidad de concentración urinaria, disminución del filtrado glomerular e hipertensión, y, si se prolonga la situación, termina por provocar nefrocalcinosis y nefrolitiasis. Los tumores pueden producir hipercalcemia por distintas vías: inmovilización, metástasis óseas con liberación de calcio y producción de sus-

tancias liberadoras de calcio óseo. Entre estas sustancias se han descrito las siguientes:

1. *Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH) (PrPTH o PTH-like)*. Tiene un peso molecular de 70.000, mientras que el de la PTH normal es sólo de 9.500. No obstante, ambas moléculas tienen el extremo aminoterminal casi idéntico, por lo cual esta «casi hormona paratiroidea» estimula los osteoclastos y produce lisis del tejido óseo y liberación a la sangre del calcio del hueso. Esta sustancia es producida fundamentalmente por el carcinoma anaplásico de paratiroides, los hepatomas, los carcinomas de cérvix, vejiga y mama, el hipernefoma y algunas leucemias y tumores pulmonares.
2. *Factor tumoral de crecimiento- α (TGF- α)*. También estimula la actividad osteoclástica y la reabsorción ósea.
3. *Linfocinas*. En concreto, el *factor necrosante tumoral (TNF- α)* y la *interleucina-1*, ambos con actividad osteoclástica.

HIPOCALCEMIA

Esta alteración es muy poco frecuente y se ve en feocromocitomas y cánceres de pulmón, mama y próstata; se produce como consecuencia de una secreción elevada de calcitonina.

HIPOFOSFATEMIA U OSTEOMALACIA HIPOFOSFATÉMICA ONCOGÉNICA

La hipofosfatemia en coincidencia con tumores puede deberse a distintos mecanismos patógenos. El síndrome paraneoplásico *PTH-like* causa simultáneamente, como todo hiperparatiroidismo, un aumento de la fosfatemia y, secundariamente, hipofosfatemia. También se puede ver hipofosfatemia en los estados caquéticos, con desnutrición, mala alimentación, malabsorción y vómitos, en cuyo caso la hipofosfatemia se debe a un balance negativo de este elemento por falta de entradas. Sin embargo, la denominada *osteomalacia hipofosfatémica oncogénica* es un cuadro secundario a la secreción, por parte del tumor, de una sustancia que inhibe la reabsorción tubular del fósforo y la actividad de la 1- α -hidroxilasa. El síndrome se caracteriza por dolor óseo, debilidad muscular, fracturas patológicas y colapso de los cuerpos vertebrales; en la sangre se encuentra hipofosfatemia, elevación de la fosfatasa alcalina y niveles bajos de 1,25-dihidroxi-vitamina D; en orina, en cambio, hay

hiperfosfatemia. Los tumores que más a menudo producen este cuadro son mesenquimales, pero también se puede observar en el cáncer de próstata, el mieloma múltiple y la neurofibromatosis.

HIPOPOTASEMIA

Como en el caso anterior, la hipopotasemia se puede deber a desnutrición, malabsorción y diarrea, pero algunos tumores producen también hipopotasemia por pérdida de potasio en heces (p. ej., el adenoma vellosa) o por orina. En esta última circunstancia, la diuresis excesiva de potasio se debe a la producción tumoral de hormonas suprarrenales mineralocorticoideas o semejantes a la aldosterona. Esto se produce más en los cánceres pulmonares.

ACIDOSIS TUBULAR Y SÍNDROME DE FANCONI

Estas dos situaciones ya se han descrito al hablar de las disproteinemias, amiloidosis y mielomas.

Yatrogenia

La yatrogenia de la medicación utilizada en oncología ya ha sido comentada en el capítulo 17, dedicado a las nefropatías tubulointersticiales crónicas. En este capítulo, sólo analizaremos brevemente el siguiente síndrome.

Síndrome de lisis tumoral. El tratamiento de grandes masas tumorales, como linfomas o enfermedades linfoproliferativas, con terapéuticas muy efectivas, provoca una gran lisis tumoral y la liberación de ácido úrico, fósforo, potasio, hidrógeno y xantina, lo cual produce el denominado *síndrome de lisis tumoral*. La hiperuricemia con hiperuricosuria y la hipofosfatemia con hiperfosfatemia pueden provocar la precipitación de cristales de ácido úrico y de fosfato cálcico en el interior de los túbulos, produciéndose FRA por obstrucción intratubular. La hiperxanturia se produce como consecuencia del tratamiento preventivo de la hiperuricemia con alopurinol, que también puede provocar una precipitación masiva de la xantina en los tubos renales. La precipitación de todos estos elementos – ácido úrico, fosfato cálcico y xantina – causa un FRA que, unido a la liberación de potasio e hidrógeno por lisis celular causa un grave cuadro de uremia aguda. Su tratamiento comienza con la prevención, forzando la diuresis y la alcalinización, ya que así se disminuye la precipitación de los cristales; si es necesario, se someterá precozmente el paciente a diálisis, ya que

con ello no sólo se controlará la «uremia», sino que también se favorecerá la eliminación de estos elementos y la recuperación de la lesión renal.

Bibliografía recomendada

- Adler SG, Cohen AH, Glasscock RJ. Secondary glomerular diseases. En: Brenner & Rector, eds. *The kidney*, 5.º ed. (vol. 2). Philadelphia: WB Saunders Co, 1996.
- Campistol JM. Amiloidosis renal. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Garnick MB. Complicaciones renales y urológicas del cáncer y su tratamiento. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales* 2.º ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.
- Isaac J, Herrera GA. El riñón en el mieloma y las enfermedades de cadenas ligeras. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 1998.
- Ronco PM, Aucouturier P, Moulin B. Renal amyloidosis and glomerular diseases with monoclonal immunoglobulin deposition. En: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000.
- Rose BD, Black RM. Myeloma kidney. En: Rose BD, Black RM, eds. *Clinical Problems in Nephrology*. Washington: Nancy Megley & Kristin Odmark, 1996.
- Rose BD, Black RM. Amyloidosis and light-chain deposition disease. En: Rose BD, Black RM, eds. *Clinical Problems in Nephrology*. Washington: Nancy Megley & Kristin Odmark, 1996.
- Rose BD, Black RM. Fibrillary glomerulonephritis. En: Rose BD, Black RM, eds. *Clinical Problems in Nephrology*. Washington: Nancy Megley & Kristin Odmark, 1996.
- Sanders PW. Disproteinemias y amiloidosis. En: Greenberg A, ed. *Tratado de las enfermedades renales* 2.º ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999.

Riñón, embarazo y parto. Normalidad y patología

Introducción
Cambios fisiológicos en el embarazo normal
Modificaciones anatómicas
Modificaciones funcionales
Preeclampsia-eclampsia
Síndromes asociados a preeclampsia
Síndrome HELLP
Hígado graso agudo del embarazo (HGAE)
Púrpura trombótica trombocitopénica
Síndrome urémico hemolítico posparto
Fracaso renal agudo
Infección urinaria
Bacteriuria asintomática
Pielonefritis
Enfermedad renal previa y embarazo
Consejos sobre el embarazo para la paciente renal

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se analizan las correlaciones entre el riñón y el embarazo, es decir, cuáles son las modificaciones anatómicas y funcionales en el riñón inducidos por un embarazo normal, cuáles son las enfermedades renales que un embarazo patológico puede producir en el riñón y, finalmente, cómo una enfermedad renal previa puede afectar al embarazo y cómo el embarazo puede modificar la evolución de una nefropatía previa.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO NORMAL

Modificaciones anatómicas

Durante el embarazo, los riñones aumentan de volumen, no por hipertrofia ni hiperplasia sino por hipervolemia sistémica unida al incremento del flujo sanguíneo. Las vías urinarias, cálices, pelvis y uréteres, se dilatan, siendo esta dilatación más evidente en el lado derecho, seguramente por compresión del útero gravídico (tabla 23-1).

Modificaciones funcionales (tabla 23-2)

Se modifica la hemodinámica general y renal. Por un lado, en la hemodinámica general se produce expansión del volumen sanguíneo, disminución de las resistencias vasculares periféricas, disminución de la tensión arterial y aumento del gasto cardíaco; por otro lado, en la fisiología renal aumenta el flujo sanguíneo y el filtrado glomerular, y como datos menos importantes, aparece hiposodemia y trastorno mixto del equilibrio ácido-base con alcalosis respiratoria y acidosis metabólica.

La vasodilatación es consecuencia de la progesterona. Produce disminución de las resistencias periféricas y de la tensión arterial; como consecuencia

Tabla 23-1 Modificaciones anatómicas

◆ Aumento de tamaño de
Riñón
Cálices
Pelvis
Uréter, especialmente el derecho

Hidden page

Tabla 23-4 Trastornos funcionales de la preeclampsia

- ◆ Descenso de
 - Flujo sanguíneo renal
 - Filtrado glomerular
 - Volumen plasmático
- ◆ Aumento de
 - Retención de sodio
 - Uricemia

En la analítica, se deben controlar:

1. *Funcionamiento renal*: proteinuria, aumento de la creatinina (recordando que en un embarazo normal sus cifras son más bajas de lo habitual) e hiperuricemia superior a lo que correspondería por el aumento de la creatinina sanguínea.
2. *Reducción del volumen plasmático*: normalización del hematócrito.
3. *Isquemia de otros órganos*: elevación de las enzimas hepáticas.
4. *Datos de coagulación intravascular*: disminución de las plaquetas a valores inferiores a $150 \times 10^6/l$, esquistocitos y tendencia a sangrar (tabla 23-5).

Naturalmente, no se debe olvidar el control del feto mediante ecografía y cardiotocografía, controlando que su desarrollo no se retrase, así como el posible sufrimiento fetal.

Después del parto, toda la sintomatología debe remitir en una semana; de no ocurrir así, se debe sospechar que hay restos de placenta retenidos. En raras ocasiones, la HTA se puede mantener dos o tres meses y la proteinuria cerca de un año, pero en todas estas mujeres se debe descartar que no exista patología previa al embarazo (p. ej., HTA esencial o secundaria, o nefropatía primaria o secundaria). Una pregunta que la enferma y el médico se hacen es la probabilidad de sufrir una nueva preeclampsia en futuros embarazos: la respuesta depende de los

diferentes países y razas, pero en Occidente no parece ser mayor del 5 %.

Anatomía patológica. Placenta. En los embarazos normales, hacia el cuarto mes de gestación las arterias espirales del lecho placentario pierden su tejido musculoelástico, permitiendo un mayor flujo sanguíneo; en la preeclampsia esto no ocurre sino que, por el contrario, estas arterias presentan necrosis y signos de arterioesclerosis.

Riñón. Presenta una lesión conocida como *endoteliosis capilar glomerular*, consistente en que los glomerulos muestran los capilares vacíos, sin hematíes y con edema de las células endoteliales, que aparecen hinchadas y son las causantes de la falta de sangre dentro del capilar; debajo de las células endoteliales, esto es, entre ellas y la membrana basal glomerular (MBG), hay depósitos densos que con inmunofluorescencia (IF) demuestran ser fibrinógeno o productos de degradación del fibrinógeno (PDF). No hay depósitos inmunológicos, pero puede existir un cierto grado de proliferación mesangial.

Hígado. Aparecen áreas focales de necrosis con depósitos de fibrina y, como en el riñón, mediante IF se demuestra fibrinógeno o PDF; si la lesión progresa, se produce hemorragia subcapsular e incluso rotura hepática.

Sistema nervioso central. En contra de lo que cabría esperar, la lesión que se observa en el cerebro no es un edema, sino semejante a la renal, es decir, lesión endotelial y depósito de fibrina.

Patogenia (tabla 23-6). Parece bastante evidente que el comienzo de los trastornos debe hallarse en el conjunto placenta-feto pero, aunque se sabe mucho de distintas anomalías encontradas en la preeclampsia, el mecanismo último y la verdadera secuencia de hechos sigue sin desvelarse con claridad. Los hechos que se conocen se podrían enumerar

Tabla 23-5 Analítica de la preeclampsia

- ◆ Proteinuria
- ◆ Creatinina
- ◆ Ácido úrico
- ◆ Hematócrito normal
- ◆ Aumento de las enzimas hepáticas
- ◆ Coagulación intravascular diseminada

Tabla 23-6 Patogenia de la preeclampsia

- ◆ Predisposición genética
- ◆ Placentación inadecuada
- ◆ Isquemia uteroplacentaria
- ◆ Vasoconstricción
- ◆ Reducción del volumen plasmático
- ◆ Coagulación intravascular diseminada
- ◆ Mala perfusión de órganos

brevemente de la siguiente manera: a) existe predisposición familiar y hereditaria; b) existe una isquemia uteroplacentaria; c) la placenta produce sustancias presoras, como por ejemplo la renina; d) el equilibrio prostaglandinas (vasodilatador)/tromboxano A₂ (vasoconstrictor) está alterado a favor de este último, lo que produce vasoconstricción, y e) aparecen trastornos de la coagulación con consumo de fibrinógeno y plaquetas, así como fibrinólisis, existiendo coagulación intravascular (CIV) leve pero crónica; la causa de esta CIV no se conoce pero podría ser la liberación de tromboplastina desde la placenta. La secuencia de hechos se podría esquematizar de la manera siguiente: partiendo de una predisposición genética se produce una placentación inadecuada, la cual origina isquemia uteroplacentaria; la isquemia produce vasoconstricción, reducción del volumen plasmático y coagulación intravascular; estos tres efectos causan mala perfusión de los distintos órganos: riñones, hígado, cerebro, etc.

Tratamiento. Sin duda el mejor tratamiento es la prevención, para lo cual se controlará el peso, la tensión arterial y la proteinuria, actuando rápidamente si se producen variaciones en cualquiera de estos parámetros. Si se desarrolla preeclampsia, el tratamiento efectivo en todos los casos es el parto o la eliminación de la placenta. Para tomar esta decisión, siempre difícil, debemos considerar los puntos siguientes: a) deterioro progresivo de la madre, con disfunción renal y hepática, trombocitopenia y signos neurológicos; b) descontrol de la tensión arterial, y c) crecimiento fetal insuficiente. Si la tensión arterial se eleva a rangos considerados normales pero altos para una embarazada, se proponen dos tratamientos: administración de *aspirina*, que disminuye la producción de prostaglandinas y especialmente de tromboxano, o *calcio oral*, el cual, si bien no se sabe como actúa, reduce sin duda la tensión arterial de estas pacientes. Si la tensión arterial no se controla, la actitud depende de dos factores. Si la paciente está en el tercer trimestre y no aparecen signos de afectación orgánica (es decir, creatinina, úrico, plaquetas y pruebas de función hepáticas normales) se intentará llevar a término el embarazo, recomendando inicialmente reposo y, si ello no es suficiente, añadiendo un diurético de tipo tiazida a dosis bajas. Éste es un punto controvertido, ya que el uso de diuréticos está en contradicción con

la disminución del volumen plasmático, puesto que si éste se incrementa puede empeorar la perfusión de los órganos; no obstante, hoy en día está bastante aceptado su uso. Si la situación no se controla o si aparecen signos de afectación orgánica, debe realizarse cesárea o adelantar el parto. Si se está en el segundo trimestre, dependiendo de las actitudes personales se será más conservador o más intervencionista en cuanto a adelantar o no el nacimiento. Si se decide el tratamiento antihipertensivo, se pueden utilizar los α y β -bloqueantes y los calcio-antagonistas, pero no los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ni los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA). En situación de crisis, se desaconseja el uso de nitroprusiato porque puede producir lesión en el feto y, al usar el sulfato magnésico como anticonvulsivante, se debe monitorizar la respiración de la madre. En situaciones de grave trombocitopenia se puede considerar la transfusión de estos elementos sanguíneos, o mejor la infusión de plasma fresco con o sin plasmaféresis, dependiendo de la existencia o no de oligoanuria.

SÍNDROMES ASOCIADOS A PREECLAMPSIA

En algunos embarazos patológicos pueden aparecer unos síndromes que tienen en común con la preeclampsia una serie de síntomas y, probablemente, la misma base etiopatogénica; en la actualidad, no se puede asegurar si se trata de enfermedades distintas a la preeclampsia o manifestaciones clínicas distintas de una misma enfermedad.

Síndrome HELLP

Se trata del síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet*) (tabla 23-7). Este conjunto de síntomas se conocía hace tiempo como parte de la preeclampsia pero, en 1982, Weinstein lo describió minuciosamente y lo denominó con el acrónimo de los síntomas principales. El cuadro aparece en la mayoría de los casos (70 %) antes del parto, pero también puede presentarse en el curso de la semana siguiente; si aparece antes del parto suele hacerlo antes de la semana 27. Aunque la mayoría de pacientes presentan los signos de la preeclampsia, es decir, ganancia de peso, edemas e HTA, hasta un 20 % pueden padecer formas muy graves del síndrome sin HTA; con o sin signos de preeclampsia, las pacientes presentan jaquecas, dolor

Hidden page

rece muy lógico ya que la evolución de la hepatopatía después del parto es benigna y, en cambio, un trasplante hepático tiene peor pronóstico. En cuanto al riesgo de nuevos cuadros en sucesivos embarazos, parece muy poco probable.

Púrpura trombótica trombocitopénica

Este síndrome ya se ha descrito en el capítulo 19; aquí, sólo recordaremos que tiene mayor incidencia en la embarazada que en la población general, que tiende a reaparecer en embarazos sucesivos, que suele aparecer antes de la 25.^a semana y que origina una gran mortalidad fetal por trombosis de los vasos uteroplacentarios. Su tratamiento es el que se indicó en el capítulo 19, insistiendo en la necesidad de un tratamiento precoz e intenso con plasmaféresis y con plasma fresco para evitar la muerte del feto.

Síndrome urémico hemolítico posparto

(tabla 23-9)

Al igual que el síndrome anterior, este cuadro ya ha sido estudiado en el capítulo 19, al cual nos remitimos. En este capítulo dedicado al embarazo se deben destacar los siguientes aspectos: a) normalmente aparece desde unas pocas horas hasta una semana después del parto; b) habitualmente el embarazo y el parto han sido normales; c) la mortalidad de la madre es muy elevada, por lo que debe ser tratada muy activamente con plasmaféresis, plasma fresco y hemodiálisis, y d) la mortalidad infantil es muy escasa, ya que se produce después de un parto normal.

Fracaso renal agudo

Este síndrome ha sido extensamente tratado en el capítulo 10; no obstante, nos referimos también a él en este capítulo porque puede aparecer en las embarazadas y en los síndromes que acabamos de describir, tanto en la preeclampsia como en los síndromes asociados a ella. En la embarazada existen dos picos de incidencia del FRA: uno *precoz* a consecuencia de los abortos provocados, que práctica-

mente han desaparecido, y otro *tardío*, secundario fundamentalmente a las hemorragias posparto o a los cuadros preeclámpsicos descritos en los párrafos anteriores, que también han disminuido en gran medida. Naturalmente, en las embarazadas y parturientas puede aparecer FRA por cualquiera de las causas que producen este síndrome en el resto de las personas. Lo que diferencia a las embarazadas pueden ser dos hechos: a) la mayor frecuencia con que desarrollan necrosis cortical total o parcial, y b) frente a una agresión (hipotensión, bacteriemia, etc.), tienden a desarrollar FRA antes que otras mujeres. También habría que recordar que el FRA puede aparecer como consecuencia de la embolia de líquido amniótico y por la presencia de un feto muerto retenido.

Dada la escasa incidencia actual de FRA en embarazadas, es muy difícil establecer un pronóstico maternal o fetal; debemos tener en cuenta que, en el mundo occidental, la incidencia de FRA ha disminuido desde 1:2.000 o 3.000 embarazos a 1:20.000. En cuanto a la actitud terapéutica, sería aconsejable acelerar el parto y administrar precozmente el tratamiento con diálisis. En cuanto a la modalidad de diálisis, tampoco existe una experiencia reciente adecuada, habiéndose utilizado todas las técnicas, tanto extracorpóreas como peritoneales. Todas estas técnicas tienen sus pros y sus contras; en general se aconseja iniciar el tratamiento, sea cual sea, de forma precoz, y dializar intensivamente para mantener un entorno fetal lo menos tóxico posible.

INFECCIÓN URINARIA

La infección urinaria es la complicación nefrourológica más frecuente en el embarazo. Puede ser simplemente una infección asintomática o una auténtica enfermedad infecciosa.

Bacteriuria asintomática

Los cambios anatómicos que experimenta la vía urológica durante el embarazo, así como la compresión de la vejiga, producen estasis urinaria y cierto grado de reflujo vesicoureteral, todo lo cual facilita la colonización bacteriana y dificulta su erradicación. Está demostrado que la incidencia de la bacteriuria asintomática es más frecuente en la mujer embarazada que en la mujer no grávida, siendo los porcentajes del 5 % en el primer caso y del 1 % en el segundo; lo que es más importante, en las embara-

Tabla 23-9 Síndrome urémico hemolítico

- ◆ Después del parto
- ◆ Embarazo y parto normales

Ver capítulo 19 en su totalidad.

zadas la bacteriuria asintomática no tratada produce pielonefritis aguda en un 30 % de los casos. También se ha comprobado estadísticamente que las embarazadas con bacteriuria asintomática tienen partos prematuros y dan a luz niños de bajo peso; la causa de esta relación sigue sin aclararse, pero los datos han sido comprobados reiteradamente. El germen que con más frecuencia produce esta infección es *Escherichia coli*. Su diagnóstico –aunque lo más conveniente es hacerlo mediante cultivo de orina– podría basarse sólo en la demostración de nitritos o leucocitos mediante «tiritas».

Respecto al tratamiento, existe consenso en cuanto a su necesidad; así pues, no se puede dejar sin medicación, dado el riesgo para la madre y el feto. No bastan los tratamientos de dosis elevada y corta, sino que deben usarse antibióticos con alto nivel en el parénquima y la orina, en general amoxicilina, cefalosporinas o ciprofloxacinas; se discute el riesgo de la nitrofurantoína para los fetos. Después de un ciclo de una semana o 10 días, se debe controlar que el paciente no haya recaído, ya que hasta un 20 % de las embarazadas pueden nuevamente presentar cultivos positivos; en este caso, debe realizarse cultivo y antibiograma y guiar la medicación según el resultado.

Pielonefritis

Como se ha señalado antes, el 30 % de las bacteriurias asintomáticas conducen a pielonefritis aguda y el 1 % de todas las embarazadas la suelen presentar. A veces es difícil hacer el diagnóstico clínicamente, ya que la paciente sólo presenta dolor abdominal o febrícula, y casi total ausencia de síntomas nefrourológicos; no obstante, otras veces es tremendamente sintomática, con datos de bacteriemia, escalofríos, hipotensión, dolor lumbar y síntomas vesicales, pudiendo llegar al shock y al fracaso renal, con o sin síndrome de CIVD. El tratamiento debe ser precoz e intenso; en general, requiere el ingreso, la administración de líquidos intravenosos y el inicio de la terapia con antibióticos por vía intravenosa, sin esperar a conocer el resultado del cultivo, razón por la cual se recomienda o una cefalosporina o un aminoglicósido. Una vez se conoce el resultado del cultivo, se modifica la terapéutica si es preciso y, generalmente, si se controla el cuadro clínico, se puede pasar a la vía oral 3 o 4 días después. El tratamiento también debe durar unos 10 días.

Se aconseja la realización posterior de una ecografía renal, para comprobar la normalidad de la vía y la repetición de los cultivos en análisis posteriores.

ENFERMEDAD RENAL PREVIA Y EMBARAZO

En este apartado vamos a analizar la influencia sobre el embarazo de una nefropatía previa, así como las consecuencias del embarazo sobre la evolución de la nefropatía. En ocasiones se plantea un problema previo y debe llevarse a cabo un diagnóstico diferencial entre nefropatía del embarazo (es decir, preeclampsia) y una nefropatía anterior a éste; sin embargo, no siempre resulta fácil esta diferenciación. En principio, la preeclampsia aparece después de la 20.^a semana del embarazo, es decir, que la proteinuria y la hipertensión no aparecen hasta pasados los 4 o 5 primeros meses; en cambio, si existe nefropatía previa, los datos de HTA o proteinuria se observan desde la primera consulta al ginecólogo. Otro dato que permite diagnosticar la nefropatía previa es la hematuria, que es muy rara en la preeclampsia, y otro dato menos claro, pero sugestivo de nefropatía previa, es una creatinina en sangre próxima o superior a 2 mg/dl sin HTA grave (tabla 23-10).

Independientemente del tipo de nefropatía, la enfermedad renal influye en el pronóstico del feto y de la madre, ya que da lugar a HTA, insuficiencia renal y/o proteinuria grave; estos tres datos son factores independientes de riesgo (tabla 23-11). De estos factores, el mejor estudiado es la insuficiencia renal, entendiendo como tal un proceso con una creatinina sérica igual o superior a 1,5 mg/dl, que puede producir retraso en el crecimiento fetal en un 50 % de los casos y partos prematuros en un porcentaje ma-

Tabla 23-10 Diagnóstico diferencial entre preeclampsia y nefropatía previa al embarazo

	Nefropatía previa	Preeclampsia
Momento aparición	< 20 semanas	> 20 semanas
Hematuria	Sí	No
Creatinina en sangre ≥ 2 mg/dl	Sí	No

Tabla 23-11 Factores de riesgo de la nefropatía previa

- ◆ Hipertensión arterial
- ◆ Insuficiencia renal
- ◆ Proteinuria grave

yor, de casi un 80 %. La repercusión de la insuficiencia renal en la madre embarazada no es tan conocida; parece que, en más del 50 % de los casos, puede producir empeoramiento transitorio de la función renal, de la tensión arterial y de la proteinuria. Resulta más difícil determinar si una evolución posterior hacia la insuficiencia renal, con necesidad de tratamiento con diálisis, se debe a la evolución natural de la enfermedad o es consecuencia del embarazo; a su vez, esta evolución desfavorable o más rápida de lo esperado parece estar en relación con la función renal basal de tal manera que, a mayor deterioro previo de la función renal, mayor es la posibilidad de rápida evolución al fracaso renal.

Sin duda, la etiología o tipo de nefropatía también influye en las consecuencias del pronóstico materno a largo plazo. Así, las glomerulopatías secundarias a enfermedades sistémicas tienen peor pronóstico que las primarias y, a su vez, entre estas últimas la glomeruloesclerosis focal y segmentaria tiene peor pronóstico fetal y materno; lo mismo ocurre con las nefropatías por IgA con hipertensión y microhematuria persistente. Naturalmente, el pronóstico en las enfermedades sistémicas depende también de la fase en que se encuentren; así, por ejemplo, un lupus eritematoso sistémico (LES) sin controlar y con anticuerpos antifosfolípidos positivos tiene muchas posibilidades de provocar un aborto y una agravación de la nefropatía; en cambio, un LES controlado y en tratamiento, incluyendo éste prednisona e Imurel, tiene muchas probabilidades de no ocasionar problemas para la madre o el feto.

Un problema de la nefrología actual es el embarazo en una mujer en tratamiento con diálisis o trasplantada de riñón. Durante el período de sustitución de la función renal con diálisis (bien hemo o peritoneodiálisis), la fertilidad está disminuida, por lo que la frecuencia de embarazo es muy baja y la viabilidad del embarazo mínima, siendo frecuente el aborto, espontáneo o terapéutico, al inicio del embarazo. Sin embargo, si éste continúa, el tratamiento de la embarazada debe ser agresivo, aumentando las horas semanales de diálisis y la frecuencia de las sesiones; se debe mantener una hemoglobina lo más apropiada posible, usando naturalmente eritropoyetina e hierro intravenoso; la tensión arterial debe estar muy bien controlada. Se evitarán asimismo las hipotensiones intradialíticas. En general, es conveniente adelantar el nacimiento, y la cesárea suele ser muy útil.

En cuanto a la mujer sometida a trasplante, debe recordarse que la fertilidad vuelve a normalizarse al normalizarse la función renal. Sin embargo, sería conveniente esperar al menos un año desde el trasplante hasta el embarazo, intentándose éste cuando la situación está estable y la medicación inmunosupresora es más reducida. El pronóstico para el feto y la madre son semejantes a lo indicado para las nefropatías previas: la HTA, la insuficiencia renal y la proteinuria son factores de riesgo pero, si éstos no existen, la posibilidad de un embarazo «con final feliz» es muy probable.

Tanto en el trasplante como en las nefropatías secundarias a enfermedades sistémicas, debemos recordar la toxicidad para el feto de los siguientes medicamentos:

Inmunosupresores. La prednisona a dosis bajas, no superiores a 15 mg/día, no son tóxicas para el feto. La azatioprina ha sido muy utilizada y no se han publicado lesiones fetales. La ciclosporina y el tacrolimus tampoco parecen ser nocivos para el feto.

Parece ser que la ciclofosfamida y el clorambucil pueden ser teratogénicos, por lo que su utilización durante el embarazo, e incluso un año antes del embarazo, estaría formalmente contraindicada.

No se conoce todavía la toxicidad de los nuevos inmunosupresores, el micofenolato mofetil y el sirolimus.

Antihipertensivos. Se ha hablado de estos fármacos en el capítulo 13. Recordaremos que están contraindicados los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), ya que pueden producir muerte fetal por alteración cardíaca. El uso de diuréticos es controvertido: para algunos autores, se pueden usar en dosis moderadas mientras que, para otros, empeorarían la contracción del volumen sanguíneo de la preeclampsia.

Consejos sobre el embarazo para la paciente renal

Independientemente de la nefropatía e incluso en una paciente trasplantada, si la nefropatía permite una función casi normal, con creatinina en sangre inferior a 1,5 mg/dl, no existe proteinuria (o ésta es mínima) ni HTA, el riesgo para la madre es casi nulo, si bien es cierto que existe mayor posibilidad de aborto, de partos prematuros o de bajo peso en el feto.

Hidden page

Nefrolitiasis y nefrocalcinosis

Nefrolitiasis
Clínica
Evaluación
Patogenia
Litiasis cálcica
Hiper calciuria idiopática (HCI)
Hiperparatiroidismo primario (HPP)
Hiperuricosuria
Acidosis tubular
Hipocitraturia
Hiper oxaluria
Litiasis cálcica idiopática
Litiasis úrica
Tratamiento
Litiasis de estruvita o cálculos infecciosos
Cistinuria
Litrotipsia extracorpórea mediante ondas de choque
Nefrocalcinosis

NEFROLITIASIS

La nefrolitiasis es la presencia en cualquier punto de la vía, desde la papila renal hasta la uretra, de piedras formadas por material inorgánico, predominantemente compuesto de sales de calcio, uratos o cistina, pero también de la denominada *estruvita* o sales de fosfato amónico magnésico. Esta última suele ser consecuencia de una infección urinaria. Es una patología que frecuentemente sólo da lugar a un cólico renal expulsivo, sin más consecuencia, pero que no raras veces recidiva y genera complicaciones, como pielonefritis y obstrucción urinaria, que pueden conducir al fracaso renal crónico (FRC). La incidencia, localización y composición de la litiasis varía según la geografía y los hábitos de los países, y también ha cambiado con el tiempo. Así, por ejemplo, la litiasis vesical era la más frecuente en la Antigüedad, y ha podido demostrarse en momias del antiguo Egipto; también en nuestro país era mucho más frecuente hace un siglo, y hoy en día sigue siendo habitual en los países del tercer mundo. En Occidente, la frecuencia de la litiasis puede calcularse en 1 por cada 1.000 habitantes; no obstante, en los países mediterráneos predomina la litiasis

úrica y en los nórdicos la cálcica. Con mucha frecuencia, hasta en un 70 % de los casos, la litiasis recidiva, si bien los pacientes con dicha tendencia experimentan una disminución de las recaídas con el paso del tiempo; se supone que esto último se debe a la intervención médica, aunque sólo sea por el consejo de beber agua de forma abundante.

Clinica

Puede ser totalmente asintomática y ser revelado sólo por una exploración rutinaria, microhematuria o radiología simple de abdomen, o bien muy alarmante, con un cólico renoureteral, que es uno de los dolores más intensos que se ven en medicina. El dolor puede estar sólo localizado en la región renal o irradiarse por el uréter hasta el hipogastrio, testículo o labio mayor, y llegar incluso a raíz del muslo. El paciente está muy intranquilo y se mueve continuamente, sin que ninguna posición calme o disminuya el dolor; éste puede tener características de víscera hueca; es decir, aumenta y disminuye a intervalos, dependiendo de las contracciones ureterales. Simultáneamente, suele aparecer hematuria macroscópica (si bien prácticamente siempre es mi-

croscópica), y leucocituria y fiebre si hay una infección urinaria asociada.

Evaluación

La evaluación de un paciente con litiasis comienza, como siempre en medicina, por una historia clínica cuidadosa sobre antecedentes familiares, hábitos, profesión y toma de medicamentos o tóxicos que puedan favorecer la formación de cálculos. En la analítica de la orina se debe buscar proteinuria, hematuria, leucocituria y cultivo de orina; en el sedimento urinario puede ser interesante determinar qué tipo de cristales se ven: en general, los de oxalato cálcico son en forma de sobre; los de ácido úrico, en forma de diamante; los de estruvita, en «tapa de ataúd», y los de cistina, hexagonales. En todos estos pacientes se debería hacer una radiografía simple de abdomen para visualizar la existencia de la litiasis, pero no debemos olvidar que los cálculos de uratos son radiotranslúcidos y los de cistina muy poco opacos; por esta razón, a todo paciente con cólicos o litiasis renal, se le debería hacer también una ecografía renal, que no sólo puede demostrar el cálculo sino también algunas malformaciones o dilataciones de la vía urológica. No debemos olvidar que los cálculos ureterales son casi indemostrables con la ecografía; por esta razón, en la litiasis recidivante debería hacerse una urografía intravenosa, exploración en estos momentos desprestigiada y poco utilizada, pero muy poco peligrosa y que, en cambio, proporciona datos de mucho valor.

Desde el punto de vista bioquímico, se deben comprobar los valores en sangre de calcio, fósforo y ácido úrico, y realizar un ionograma con bicarbonato. Si el paciente ha tenido más de un episodio de litiasis, se debería determinar la eliminación urinaria de calcio, fósforo, ácido úrico, oxalato, citrato y creatinina; esta última determinación sirve para comprobar que la recogida de la orina de 24 h es correcta, ya que la eliminación de creatinina en un día debe ser aproximadamente de 15 mg/kg/día en el hombre y 10 mg /kg/día en la mujer.

Patogenia

Para acercarnos al conocimiento de cómo se forman los cálculos, debemos comprender y definir los siguientes términos (tabla 24-1):

Saturación. Cuando a una solución con cristales de una sal se añade más cantidad de la misma sal,

Tabla 24-1 Litiasis renal. Definiciones

- ❖ *Saturación:* punto de cristalización
- ❖ *Infrasaturación:* concentración menor a la anterior
- ❖ *Sobresaturación:* concentración mayor a la primera
- ❖ *Solución metaestable:* sobresaturación sin cristales
- ❖ *Solución inestable:* solución metaestable sobrepasada
- ❖ *Nucleación:* factores que facilitan la cristalización

la sal agregada se va disolviendo hasta que, al llegar a un cierto grado de concentración, comienzan a formarse nuevos cristales. Este punto de concentración es llamado *de saturación*, pero no es sólo resultado de la cantidad de sales disueltas sino también de la actividad de sus iones libres.

Infrasaturación. Si en la solución hay cristales de las sales que estamos estudiando y disminuimos la concentración de la sal, los cristales se redisolven y disminuirán de tamaño; esta concentración es conocida como *infrasaturación*.

Sobresaturación. Si por el contrario aumentamos la concentración de sales y aumenta el número y tamaño de cristales, decimos que hemos llegado a una sobresaturación.

Solución metaestable. Si en una solución que no contiene cristales aumentamos la concentración de la sal por encima de aquella que hubiera producido un aumento del número o tamaño de los cristales de existir éstos en la solución, en esta situación de alta concentración pero en ausencia de cristales, si no se producen cristales *de novo*, la solución se denomina *metaestable*.

Producto de saturación. Si a una solución *metaestable*, sin cristales pero con una alta concentración de sales, añadimos más sales, llegará un momento en el cual aparecerán cristales; el término empleado es *producto de saturación* o *límite alto de la metaestabilidad*.

Solución inestable. La concentración de sales por encima de este *producto de saturación* o *límite alto de metaestabilidad* se llama *inestable*.

Factores que influyen la saturación. La oxaluria, la hipocitraturia y un pH alcalino favorecen la saturación de sales cálcicas en orina. Por el contrario, los pirofosfatos inorgánicos, los ácidos mucopolisacáridos que contienen grupos carboxílicos, hidroxílicos y sulfatos, dos glicoproteínas llamadas *nefrocalcina* y *uropontina*, y la proteína Tamm-Horsfall inhiben el crecimiento, la nucleación y la agregación de cristales de calcio en la formación de cálculos de estas sales.

Hidden page

Hidden page

porcentaje de ellos son hiperuricosúricos aunque ingieran pocas purinas. Habitualmente, se considera que la formación de cálculos de calcio en orinas con elevado contenido en uratos se debe a que éstos favorecen la nucleación o precipitación de las sales de calcio; además, la ingesta de proteínas produce una mayor carga de hidrógeno y, por tanto, un pH urinario más bajo y una mayor tendencia a la cristalización del urato y a la nucleación del calcio. Otros autores consideran que los uratos consumen o utilizan los mucopolisacáridos, que actúan normalmente como inhibidores de la cristalización en las orinas sobresaturadas; al retirar estos inhibidores se favorecería la nucleación de las sales cálcicas.

En cuanto al tratamiento, se han propuesto tres medidas: a) reducción de la ingesta de purinas, difícil de llevar a cabo por parte de los pacientes y de mantener durante años; b) alopurinol, que reduce la uricosuria, y c) administración de citrato potásico, que disminuye la sobresaturación del oxalato cálcico.

ACIDOSIS TUBULAR

En la acidosis tubular distal o acidosis tubular de tipo I, se produce nefrocalcinosis o nefrolitiasis debido a la coexistencia de hipercalcemia, hipocitraturia y orina alcalina. Los cálculos suelen ser de fosfato cálcico, pero pueden aparecer también cálculos de oxalato cálcico y estruvita. La hipercalcemia de estos enfermos es consecuencia de la acidosis sistémica, secundaria a su vez al defecto tubular de eliminación de hidrógeno. La acidosis sistémica provoca la salida de calcio del hueso, la desmineralización de éste y la hipercalcemia. No existe alteración en la absorción del calcio intestinal. La formación de cálculos es consecuencia de la saturación del calcio, conjuntamente con el exceso de fósforo por un defecto de absorción tubular de este elemento, la hipocitraturia y la alcalinidad de la orina; todos estos factores hacen que la sobresaturación aumente y disminuyan los factores inhibidores de la nucleación.

HIPOCITRATURIA

Este defecto puede aparecer de manera aislada como la única alteración detectable en algunos pacientes con litiasis cálcica. El citrato se une al ion calcio, reduce su actividad y disminuye su sobresaturación; por lo tanto, la disminución del citrato aumenta la saturación de las sales de calcio. El citrato es un componente del ciclo del ácido tricarbónico y se utiliza en el metabolismo oxidativo; la

acidosis lo utiliza en exceso y hace descender sus niveles, mientras que la alcalosis produce el efecto contrario. El citrato se filtra en el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal; si existe acidosis, se reabsorbe más (90 %) mientras que, si existe alcalosis, se reabsorbe en menor cantidad (65 %). También la hipopotasemia altera la eliminación del citrato, seguramente por producir acidosis intracelular. El tratamiento de esta alteración debería comenzar por corregir el trastorno metabólico que la produce pero, si ésta no se llega a objetivar, como ocurre en las llamadas *hipocitraturias idiopáticas*, entonces se debe producir una leve alcalosis administrando sales alcalinas, preferentemente de potasio, ya que las de sodio producirían un aumento de la eliminación de calcio; por ello, las más usadas son el citrato o bicarbonato potásico (tabla 24-4).

HIPEROXALURIA

El oxalato sólo se elimina por la orina y su producción proviene de dos vías: lo ingerido y la síntesis *de novo*. La mayor cantidad de oxalato proviene de la oxidación del glioxalato; a su vez, el glioxalato se sintetiza por oxidación de la glicina o del glicolato. Por tanto, la hiperoxaluria puede ser consecuencia de una gran ingesta o absorción anormalmente elevada, o por un exceso de producción. En este sentido, las hiperoxalurias se pueden dividir en dos grupos:

1. *Hiperproducción*. Formas I y II hereditarias. Déficit de piridoxina y tóxicos (etilenglicol y anestésicos fluorados).
2. *Absorción intestinal aumentada*. Ingestión excesiva, resección ileal, enfermedades del intestino grueso.

Estos cuadros se estudian con más detenimiento en el capítulo 25.

Cualquier tipo de hiperoxaluria muestra unas cifras en orina entre 150 y 300 mg/día, y su consecuencia son la nefrolitiasis y/o nefrocalcinosis por oxalato cálcico. La hiperoxaluria por hiperabsorción

Tabla 24-4 Causas de la hipocitraturia

- ❖ Acidosis metabólica
- ❖ Hipopotasemia
- ❖ Sobresaturación de calcio reducida por el citrato

Hidden page

concentradas, pérdida de bicarbonato por las heces y, consecuentemente, orina ácida, facilitan la sobresaturación del ácido úrico en la orina.

Yatrogenia. El ácido acetilsalicílico y el probenecid son uricosúricos; por tanto, pueden favorecer la formación de cristales y cálculos de úrico.

TRATAMIENTO

Como es lógico, el tratamiento reside en aumentar la diuresis para disminuir la concentración del ácido úrico, conseguir una orina alcalina y disminuir la eliminación total de ácido úrico por la orina. La diuresis debe aumentar a unos 2 l al día, lo que se logra simplemente bebiendo agua. El pH urinario debe mantenerse entre 6,0 y 6,5, para lo cual se administrarán sales alcalinas, ya sea citrato o bicarbonato, comprobando el pH urinario de forma regular. Si durante la noche el pH disminuye, se puede administrar una dosis de 250 mg de acetazolamida, un diurético que interfiere con la anhidrasa carbónica y alcaliniza la orina. En cuanto a la disminución de las purinas, debemos recordar que éstas están fundamentalmente en la carne, las vísceras, las aves de corral y los pescados. La disminución del ácido úrico en orina también se puede conseguir haciendo decrecer la producción de ácido úrico desde las purinas; el alopurinol bloquea la oxidación de la xantina o hipoxantinas, impidiendo la formación de ácido úrico; su uso estaría reservado para los casos recidivantes, para aquellos cálculos grandes que no salen espontáneamente y para evitar el síndrome de lisis tumoral.

Litiasis de estruvita o cálculos infecciosos

Estos cálculos se producen como consecuencia de la hidrólisis de la urea, lo cual a su vez es consecuencia de la ureasa presente en algunas bacterias. De éstas, las más comunes son *Proteus* y *Providentia*, pero también se observa en las infecciones por *Klebsiella*, *Pseudomonas* y enterococos. No se debe olvidar que una bacteria que casi nunca se diagnostica, ya que su cultivo requiere métodos especiales y complejos, es *Ureaplasma urealyticum*. La ureasa de estas bacterias hidroliza la urea y produce amonio, alcaliniza la orina y aumenta la concentración de carbonato; por dicha razón se forman cálculos de fosfato amónico magnésico ($\text{PO}_4\text{NH}_4\text{Mg} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) o estruvita, que además suelen llevar asociada una cierta cantidad de apatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot \text{CO}_3$).

Tabla 24-6 Gérmenes causantes de cálculos de estruvita

- ❖ *Proteus*
- ❖ *Providentia*
- ❖ *Klebsiella*
- ❖ *Pseudomonas*
- ❖ Enterococos
- ❖ *Ureaplasma urealyticum*

Estos cálculos crecen muy rápidamente, suelen adoptar un aspecto coraliforme y recidivar ya que, aunque se extraigan, si la infección continúa en pequeñas partículas, la litiasis se reproduce. Suelen ser causa de nefrectomía (tabla 24-6).

El tratamiento de estos cálculos es complejo, y la elección del tratamiento resulta difícil. Por un lado, parece claro que el objetivo del tratamiento es la erradicación de la infección, lo cual no se puede conseguir sin la eliminación de los cálculos; no obstante, éstos son complejos, grandes, coraliformes y no infrecuentemente terminan en nefrectomía o, al menos, dejando dentro parte de los cálculos. Por ello se han buscado nuevas formas de terminar con los cálculos, bien la litotripsia extracorpórea con ondas de choque, bien la nefrolitotomía percutánea. También se ha intentado la disolución de los cálculos con irrigación de soluciones capaces de disolverlos como la hemiacidrina, una solución que contiene ácido cítrico. Por desgracia, éste sigue siendo un grave problema todavía sin resolver, que lleva a IRC en un porcentaje elevado de estos pacientes.

Cistinuria

No se debe confundir cistinuria con cistinosis. Esta última enfermedad es un trastorno metabólico que produce la acumulación de cistina en el interior de las células (incluidas las renales), provocando muchas lesiones orgánicas, entre ellas nefrocalcinosis e IRC. La cistinuria, objeto de este apartado, es la expresión del siguiente trastorno: normalmente, la cistina se filtra por el glomérulo y se reabsorbe en los túbulos proximales, pero dicha reabsorción falla en esta enfermedad. Se trata de un trastorno congénito autosómico recesivo, que puede ser subdividido en tres tipos, según se acompañe o no de otros trastornos en la reabsorción de los otros aminoácidos dibásicos. Como consecuencia de este defecto de reabsorción, la orina contiene una cantidad elevada de cistina (más de 300 mg/l), se sobresatura y se

Hidden page

nos casos se puede producir hemorragia perirrenal o subcapsular, e hipertensión arterial (HTA). No está claro si en algunos casos ha podido producir alteración de la función renal.

NEFROCALCINOSIS (tabla 24-8)

Este término designa la calcificación del parénquima renal. Según algunos autores, habría que distinguir entre tres clases de nefrocalcinosis, que generalmente son sólo tres estadios distintos de una misma situación:

1. *Nefrocalcinosis química*. Se caracteriza por hipercalcemia o hipercalciuria y, en consecuencia, presenta alteraciones funcionales, ya estudiadas en los capítulos 21 y 24.
2. *Nefrocalcinosis microscópica*. El diagnóstico sólo se puede establecer con técnicas de microscopía, bien mediante biopsia o autopsia.
3. *Nefrocalcinosis macroscópica*. El diagnóstico se establece por radiología o ecografía.

Además, se pueden distinguir distintas formas de nefrocalcinosis, según la localización de la calcificación:

1. *Cortical*. La calcificación afecta fundamentalmente a la corteza renal; no es muy frecuente y suele ser consecuencia de la necrosis del tejido cortical.
2. *Corticomedular*. La calcificación está localizada en la zona profunda del córtex, cerca de la médula renal.
3. *Medular*. Es la forma más frecuente, radiológicamente se ven calcificaciones localizadas en las pirámides.
4. *Pélvica*. La calcificación se produce predominantemente en las papilas, afectando o no al epitelio que las recubre.

Con un poco más de detalle, podemos ver los siguientes aspectos:

Nefrocalcinosis cortical. Representa la necrosis del tejido cortical, razón por la cual es típica de la necrosis cortical, aun cuando aparece pasadas unas semanas del episodio agudo de FRA, bien con el paciente en tratamiento con diálisis, bien al recuperar algo de función renal.

En ocasiones, la calcificación es muy tenue, bordea el contorno del riñón y se ha descrito con el término de «vía de tranvía». También se ha descrito este tipo de nefrocalcinosis, aunque de forma esporádica, en glomerulonefritis proliferativas extracapilares, en nefropatías de reflujo y en oxalosis, si bien en esta última entidad lo más frecuente es la calcificación medular; quizás estos casos de oxalosis con calcificación cortical representen formas particularmente graves de oxalosis.

Nefrocalcinosis medular. Es la forma más frecuente de nefrocalcinosis macroscópica. Sus distintas etiologías se podrían agrupar de la siguiente manera:

1. Trastorno sistémico del metabolismo cálcico, en general con hipercalcemia y/o hipercalciuria:
 - a) Hiperparatiroidismo primario.
 - b) Hipervitaminosis D.
 - c) Hipercalcemia tumoral, bien por destrucción ósea metastásica, bien por producción de sustancias osteolíticas.
 - d) Granulomatosis (sarcoidosis, tuberculosis, etcétera).
 - e) Hipercalciuria idiopática.
2. Trastorno metabólico renal:
 - a) Acidosis tubular renal.
 - b) Síndrome de Fanconi.
 - c) Cistinosis y cistinuria.
 - d) Oxalosis.
3. Alteración anatómica renal:
 - a) Riñón «en esponja».
 - b) Necrosis papilar renal por analgésicos o por otras causas.
4. Otras causas poco frecuentes:
 - a) Nefrocalcinosis neonatal.
 - b) Síndrome de McGibbon-Lubinsky.
 - c) Síndrome de Bartter.
 - d) Síndrome de Michelis.
 - e) Hipotiroidismo congénito.

Tabla 24-8 Nefrocalcinosis

- ◆ Estadios
 - Químico o funcional
 - Microscópico
 - Macroscópico
- ◆ Formas
 - Cortical
 - Corticomedular
 - Medular
 - Pélvica

Hidden page

Enfermedades renales congénitas y hereditarias

Definiciones

Enfermedades congénitas

Malformaciones del parénquima: localización, forma y número

Hipoplasias

Oligomeganefronia

Riñón de Ask-Upmark o hipoplasia segmentaria

Malformaciones de las vías urinarias

Enfermedades hereditarias

Enfermedades hereditarias glomerulares

Enfermedad o síndrome de Alport

Hematuria familiar benigna o de membranas basales delgadas

Síndrome uña-rótula u osteonícodisplasia

Síndromes nefróticos hereditarios/congénitos primarios

Enfermedad de Fabry

Nefropatías hereditarias de afectación fundamentalmente tubulointerstitial

Enfermedades de depósito

Enfermedades hereditarias quísticas

DEFINICIONES

En este capítulo se estudian las alteraciones renales congénitas y hereditarias. Es *congénita* aquella enfermedad que se manifiesta o existe desde el nacimiento, pero que ha sido adquirida por el feto en la vida intrauterina, no tratándose pues de una enfermedad familiar o con carga genética. Una enfermedad *hereditaria* se transmite a través de los cromosomas, como una carga transportada por el genoma, y tiene una repercusión sobre el pronóstico de la familia. En ocasiones no se sabe con certeza qué tipo de herencia es responsable de la enfermedad, e incluso si son enfermedades hereditarias o congénitas. Por otro lado, para ser más didácticos, en ocasiones hemos agrupado bajo el mismo epígrafe enfermedades hereditarias y congénitas; por ejemplo, en el caso de los síndromes nefróticos, se tratan en el mismo apartado los claramente hereditarios, como los finlandeses, y los congénitos adquiridos, como los sifilíticos.

ENFERMEDADES CONGÉNITAS

Los primeros apartados de este capítulo sólo serán enumerados sin apenas desarrollar, ya que en general se estudian en los textos de urología.

Malformaciones del parénquima:

localización, forma y número (tabla 25-1)

Los riñones pueden tener una localización ectópica, es decir, hallarse fuera de su lugar habitual. El trastorno más frecuente es su localización por debajo de la posición normal, esto es, el *riñón pélvico*; otras veces está en el lado contrario, habitualmente justo debajo del riñón contralateral, y muy rara vez

Tabla 25-1 Malformaciones de localización, forma o número

- ◆ Ectopias
 - Pélvica
 - Contralateral
 - Intratorácica
- ◆ Forma
 - «En herradura»
 - «En torta»
- ◆ Número
 - Agnesia bilateral
 - Agnesia unilateral
 - Supernumerarios
 - Hemirriñones

intratorácico. Además de estar fuera de su sitio, estos riñones están mal rotados y pueden presentar malformaciones asociadas, como una implantación del meato ureteral fuera de su lugar habitual, incluso fuera de la vejiga (p. ej., en la vagina). También pueden presentar alteración de la forma, como ocurre con el riñón «en herradura», que está situado sobre el promontorio del sacro. Además, los dos riñones pueden estar unidos, con mayor frecuencia por el polo inferior, en segundo lugar por el superior y más raramente por ambos polos («riñón en torta»). Muchas veces este riñón no da ningún problema y constituye un hallazgo casual.

En cuanto al número, nos podemos encontrar con varias posibilidades. La *agenesia bilateral* es la ausencia de ambos riñones, lo cual es incompatible con la vida, aunque la muerte del recién nacido suele ocurrir por otras malformaciones asociadas, fundamentalmente hipoplasia pulmonar. También suele estar asociada a malformaciones faciales y de las extremidades inferiores (síndrome de Potter); aunque los casos son esporádicos y, como es lógico, estos individuos no pueden tener descendencia, en ocasiones se ha intentado ver una cierta tendencia familiar.

La *agenesia unilateral* suele acompañarse de agenesia de más estructuras del mismo lado: el uréter, el hemitriángulo, la trompa de Falopio o las glándulas suprarrenales. Con frecuencia, casi en un 50 % de los casos, existen malformaciones del riñón contralateral (hipoplasia, displasia, malformaciones ureterales) y no es raro ver malformaciones en otros sistemas: cardiovascular, digestivo, nervioso y respiratorio. Si no existe patología del otro riñón, éste se hipertrofia y no supone problemas, aunque siempre existe el riesgo de hiperfiltración y glomeruloesclerosis tardía.

Las alteraciones de número pueden ser también por exceso, es decir, por existencia de riñones supernumerarios.

Aquí habría que distinguir entre: *a*) auténticos supernumerarios (es decir, casos de 3 o 4 riñones) que están fuera de su sitio; generalmente son pequeños, están por debajo del riñón normal y tienen su propia pelvis y uréter, y *b*) uno o dos riñones más grandes de lo normal, con más masa nefronal de lo habitual, dos pelvis y dos uréteres, que pueden unirse un poco más abajo o llegar independientemente a la vejiga (si esto ocurre, el meato ureteral suele ser anormal y formar incluso un ureterocele); esta úl-

tima malformación suele ir asociada a hipoplasia o malformación del hemirriñón al cual sirve, que suele ser el superior.

Hipoplasias (tabla 25-2)

Esta alteración es la consecuencia del desarrollo insuficiente de una parte del tejido renal; se podrían distinguir cinco clases:

1. *Hipoplasia simple*. Se observa un tejido renal normal, pero insuficiente.
2. *Hipoplasia cortical*. Una o más zonas de la corteza son muy delgadas; en general está asociada a malformaciones ureterales.
3. *Hipoplasia con displasia*. Es característica la existencia de túbulos fetales, glomérulos inmaduros, mesénquima indiferenciado, quistes corticales e inclusiones de cartilago; puede ser uni o bilateral; puede o no estar asociada a alteraciones de la vía. Dentro de ella se puede incluir el riñón multiquístico.
4. *Oligomeganefronia*.
5. *Hipoplasia renal segmentaria o riñón de Ask-Upmark*.

Estas dos últimas variedades serán estudiadas con más detenimiento.

OLIGOMEGANEFRONIA

Esta entidad fue descrita por primera vez por R. Habib en 1962. Se caracteriza por el pequeño tamaño de los riñones, en los que aparece un número disminuido de nefronas pero, al mismo tiempo, hipertrofia de las mismas, tanto en los glomérulos como en los túbulos (de ahí el nombre: *oligo* = pocos y *mega* = grandes, en referencia a las nefronas). Posteriormente, se desarrolla una esclerosis intersticial y glomerular, idéntica a la descrita en la reducción experimental de las nefronas, con evolución posterior de las nefronas restantes, que lleva a insuficiencia renal crónica (IRC) terminal con uremia clí-

Tabla 25-2 Hipoplasias

- ◆ Simple
- ◆ Cortical
- ◆ Con displasia: riñón multiquístico
- ◆ Oligomeganefronia
- ◆ Hipoplasia renal segmentaria

nica antes de los 10 años y necesidad de tratamiento sustitutivo renal antes de los 12 años.

Anatomopatológicamente, se observan unos riñones menores de lo normal, y el número de papilas o «renículos» es de sólo 5 o 6; no hay malformaciones de las vías. Mediante microscopio puede pasar desapercibido el aspecto más importante: el número de glomérulos por campo es cinco veces menor de lo normal, pero el diámetro de éstos es el doble de lo normal; en consecuencia, su volumen es unas diez veces superior a lo normal. Si se realiza microdissección de las nefronas, se demuestra que la longitud de los túbulos y su diámetro están muy aumentados. Inicialmente, éstas son las únicas alteraciones observables pero, con el transcurso del tiempo, aparece fibrosis del intersticio, atrofia tubular e hialinización glomerular que, finalmente, terminan en una esclerosis renal.

Clínicamente se puede distinguir una primera fase de insuficiencia tubular, consistente en una mala regulación del agua y del sodio, con episodios de deshidratación y con fiebre secundaria a ésta; en la analítica aparece isostenuria y proteinuria leve, sin alteración del sedimento urinario y, en sangre, una ligera acidosis hiperclorémica y elevación de la urea y creatinina sanguíneas, dependiendo del grado de deshidratación. Posteriormente, se desarrolla una uremia ligera, con retraso en el crecimiento y de la ganancia de peso, observándose en la radiología ósea una combinación de raquitismo vitaminorresistente y osteítis quística. No suele haber hipertensión arterial (HTA); en la analítica ya se observa una disminución del aclaramiento de creatinina, aunque el paciente esté bien hidratado, y en las pruebas funcionales tubulares se pone de manifiesto la incapacidad de concentrar y ahorrar sodio. Finalmente, a los 10-12 años de edad, se entra en situación de fracaso renal crónico (FRC) y los pacientes necesitan ser tratados con diálisis y/o trasplante renal. En principio, estos niños son buenos candidatos para recibir un riñón de los padres, ya que no es una enfermedad familiar ni se reproduce en el riñón recibido.

No existe ningún tratamiento, salvo evitar las deshidrataciones y la medicación sintomática de la IRC, desde el uso de la vitamina D a la eritropoyetina y, finalmente, diálisis y trasplante.

RIÑÓN DE ASK-UPMARK O HIPOPLASIA SEGMENTARIA (tabla 25-3)

Esta entidad es un ejemplo práctico de lo difícil que resulta a veces llegar a un diagnóstico seguro.

Tabla 25-3 Formas de hipoplasia renal segmentaria

- ◆ Unilateral
- ◆ Bilateral muy asimétrica
- ◆ Bilateral simétrica
- ◆ Latentes

Se trata de una malformación congénita en la cual la lesión elemental consiste en la disminución del número de pirámides y la sustitución de las que faltan por una zona de parénquima atrofico que se manifiesta por un surco. En el parénquima de esta zona no se conserva tejido medular, que se ha reducido a una lámina; en la zona corticomedular hay tubos atroficos y dilatados, casi quísticos, con cilindros coloidales en su interior y sin asas de Henle; en la corteza de estas zonas no se encuentra ningún glomérulo y las arterias arqueadas e interlobares son muy numerosas, tienen aspecto de endarteritis crónica y presentan un trayecto tortuoso; el intersticio está muy aumentado y fibrosado, y los tubos por zonas aparecen atroficos o dilatados. Las zonas renales no afectas por la lesión segmentaria son normales o sólo presentan lesiones secundarias a HTA.

En un porcentaje no escaso de pacientes, se observa reflujo vesicoureteral o vesicorrenal, con o sin infección urinaria asociada. Es difícil establecer estos porcentajes, ya que depende de la decisión del clínico. Así, frente a una persona con reflujo, el médico puede considerar que ésta es la enfermedad original, independientemente de la existencia de HTA. De forma alternativa, en caso de HTA y reflujo con lesiones de hipoplasia segmentaria, puede afirmarse que la hipoplasia es el diagnóstico y no a la inversa: reflujo como alteración primaria, con infección y lesiones en el parénquima como lesión secundaria.

Clínicamente, se caracteriza por HTA grave en una persona joven, en general adolescente y predominantemente mujer. Puede subdividirse en cuatro formas: a) hipoplasia segmentaria que afecta a un solo riñón, en general pequeño, a menudo con hipertrofia compensadora del otro; b) hipoplasia segmentaria bilateral, muy asimétrica, con un riñón pequeño y otro casi normal, pero con alguna lesión segmentaria en uno de los polos; c) hipoplasia segmentaria bilateral simétrica, con disminución grave del tamaño de ambos riñones, y d) formas latentes, en las cuales se observan radiológicamente las lesiones segmentarias, pero no existe ni HTA ni IRC.

Hidden page

punto de vista pronóstico, afectan a la familia, la cual suele pedir consejo genético. Por razones prácticas, las hemos agrupado en tres apartados: glomerulares, tubulointersticiales y quísticas. Como también hemos indicado al principio del capítulo, por razones didácticas incluimos en ocasiones alguna enfermedad que es congénita, no hereditaria, o que incluso puede haber sido adquirida después del nacimiento.

Enfermedades hereditarias glomerulares

ENFERMEDAD O SÍNDROME DE ALPORT

También es conocida como *nefritis familiar hematurica*. Se trata de un conjunto de enfermedades caracterizadas clínicamente por cursar con hematuria macroscópica, muchas veces en forma de brotes y, posteriormente por el desarrollo de proteinuria importante, HTA e IRC. En los varones, se llega al FRC alrededor de los 20 años mientras que, en las mujeres, raras veces se produce FRC. El síndrome renal está asociado a sordera neurológica y defectos oculares. La lesión renal causante de la enfermedad se localiza en la membrana basal glomerular (MBG). En las distintas formas del síndrome de Alport, la lesión radica en la estructura colágena de la MBG, concretamente en las cadenas de tipo IV, que forman una familia de 6 isómeros desde el α -1(IV) al α -6(IV); la formación de estas cadenas, a su vez, está gobernada por los Gen COL4A5, y la alteración de estos genes da lugar a las distintas formas de enfermedades o síndromes de Alport.

Desde el punto de vista genético, se pueden distinguir tres tipos, el primero de ellos con un subtipo (tabla 25-5):

Síndrome de Alport dominante ligado al cromosoma X. Es el tipo más frecuente. Lo llevan y lo transmiten los dos sexos, pero el varón es el que desarrolla la enfermedad en toda su gravedad, mientras que la mujer sólo suele tener alteraciones del sedimento, mínima proteinuria y no desarrolla FRC. Al

estar ligado al cromosoma X, si el varón es el que padece la enfermedad, sólo se la puede transmitir a las hijas, no a los varones. La alteración bioquímica parece consistir en la ausencia del antígeno del Goodpasture, que es el α -3(IV), aunque también está afectada la cadena α -5(IV).

El subgrupo dominante ligado al cromosoma X, pero con *leiomatosis difusa*, es una variante muy rara. Desde el punto de vista renal, es igual que la forma anterior, pero se asocia con leiomatosis difusa, o proliferación de las células del músculo liso, principalmente del esófago pero también de los bronquios y de la vía renal. Desde el punto de vista molecular, parece existir una ausencia de α -6(IV) en la membrana basal.

Síndrome de Alport con herencia autosómica recesiva. Es mucho menos frecuente que la forma anterior, suponiendo menos del 15 % de los casos; afecta por igual a hombres y mujeres, y suele verse en hijos de matrimonios consanguíneos.

Síndrome de Alport con herencia autosómica dominante. Se transmite de hombre a hombre y es todavía más excepcional, constituyendo menos del 5 % de los casos. Es el grupo que suele presentar macrotrombocitopenia.

Todas estas formas suelen tener la misma clínica renal y general, y la misma lesión histológica. Sólo se diferencian en su tipo de herencia. Veamos con más detalle la clínica y la anatomía patológica.

Clínica. Alteración renal. Como se dijo al principio, el síntoma conductor es la hematuria macroscópica recidivante, aunque en los intervalos se encuentra hematuria microscópica. La proteinuria sólo aparece algo más tarde, aumenta con los años y, finalmente, se desarrolla un síndrome nefrótico; lo mismo ocurre con la HTA. El FRC aparece alrededor de los 20 años, en la forma dominante ligada al cromosoma X; es muy raro en las mujeres.

Alteración auditiva. Se presenta con frecuencia algo superior al 50 % y consiste en una sordera para sonidos agudos, es decir, entre 2.000 y 8.000 Hz. Es coclear, neurológica, no existe en el momento de nacer y se va desarrollando con los años; no suele ser muy incapacitante, ya que sólo afecta a tonos agudos de la conversación.

Defecto ocular. Es menos frecuente que la alteración auditiva (15-30 %). La alteración más habitual

Tabla 25-5 Tipos de herencia en el síndrome de Alport

- ◆ Dominante ligada al cromosoma X, 80 %
Dominante ligada al cromosoma X con leiomatosis
- ◆ Autosómico recesivo, 15 %
- ◆ Autosómico dominante, 5 %

es el lenticono anterior, que consiste en una protrusión cónica o esférica en el centro de la cara anterior de la lente. También puede aparecer pigmentación anormal de la retina.

Megatrombocitopenia. Esta alteración prácticamente sólo aparece en la forma autosómica dominante.

Leiomiomatosis. Como se dijo anteriormente se considera un subgrupo de la variedad dominante ligada al cromosoma X.

Anatomía patológica. La lesión característica sólo se puede apreciar mediante microscopía electrónica; con esta técnica, la MBG aparece irregularmente engrosada, con lesiones claras y láminas gruesas. Su grosor llega a los 1.200 nm, y sus contornos internos y externos son irregulares; la lámina densa es una red heterogénea, con áreas electrolucidas. Los pedicelos que subyacen a estas áreas pueden haber desaparecido. No obstante, en un número no escaso de pacientes, no se consiguen demostrar estas lesiones. El estudio con inmunofluorescencia (IF) es negativo, y con microscopía normal no se observa ningún dato característico: puede haber nidos de células espumosas, como en muchos otros síndromes nefróticos, hay esclerosis y proliferación celular en los glomérulos y, finalmente, una imagen de esclerosis renal.

Tratamiento. En la actualidad no existe ningún tratamiento que haya demostrado su eficacia; las tendencias actuales están orientadas hacia las ideas descritas en cuanto a la prevención del FRC de las glomerulonefritis crónicas. Respecto al trasplante, los resultados globales son iguales a los de cualquier otra enfermedad renal primaria en una persona joven; no obstante, un 5 % de los pacientes trasplantados puede desarrollar un cuadro semejante al de Goodpasture, ya que el riñón trasplantado lleva este antígeno, que es extraño para el paciente con Alport, y puede provocar la aparición de una glomerulonefritis proliferativa extracapilar por anticuerpos anti-MBG.

HEMATURIA FAMILIAR BENIGNA O DE MEMBRANAS BASALES DELGADAS

Se trata de una nefropatía familiar, transmitida de forma autosómica dominante, caracterizada por hematuria sin ninguna otra alteración; nunca lleva al FRC y afecta por igual a ambos sexos. Aunque la he-

maturia suele ser microscópica, pueden aparecer brotes macroscópicos, coincidiendo con infecciones respiratorias intercurrentes. La lesión histológica característica sería una MBG delgada y lamelada pero, como en el síndrome de Alport, no siempre se puede demostrar.

SÍNDROME UÑA-RÓTULA U OSTEOONICODISPLASIA

Se caracteriza por presentar ausencia o hipoplasia de la rótula, uñas distróficas, alteraciones óseas consistentes en los llamados *cuernos ilíacos*, y alteración renal. Su herencia es autosómica dominante, el gen responsable de este síndrome está en el cromosoma 9q34 y la mutación causante de la enfermedad en LMX1B; todavía no se conoce el mecanismo exacto por el cual se produce la enfermedad. La *alteración renal* consiste en hematuria y proteinuria, pero rara vez síndrome nefrótico o IRC; la lesión histológica también radica en la MBG –pero sólo en la membrana glomerular, no en la tubular– y consiste en la presencia de fibrillas de colágeno, que dejan áreas claras entre sí; la MBG aparece aumentada de grosor e irregular. Las *lesiones esqueléticas* consisten en agenesia o hipoplasia de la rótula, que suele producir artrosis y derrame articular; por otra parte, en los ilíacos se producen unas excrescencias, llamadas *cuernos* y puede existir además aplasia o hipoplasia del codo. La *lesión ungueal* afecta a casi todos los pacientes, suele ser bilateral y simétrica y consiste en la ausencia o distrofia de las uñas de los dedos de la mano y, más raramente, de los pies.

SÍNDROMES NEFRÓTICOS HEREDITARIOS/CONGÉNITOS PRIMARIOS

Habitualmente se denominan *síndromes nefróticos congénitos* aquellos que aparecen desde el nacimiento o antes de los 3 meses de éste; por lo tanto, bajo esta denominación hay síndromes nefróticos congénitos que son hereditarios, como el síndrome nefrótico finlandés, y congénitos que son adquiridos, como los infecciosos (tabla 25-6).

Tabla 25-6 Síndromes nefróticos hereditarios

- ❖ Síndrome nefrótico finlandés
- ❖ Esclerosis mesangial difusa
- ❖ Esclerosis mesangial difusa y síndrome de Drash
- ❖ Síndrome de Galloway-Mowat

Síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés.

Es una enfermedad hereditaria muy frecuente (algo más de 1 por 10.000 niños nacidos vivos), que se ve en Finlandia y en Estados Unidos en personas procedentes de dicho país, aunque también se ven casos esporádicos sin esta estirpe. Es autosómico recesivo, y consiste en un trastorno del lugar cromosómico 19q12q13. Los niños con este trastorno son prematuros, de bajo peso y con placenta mayor de lo normal; habitualmente ya presentan edema al nacer y en pocos días desarrollan anasarca grave. La proteinuria no se controla de ningún modo y los pacientes mueren antes de cumplir un año, tanto por IRC como por complicaciones del síndrome nefrótico: infecciones, malnutrición, trombosis, etc. En histología se observa una lesión relativamente característica: en la parte externa de la corteza aparecen unas dilataciones pseudoquísticas de los tubos contorneados proximales, y los glomerulos están esclerosados focal o totalmente. Los distintos tratamientos propuestos han resultado ineficaces. En algunos casos se ha realizado nefrectomía, bien quirúrgica bien farmacológica o por embolias en las arterias renales, seguida posteriormente de trasplante renal; no obstante, aunque hay poca experiencia, en casi un 25 % de los pacientes trasplantados se reproduce la enfermedad. Ante este mal pronóstico se ha aconsejado la determinación de un marcador precoz de la enfermedad, la α -fetoproteína en el líquido amniótico, y el aborto precoz.

Esclerosis mesangial difusa. En algunos niños, al nacimiento o antes de cumplir los 3 meses de edad, aparece un síndrome nefrótico completo resistente a todo tipo de tratamiento. En la biopsia renal se encuentra esclerosis glomerular difusa con podocitos hipertrofiados y vacuolas; también se pueden encontrar dilataciones quísticas de los túbulos en la parte profunda de la corteza.

Esclerosis mesangial difusa asociada al síndrome de Drash. El cuadro descrito en el apartado anterior puede aparecer asociado a distintas malformaciones; dentro de su rareza, lo más frecuente es su asociación con el tumor de Wilms y/o el pseudohermafroditismo del varón. Menos frecuentemente está descrita la asociación con cataratas, microcefalia y otras alteraciones oculares.

Síndrome de Galloway-Mowat. Desde el punto de vista renal, la enfermedad es casi idéntica a la des-

crita en el síndrome de uña-rótula, pero aparece antes de los 3 meses de edad y se asocia a microcefalia, retraso del desarrollo corporal y convulsiones. Se hereda de forma autosómica recesiva.

Síndromes nefróticos congénitos e infecciones.

Esta entidad (es decir, el síndrome nefrótico antes de los 3 meses de edad), se ha descrito como consecuencia de diversas infecciones: sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus, toxoplasmosis y, en el tercer mundo, paludismo. El tratamiento de la enfermedad basal puede mejorar o curar la nefropatía.

ENFERMEDAD DE FABRY

En 1898, Fabry describió las lesiones características de esta enfermedad, que denominó *angioqueratoma corporis diffusum*, y llamó la atención sobre su asociación con proteinuria. Se trata de un defecto metabólico consistente en una deficiencia de la α -galactosidasa A, que produce el acúmulo de esfingolípidos en las células. Se trasmite por el cromosoma X.

Clínica. Renal. Se manifiesta después de los 20 años de edad, con proteinuria y hematuria, pero raramente llega al síndrome nefrótico; lentamente, en 10 o 20 años, conduce a la IRC con HTA.

Piel. Los angioqueratomas son manchas o pápulas rojizas, muy numerosas, localizadas en abdomen, genitales, nalgas y muslos.

Corazón. El acúmulo de lípidos en las arterias coronarias produce ángor, infarto y trastornos del ritmo, con posterior insuficiencia cardíaca e hipertrofia ventricular.

Sistema nervioso. Se ve afectado fundamentalmente el sistema autónomo, dando lugar a sudoración, parestesias distales y trastornos del peristaltismo intestinal; las lesiones en las arterias intracraneales pueden dar problemas del sistema nervioso central: trombosis, infartos, etc.

Anatomía patológica. Los podocitos o células epiteliales viscerales están repletas de vacuolas que contenían esfingolípidos pero que, durante la preparación de la biopsia, fueron eliminadas; estas mismas vacuolas se pueden ver en las células epiteliales de los túbulos contorneados distales y las asas de Henle. Con microscopio electrónico se observan unas lesiones muy típicas, con imagen de mielina, redon-

das y con láminas concéntricas; posteriormente se desarrolla una esclerosis glomerular, inicialmente segmentaria y al final difusa.

Tratamiento. Hasta la actualidad no se ha descrito ningún tratamiento que controle el depósito de los esfingolípidos. Si se desarrolla FRC, se puede realizar un trasplante renal, que no modifica las lesiones extrarrenales, pero evita la muerte por IRC; en los riñones trasplantados se pueden ver algunos depósitos de lípidos, pero sin valor clínico.

Nefropatías hereditarias de afectación fundamentalmente tubulointersticial

Dentro de la dificultad que representa la definición de nefropatías tubulares o intersticiales, entre las alteraciones renales hereditarias hay un grupo que afecta fundamentalmente a los tubos y al intersticio, y que podrían dividirse en dos subgrupos: a) las producidas por alteraciones metabólicas, que serían enfermedades de depósito, y b) las secundarias a formaciones quísticas.

ENFERMEDADES DE DEPÓSITO

Cistinosis. Es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, cuya alteración está localizada en el brazo corto del cromosoma 17, producida por el acúmulo de cistina en las células. Normalmente, los lisosomas desintegran las proteínas, de manera que los aminoácidos así liberados son transportados fuera de los lisosomas y de las células; en la cistinosis falla este mecanismo y la cistina se deposita en los lisosomas y en el citoplasma. Se pueden distinguir tres formas clínicas: a) la infantil, que afecta al riñón, tanto al glomérulo como a los túbulos e intersticio, y a distintos órganos; b) la forma del adulto, que prácticamente no produce lesión renal, sólo sistémica, y c) la forma juvenil, intermedia entre las anteriores, con afectación sistémica y tubular renal (tabla 25-7).

Histología. El depósito de los cristales de cistina en los riñones depende de la forma clínica. Inicial-

mente, los cristales sólo se ven en las células tubulares y en las intersticiales; mucho más raro es verlos en las células glomerulares. Al progresar la lesión renal, se produce una fibrosis intersticial intensa con atrofia tubular; más adelante, en los glomérulos, se desarrolla esclerosis segmentaria y finalmente total. En ocasiones pueden verse células gigantes, de cuerpo extraño, con los cristales de cistina dentro. En las fases iniciales, se puede observar la imagen de cuello de cisne o adelgazamiento del inicio del tubo proximal.

Clínica. Por lo que hace a la clínica renal, en la forma infantil los síntomas pueden ser muy precoces, apareciendo ya en el primer año; son los del síndrome de Fanconi, con acidosis tubular proximal, aminoaciduria, diabetes insípida renal, raquitismo hipofosfatémico, etc. Al progresar la enfermedad, se puede producir nefrocalcinosis, litiasis de cistina y, finalmente, uremia. Por lo que hace a la clínica general, los depósitos de cistina pueden afectar a múltiples órganos, siendo los signos más habituales la fotofobia por depósito en la córnea, el retraso de crecimiento y el raquitismo, hipotiroidismo, hepatoesplenomegalia y afectación del sistema nervioso central. El diagnóstico se puede comprobar mediante la demostración de los cristales de cistina en los leucocitos circulantes y en los fibroblastos de la piel. El diagnóstico prenatal se puede conseguir con el estudio de los amniocitos o de los villi coriónicos.

Tratamiento. Desde hace relativamente poco tiempo se ha propuesto el tratamiento con bitartrato de cisteamina; este compuesto entra en los lisosomas y se combina con la cistina formando cisteína y cisteamina-cistina, que pueden salir de los lisosomas. Todavía no se conoce bien su eficacia, si bien parecería que puede prevenir o disminuir la aparición de las lesiones, pero no hacer desaparecer las ya existentes. Es un fármaco muy desagradable de tomar por su mal sabor y olor. Si se llega al FRC, se puede realizar trasplante renal, que no evita la progresión de las otras lesiones, pero que puede funcionar bien, sin reproducirse las lesiones renales, ya que el riñón trasplantado no almacena la cistina.

Oxalosis. Se trata de otra enfermedad hereditaria por depósito; existen tres formas de hiperoxaluria:

Tipo 1. Se acompaña de eliminación urinaria de glicolato. En ella el defecto metabólico consiste en una deficiencia de alaninogloxilato aminotransfe-

Tabla 25-7 Formas clínicas de la cistinosis

- ◆ Infantil: afectación renal y sistémica
- ◆ Juvenil: afectación tubular y sistémica
- ◆ Adultos: sólo sistémica

rasa peroxisomal, que impide el paso del glioxilato a glicina, originando así el acúmulo de glioxilato que se convierte en oxalato y glicolato.

Tipo II. Cursa con aminoaciduria del l-glicerato; en ella existe una deficiencia de d-glicerico deshidrogenasa, por lo cual no se produce o está reducida la transformación del hidroxipiruvato a d-glicerato, con lo cual aumenta la producción y eliminación por orina de oxalato y l-glicerato.

Tipo III. Cursa sin ningún otro aminoácido en orina. Está producida por hiperabsorción intestinal, que puede aparecer en las siguientes circunstancias: a) llegada al colon de una cantidad excesiva de sales biliares, como ocurre en las resecciones de intestino delgado; b) malabsorción de ácidos grasos, los cuales forman complejos de calcio en la luz intestinal, con liberación de oxalato, que sí se absorbe, y c) aumento de la permeabilidad del colon al oxalato, secundario a la llegada de ácidos grasos a este nivel intestinal.

Los dos primeros tipos se transmiten de forma autosómica recesiva, siendo el tipo I con mucho el más frecuente. Desde el punto de vista clínico, también se distinguen tres tipos: una forma infantil con nefropatía tubulointersticial, sin cálculos; y otras dos, juvenil y adulta, con cálculos. El tipo I suele ser la responsable de la infantil, y los tipos II y III de la juvenil y la adulta (tabla 25-8).

Clínica. En el tipo I se produce una IRC de comienzo precoz, ya en la infancia, con signos de tubulopatía, isostenuria, acidosis hiperclorémica, etc., pero con mínimas alteraciones del sedimento urinario y escasa proteinuria. En las formas juvenil y adulta predomina la litiasis y los cólicos, y la evolución al FRC es mucho más lenta. El depósito de oxalato produce, además de la patología renal, una grave lesión en distintos órganos, como médula

ósea, hueso trabeculado, miocardio, sistema de conducción cardíaco, sistema vascular y retina. Este depósito de oxalato se agrava al aumentar la insuficiencia renal y disminuir el aclaramiento de creatinina, ya que disminuye la eliminación del oxálico por la orina, su concentración aumenta mucho en sangre y se incrementa el ritmo de depósito en los tejidos.

Anatomía patológica. En la forma infantil y juvenil, tipo I, la lesión más característica es una nefrocalcinosis con depósito de oxalato cálcico en tubos e intersticio, con esclerosis y destrucción de los glomérulos. El depósito de oxalato con reacción inflamatoria secundaria también se observa en los otros tejidos u órganos donde se produce este depósito.

Diagnóstico. Se basa en la historia familiar y en la aparición de IRC, con o sin litiasis y nefrocalcinosis, que se comprueba radiológica y ecográficamente. El análisis en orina y cuantificación del oxalato y los aminoácidos l-glicerato y glicolato nos proporciona el diagnóstico; no obstante, su interpretación no es sencilla si ya existe insuficiencia renal; para algunos autores es necesario realizar una biopsia hepática y un análisis enzimático del tejido hepático.

Tratamiento. Se debe recordar que la piridoxina o vitamina B₆ actúa como cofactor en la vía de la alaninoglioxalato aminotransferasa peroxisomal, que es la que interviene en la alteración de tipo I; por tanto, su administración a dosis elevadas y continuas (entre 5 y 7 mg/kg⁻¹/día) puede disminuir la producción de oxalato. No obstante, este tratamiento puede causar neuropatía periférica. Además, debemos aconsejar la ingesta de abundante líquido (unos 3 l de agua al día), la restricción de carne, ya que contiene aminoácidos que se metabolizan a oxalato, y no restringir el calcio, ya que la unión en la luz intestinal del calcio con el oxalato disminuye la absorción de este último. Pero el mejor tratamiento actual para el tipo I es el trasplante combinado y simultáneo de hígado y riñón, ya que el nuevo hígado proporciona las enzimas necesarias para metabolizar adecuadamente el oxalato y evitar la IRC. Este trasplante debe realizarse precozmente, antes de que el filtrado glomerular sea menor de 20 ml/min ya que, de lo contrario, los depósitos en las otras vísceras pueden provocar la muerte, especialmente cardíaca, y además los depósitos de oxalato se continúan eliminando durante años y pueden ser causa de una nueva nefrocalcinosis. Este peligro es tan real que se aconseja realizar sesiones

Tabla 25-8 Hiperoxaluria

- ◆ Tipos
 - I: en orina oxaluria y glicolato
 - II: en orina oxaluria y l-glicerato
 - III: en orina sólo oxaluria, hiperabsorción
- ◆ Clínica
 - Infantil: nefropatía tubulointersticial
 - Juvenil: cálculos
 - Adultos: cálculos

de hemodiálisis antes y después del trasplante, aunque la función renal conseguida desde el inicio sea buena, para disminuir los niveles y depósitos de oxalato.

ENFERMEDADES HEREDITARIAS QUÍSTICAS

En este apartado nuevamente puede existir cierta confusión aparente o dificultad de clasificación; por un lado, algunas de las quistosis que analizaremos no son hereditarias sino congénitas; por otro lado, como ocurre en el apartado siguiente, dedicado a la nefronoptosis, la diferencia entre nefropatía tubulointersticial y quistosis no está clara. Las enfermedades quísticas renales se podrían agrupar según la tabla 25-9.

Nefronoptosis/enfermedad quística medular/nefropatía «pierde-sal». La nefronoptosis fue descrita por primera vez por Fanconi en una revista suiza de pediatría, en la que se hacía hincapié en la lesión intersticial, aunque en las imágenes histológicas que se incluían en la publicación se observan quistes medulares; la enfermedad quística medular fue descrita en Estados Unidos, y en ella se destacó el hallazgo de los quistes medulares. Estas descripciones originales han llevado durante años a considerar que se trataba de dos entidades distintas; no obstante, al mejorar el conocimiento de esta (o estas) entidades, se ha demostrado que existe una enfermedad perfectamente identificada, hereditaria, con transmisión autosómica recesiva, de aparición juvenil, cuyo responsable es la región cromosomal 2q13, a la cual

pertenecen la mayoría de los casos descritos, tanto bajo la denominación de nefronoptosis como clasificados con el nombre de *enfermedad quística medular*. Sin embargo, también es cierto que existe una enfermedad de los adultos, que se transmite de forma autosómica dominante, con quistes medulares y que lleva al FRC pasados los 30 años, en la cual todavía no se ha descubierto el cromosoma responsable y que puede denominarse *enfermedad quística medular autosómica dominante*. Muchos autores emplean el término *complejo-enfermedad quística medular*, que intenta solucionar esta confusión y que englobaría tanto el tipo adulto como el juvenil. Ambas denominaciones describían la tubulopatía, con pérdida de sodio, que existía en esta o estas entidades. Al mismo tiempo, diversas publicaciones resaltaron lo que sólo debería ser un síndrome, esto es, la pérdida de sal en las nefropatías tubulointersticiales crónicas, entre las cuales hay nefropatías hereditarias o congénitas, incluida la nefronoptosis; no obstante, no existe propiamente una única entidad a la cual se pueda dar el nombre de *nefropatía pierde-sal*.

Nefronoptosis juvenil autosómica recesiva. Como hemos dicho, se trata de una enfermedad crónica, con afectación tubulointersticial y quistes medulares, que se hacen más evidentes con el paso del tiempo. Suele comenzar en la infancia, concretamente alrededor de los 4 o 5 años, si bien se pueden observar dos variantes: una que comienza a los pocos meses y lleva rápidamente a FRC y otra típica de los adultos. Ambos tipos cursan con poliuria, polidipsia y crisis de deshidratación por pérdida renal de sodio; suele aparecer anemia de manera precoz, más intensa de lo que debería esperarse por la insuficiencia renal; también puede existir retraso en el crecimiento. No suele haber hematuria, HTA ni edemas. La nefronoptosis se ha descrito asociada a distintas malformaciones hereditarias, como fibrosis hepática, alteraciones del sistema nervioso central y oftalmológicas. En cuanto a los hallazgos de la anatomía patológica, éstos son básicamente los de una nefropatía tubulointersticial crónica, con áreas de fibrosis intersticial, que engloban o bien túbulos atroficos o bien túbulos dilatados; los glomérulos son normales o aparecen esclerosados o con una zona de fibrosis periglomerular. Los datos más característicos de esta enfermedad son, por un lado, los quistes y, por otro, las alteraciones de las membranas basales tubulares (MBT). Los quistes se ven en la

Tabla 25-9 Quistosis renales

- ◆ Hereditarias
 - Autosómicas dominantes
 - Poliquistosis renal del adulto
 - Enfermedad quística medular del adulto
 - Enfermedad de von Hippel-Lindau
 - Esclerosis tuberosa
 - Autosómicas recesivas
 - Poliquistosis renal infantil
 - Nefronoptosis juvenil
 - Otros síndromes poco frecuentes
 - Ligada al cromosoma X
 - Síndrome orofaciodigital de tipo I
- ◆ No hereditarias
 - Riñón «en esponja»
 - Displasias quísticas
 - Quistes simples
 - Adquiridas en la IRC en tratamiento con diálisis

unión corticomedular, están recubiertos por un epitelio cuboidal y, si se realiza microdissección, se observa que provienen de los tubos contorneados distales, el asa de Henle y los tubos colectores; en cuanto a la MBT, se ve engrosada y carece de algunos de sus componentes normales.

Enfermedad quística medular autosómica dominante. Desde el punto de vista histológico y clínico, es una nefropatía idéntica a la nefronoptosis; las únicas diferencias son la genética y la edad de aparición. La herencia es autosómica dominante, y se desarrolla insuficiencia renal en la tercera o cuarta década de la vida. Otro dato que puede resultar de utilidad para el diagnóstico entre las dos formas de enfermedad quística medular es la ausencia de patología asociada en la autosómica dominante. Todavía no se ha aclarado qué alteración cromosómica presentan estos pacientes.

Riñón «en esponja». Esta malformación no se puede llamar enfermedad, ya que la mayor parte de las veces es un hallazgo casual y no produce ningún problema de salud. Consiste en la dilatación de los tubos colectores de la médula y la papila; aunque hasta un 5 % de los casos son familiares, no se ha podido establecer con certeza si es hereditaria o cuál es su tipo de herencia. La alteración permanece silente hasta que el paciente presenta algún signo desencadenado por una litiasis secundaria o asociada; los cálculos son de calcio, bien apatita bien oxalato cálcico, y los síntomas son el cólico, la hematuria o la infección. No suelen dar otros problemas, y la evolución a FRC es realmente excepcional.

Poliquistosis renal autosómica dominante. Se trata de una enfermedad autosómica dominante que suele ser poliquística, con muchos quistes en ambos riñones pero también en otros órganos: hígado, páncreas, ovarios y membranas aracnoideas. El gen responsable en casi un 90 % de los casos es el PKD1; posteriormente, se ha encontrado en el brazo largo del cromosoma 4 un segundo gen, el PKD2, y parecería que debe existir un tercer gen, hasta ahora sólo sospechado.

Anatomía patológica. La apariencia de un riñón poliquístico es la de un riñón grande (aunque en raras ocasiones puede tener un tamaño casi normal) con la superficie llena de quistes esféricos; estos riñones pueden llegar a pesar 4 kg. Los quistes tienen un ta-

maño variable, están recubiertos de epitelio cúbico y su contenido puede ser claro, hemorrágico o infectado en ocasiones. Se observa fibrosis intersticial con infiltración inflamatoria e hiperplasia del epitelio tubular, que no raramente presenta hiperplasia polipoidea y adenomas microscópicos; no obstante, es poco frecuente que se produzcan carcinomas renales. También se observa esclerosis de las arteriolas preglomerulares, interlobares y aferentes, que puede ser la causa o la consecuencia de la HTA con elevación del sistema renina, muy frecuente en estos pacientes.

Clínica renal. La tendencia a la insuficiencia renal suele ser la regla en todos los pacientes, pero el momento en que esto comienza a suceder y la velocidad en que se produce varían mucho de paciente a paciente, incluso en las mismas familias. Los datos que indican un peor pronóstico son: ser varón, haber tenido hematuria antes de los 30 años e HTA antes de los 35. Desde el punto de vista renal, se pueden encontrar los siguientes datos:

- Dolor renal o lumbar. Suele estar producido por hemorragias intraquísticas, litiasis o infección; en ocasiones no se encuentra ninguna causa desencadenante del dolor.
- Hematuria. Es el síntoma más frecuente, puede estar producida por litiasis o por hemorragia intraquística comunicada con la vía. En general es autolimitada y, si se prolonga demasiado tiempo, se debe estudiar una causa, ya sea litiasis o tumor.
- Infección. Como toda infección urinaria, suele seguir una ruta ascendente, y los gérmenes que la causan son los habituales; puede tener mayor gravedad, ya que puede llegar a los quistes o incluso al tejido perirrenal. Necesita un tratamiento intenso y presenta una gravedad mayor de la habitual.
- HTA. Aparece en casi el 75 % de estos pacientes; es un dato muy importante por su influencia en la evolución a insuficiencia renal y por añadir comorbilidad. Suele estar asociada o causada por una activación del sistema renina-angiotensina.
- Litiasis renal. Se presenta con mayor frecuencia que en una población semejante en edad y condicionantes geográficos y económicos; suelen ser de oxalato cálcico o ácido úrico. No son fáciles de diagnosticar.
- Fracaso renal crónico. Esta complicación es muy frecuente, pero menos de lo que habitualmente

se piensa. Sólo algo más del 50 % de los pacientes diagnosticados de poliquistosis renal llegan al FRC entre los 50 y 75 años; como ya se dijo, la HTA es un factor precipitante de esta condición.

Clínica extrarrenal:

- Poliquistosis hepática. Es la complicación extrarrenal más frecuente. Consiste en la presencia de múltiples quistes hepáticos que producen hepatomegalia. Suele ser asintomática y no alterar la función hepática ni producir hipertensión portal ni esplenomegalia o hiperesplenismo; no obstante, en ocasiones puede ocasionar problemas que van desde un efecto masa en el abdomen, hasta ascitis por hipertensión portal, o dificultad respiratoria por elevación del diafragma.
- Aneurismas y alteraciones vasculares. La localización más frecuente de los aneurismas es intracraneal, pero también se pueden hallar en las arterias coronarias y la aorta; también se producen otro tipo de alteraciones vasculares, como el prolapso de las válvulas mitral y tricúspide.
- Otras localizaciones quísticas. Se pueden encontrar quistes en páncreas, ovarios, bazo y testículos; estas localizaciones suelen ser asintomáticas y libres de problemas.

Tratamiento. Salvo un buen control de la tensión arterial, no se puede dar ningún consejo terapéutico que vaya a ser útil con toda seguridad; en esta enfermedad se pone incluso en duda la utilidad de la restricción proteica como medida preventiva de la hiperfiltración. Si los pacientes llegan al FRC, la diálisis y el trasplante son buenas modalidades terapéuticas.

Enfermedad poliquística autosómica recesiva o poliquistosis infantil. Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, que comienza intraútero y suele provocar la muerte en el período perinatal, no tanto por la enfermedad renal sino por las malformaciones asociadas. Su alteración genética se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21-12).

Anatomía patológica. A nivel renal, los riñones son muy grandes, con un tamaño diez veces mayor de lo habitual, y presentan quistes de forma fusiforme, que son los tubos colectores dilatados; si el niño vive unos meses, los quistes se vuelven esféricos. En

cuanto a las alteraciones que aparecen en el hígado, su descripción corresponde a Caroli y por ello esta patología se suele llamar también *enfermedad de Caroli*; el hígado tiene dilatada la vía intrahepática, con dilatación de los conductos biliares y tractos fibrosos de unos espacios portales a otros.

Clínica. Lo más frecuente es que el niño al nacer presente riñones aumentados de tamaño, conjuntamente con hipoplasia pulmonar, deformidades de la columna, de las piernas y de la cara. Si sobreviven, desarrollan insuficiencia renal e hipertensión portal, siendo excepcional que lleguen a la adolescencia.

Tratamiento. Aunque su pronóstico es muy grave y lleno de complicaciones, algunos autores se plantean una actitud terapéutica muy activa, comenzando con medidas de soporte respiratorio inicial, nefrectomía bilateral y posterior trasplante, bien renal o hepatorenal si el hígado está muy comprometido.

Otras quistosis. *Esclerosis tuberosa.* Es una enfermedad compleja que algunos autores prefieren denominar *complejo de esclerosis tuberosa*. Es de transmisión autosómica dominante y cursa con hamartomas localizados en distintos órganos: a) en el riñón, como angiomiolipomas múltiples, carcinoma y quistes con angiomiolipomas; b) en el sistema nervioso, como esclerosis tuberosa, hamartoma retiniano o astrocitoma de células gigantes; c) lesiones dérmicas, como angiofibromas faciales, y d) en otras vísceras, siendo típicos el rabdomioma cardíaco y la linfangioleiomiomatosis pulmonar. Su sintomatología es muy variada y depende del tipo de lesión y su localización. Desde el punto de vista renal, la sintomatología depende de la hemorragia, cursando bien con hematuria bien con hematomas retroperitoneales, o es secundaria a un efecto masa, con hipertensión, dolor y rara vez insuficiencia renal. Lo más frecuente es que la sintomatología provenga de las lesiones dérmicas, muy llamativas, o de las neurológicas (convulsiones y/o retraso mental).

Enfermedad de von Hippel-Lindau. En esta enfermedad coexisten diversos tumores: carcinomas de células claras con lesiones quísticas, junto con hemangioblastomas en el sistema nervioso y/o feocromocitoma. Es una enfermedad familiar que se transmite de forma autosómica dominante (tabla 25-10).

Riñón multiquístico o displasias quísticas. El término *displasia* comprende muchas alteraciones congénitas,

Hidden page

PARTE V

TRATAMIENTOS SUSTITUTIVOS
DE LA FUNCIÓN RENAL

Hidden page

Hidden page

cer una contraindicación válida. En otros tiempos (y aún actualmente en el mundo económicamente menos desarrollado que el occidental) se pudieron o pueden argumentar razones económicas; por ejemplo, si parte de la población muere de hambre, lepra o diarrea, no se pueden utilizar tantos recursos económicos para un sólo tipo de pacientes, por otro lado numéricamente pequeño en comparación con los que sufren SIDA o tuberculosis. Sin embargo, este razonamiento no es válido en países como el nuestro. La única contraindicación válida es que la prolongación de la vida no debe tener como objeto una vida llena de dolor o meramente vegetal; en este sentido, no parece lógico tratar con HD los FRC de pacientes con carcinomatosis que padecen gran dolor físico, ni tampoco prolongar la vida de un demente profundo, totalmente desconectado en vida vegetativa.

En cuanto a las indicaciones, ya hemos dicho que la principal indicación de la diálisis es la presencia de «uremia» aguda o crónica; el problema es decidir cuándo estaría indicado comenzar el tratamiento, es decir, cuál sería el momento de iniciar la depuración sanguínea, extracorpórea o peritoneal. No existe un único parámetro que nos indique este momento; en general, se puede aceptar que los pacientes deben comenzar el tratamiento antes de que el aclaramiento de creatinina sea inferior a 5 ml/min ya que, de lo contrario, habrán desarrollado complicaciones difíciles de remontar, como polineuritis, desnutrición o serositis urémica. Por otro lado, casi ninguno de estos pacientes necesita comenzar el tratamiento antes de alcanzar un aclaramiento inferior a 10 ml/min, aunque algunos de ellos, como los diabéticos, deberían iniciar precozmente el tratamiento. Naturalmente, pueden existir circunstancias personales que influyen en esta decisión, como por ejemplo pacientes con mala dinámica miocárdica, que desarrollan edema agudo de pulmón en cuanto tienen un mínimo sobrepeso, personas con acidosis o hiperpotasemias incontrolables, etc. No obstante, en general la indicación del momento adecuado no se debe establecer sobre la base de unas cifras, sino sobre el conocimiento global, clínico y analítico del paciente.

HEMODIÁLISIS

La HD o diálisis extracorpórea consiste en establecer un circuito extracorpóreo de sangre, desde el paciente a un dispositivo depurador o *dializador*. A

éste llega por un extremo la sangre y por el otro el LD en contracorriente, de tal forma que ambas soluciones interaccionan y se intercambian, mediante difusión y convección, los solutos y el solvente. El dializador y el LD están servidos, fabricados o mantenidos por un monitor o *riñón artificial*, que hace que las características fisicoquímicas del LD, el dializador y el circuito sanguíneo extracorpóreo mantengan siempre unas condiciones preestablecidas en cuanto a temperatura, presiones, composición, flujos, etc. Por tanto, en la HD debemos considerar los siguientes aspectos técnicos:

Aspectos técnicos

DIALIZADORES

El dializador es el lugar donde se ponen en contacto sangre y LD, separados por la membrana. A lo largo de los años han aparecido distintos tipos de dializadores pero, en la actualidad, prácticamente sólo se utiliza el de tipo *capilar*. Este tipo de dializador está constituido por un cilindro que contiene un mazo de unos 1.000 capilares, que ofrecen en su conjunto una gran superficie (entre 1 y 2 m²), con muy poco volumen de cebado o sangre secuestrada (menos de 100 ml). La sangre entra en la luz de los capilares por un extremo del cilindro y sale por el otro. El LD sigue el sentido contrario, discurrendo a contracorriente de la sangre; entra en el cilindro por el extremo por el cual sale la sangre, pero discurre por fuera de los capilares, bañándolos de tal forma que el gradiente de concentración de los solutos (p. ej., urea o creatinina) siempre sea el mayor posible entre la sangre y el LD.

MEMBRANA SEMIPERMEABLE (tabla 26-2)

Para fabricar *membranas semipermeables* (o simplemente *membranas*), se usaron inicialmente derivados de la celulosa, procedentes del algodón, que se suelen llamar *cuprofano*. Esta membrana tiene bastantes ventajas: es barata, bastante resistente, permite distintos tipos de esterilización y, en los países donde se reutilizan los dializadores, su repro-

Tabla 26-2 Tipos de membranas de hemodiálisis

- ◆ De celulosa o cuprofano
- ◆ De celulosa modificada
- ◆ Sintéticas

cesamiento es bastante fácil y seguro. No obstante, tiene tres inconvenientes importantes: *a)* su coeficiente de difusión es bajo, por lo que no depura bien moléculas con un peso molecular superior a 500 D; *b)* no es muy permeable al agua, por lo que la convección es más difícil de lo deseable, y *c)* es poco biocompatible. Por estas razones, se investigaron distintas membranas que tuvieran las propiedades ausentes en el cuprofano, y así se desarrollaron:

1. *Membranas sintéticas.* Se obtienen mediante la química de los polímeros, con lo cual se consiguen membranas muy porosas, asimétricas en su interior, que tienen una matriz esponjosa y dos membranas, una externa y otra interna. Son porosas, pero es la de la cara externa, es decir, la que contacta con el LD, la que tiene una mayor porosidad. Las más utilizadas son el poliácridonitrilo, la polisulfona, la poliamida y el polimetilmetacrilato.
2. *Celulosas modificadas.* Se sustituyen las funciones alcohólicas de la celulosa por acetato o por dietilaminoetanol u otros radicales.

Las membranas sintéticas han obtenido mayor capacidad de difusión, mayor permeabilidad al agua y mejor biocompatibilidad.

MONITORES

Con este término se designan los aparatos o máquinas que se utilizan para realizar la hemodiálisis; sus objetivos se podrían resumir de la siguiente manera: *a)* deben tener una bomba que impulse la sangre desde el paciente al dializador; *b)* deben medir el flujo y la presión de la sangre en el circuito externo; *c)* deben producir el LD partiendo del agua de la red urbana tratada y de un concentrado de sales; *d)* deben enviar el LD en la cantidad requerida al dializador; *e)* deben mantener la temperatura y la presión del LD, y *f)* deben tener alarmas y mecanismos de seguridad, que interrumpan la diálisis si algunos de estos circuitos no están en las condiciones adecuadas. En los monitores modernos se consiguen, además, otras funciones muy importantes, que se podrían resumir de la siguiente manera: *a)* regulan automáticamente la ultrafiltración adecuada para extraer del paciente la cantidad de líquido o peso corporal deseado; *b)* nos informan de la eficacia dialítica del tratamiento, expresando la cantidad de urea extraída, y *c)* los monitores que se están diseñando actualmente dispondrán de meca-

nismos de autocontrol o *biofeedback*, de manera que modificarán por sí solos los parámetros de ultrafiltración o reinfusión de líquidos para mantener el volumen sanguíneo y la tensión arterial previamente programados.

LÍQUIDO DE DIÁLISIS

En primer lugar, se debe considerar el agua que se utiliza para producir el LD. El agua urbana tiene un gran número de contaminantes, tanto físicos como químicos o biológicos; por lo tanto, debe ser cuidadosamente tratada. Existen distintos procedimientos pero, en general, se puede decir que la mayor parte de los tratamientos de agua para las unidades de hemodiálisis disponen de los siguientes dispositivos: *a)* un filtro previo de materia grosera, que retira algas o material orgánico; *b)* un filtro de carbón activo, que elimina una serie de productos tóxicos, entre ellos las cloraminas; *c)* un descalcificador para «ablandar» el agua de sales cálcicas, y *d)* un sistema de ósmosis inversa, que elimina la totalidad de los elementos que no habían sido eliminados con los sistemas previos. Después del sistema de tratamiento del agua, al entrar el agua en el monitor, los nuevos sistemas disponen de un filtro de poro pequeño que impide la entrada de bacterias o virus en el sistema del monitor. Los elementos más tóxicos que lleva el agua de las ciudades son calcio, aluminio, cloraminas y nitritos.

La composición final del LD se consigue mezclando en proporciones adecuadas esta agua tratada con un concentrado de sales, de tal forma que el LD sea una solución hidroelectrolítica muy semejante a la de la sangre normal. En la actualidad, la composición más comúnmente admitida es la siguiente:

1. *Sodio.* Contiene una concentración igual a la de la sangre normal, unos 138 mmol/l.
2. *Potasio.* Se utiliza o bien una concentración menor de lo normal (1,5 mmol/l) para extraer la mayor cantidad posible de este ion, que siempre está alto en el paciente urémico, o bien una concentración casi normal (3,0 mmol/l), en aquellos pacientes que están digitalizados o que tienen tendencia a sufrir crisis de fibrilación auricular o extrasistolias importantes.
3. *Bicarbonato.* Este anión plantea varios problemas técnicos. El primero es que en sus soluciones precipitan las sales de calcio y de magnesio, por lo que el concentrado de sales que sirve para mez-

clarse con el agua y proporcionar la concentración final del LD tiene que estar dividida en dos soluciones, una que contiene el bicarbonato y otra que contiene el resto de las sales, lo cual hace técnicamente algo más complicado el sistema de mezcla. La otra dificultad planteada por este elemento es la facilidad con la que crecen bacterias en sus soluciones; por esta razón, se suele tener en polvo y sólo en el mismo momento de prepararse el LD se lleva a cabo la disolución del bicarbonato y su mezcla con el resto de las sales.

4. *Calcio*. La concentración de este elemento es muy importante y no existe un acuerdo total sobre cuál es su concentración ideal. Está claro que, aunque en sangre su concentración es de unos 10 mg/dl, la cantidad de este calcio en forma iónica no unida a proteínas (y por tanto dializable) es inferior, concretamente de unos 5 o 6 mg/dl; así pues, dependiendo de cuál sea nuestra intención, simplemente mantener unos niveles sanguíneos normales o bien intentar hacer un balance ligeramente positivo, su concentración debería ser de 5,6 o 6,5 mg/dl.
5. *Glucosa*. En la actualidad, prácticamente todo el mundo está de acuerdo en usar una concentración de unos 100 mg/dl, incluso en el tratamiento de pacientes diabéticos.

Un punto también algo controvertido es la temperatura del LD. La mayoría de los especialistas utilizan la temperatura normal (unos 37,5° C), pero una ligera hipotermia favorece la vasoconstricción del paciente y mantiene mejor la tensión arterial de aquellos que son proclives a la hipotensión intradiálisis.

ANTICOAGULACIÓN

Todos los circuitos extracorpóreos, incluidos los más biocompatibles, tienden a estimular y producir la coagulación de la sangre en su interior, por lo que la realización de la HD requiere el uso de anticoagulantes. Prácticamente, el anticoagulante utilizado en la casi totalidad de las unidades de HD es la heparina, bien sódica (HS), bien heparina de bajo peso molecular (HBPM). La heparinización con HS se puede realizar con un sistema de infusión continua o con bolos: la infusión continua utiliza una primera dosis de 2.000 unidades, unos minutos después se comienza a un ritmo de 1.000 u/h, y se termina 30 o 60 min antes de finalizar la sesión; la HS en bolos

consiste en una primera dosis de 4.000 u seguido de 1.000 u/h. La HBPM es una heparina químicamente degradada, que ofrece algunas ventajas, las más importantes de las cuales serían: menor riesgo de hemorragia, menor tendencia al aumento del colesterol y los triglicéridos, y generalmente se utiliza una única dosis de 10.000 o 15.000 u. Naturalmente, la dosis de heparina debe variar según diversos factores de cada paciente, es decir, el peso, el hematocrito y la tendencia a coagular. Para ajustar la dosis de heparina se puede utilizar la determinación de distintos tests de coagulación, o bien vigilar la coagulación del sistema, viendo directamente el aspecto del dializador al final de la sesión, la tendencia a coagular o sangrar al retirar las agujas, etc., ajustando así la dosis en sesiones sucesivas.

ACCESO VASCULAR

La primera HD se realizó en 1945. Ya entonces se intentó el tratamiento del FRC mediante HD, pero todos las pruebas fracasaron por agotarse todos los vasos susceptibles de proporcionar un flujo sanguíneo adecuado para realizar la depuración extracorpórea. Deberían pasar 15 años hasta que, en 1960, Scribner diseñó un *shunt* externo que unía la arteria radial con la vena cefálica en la muñeca; cuando este puente estaba montado, permitía la circulación de la sangre y evitaba la coagulación del *shunt*; cuando se desconectaba, permitía la conexión del lado arterial a la línea de alimentación del dializador y la de la parte venosa a la línea que devolvía la sangre desde el dializador. De esta forma, se conseguían flujos sanguíneos adecuados y no se destruía un vaso cada vez que se realizaba una sesión de HD. Por primera vez en la historia, se consiguió que una persona viviera gracias a un órgano artificial, en este caso un *riñón artificial*, aunque se le hubiera practicado una nefrectomía bilateral. Este sistema, no obstante, era muy imperfecto, ya que el *shunt* se coagulaba con frecuencia, dando lugar a embolias pulmonares graves, o se infectaba, causando la muerte por sepsis. Algo más tarde, en 1963, Cimino y Brescia describieron el «huevo de Colón», es decir, la fístula arteriovenosa (FAV) interna, consistente en la unión laterolateral de la arteria radial y la vena más próxima, generalmente la cefálica, de manera que la vena se arterializaba y proporcionaba suficiente flujo sanguíneo, pero seguía permitiendo repetidas punciones. Éste es el método ideal y todavía no ha sido mejorado pero, en algunos pacientes, es imposible

realizar una FAV interna y hay que buscar medios alternativos, que básicamente son dos: una prótesis de politetrafluoroetileno (PTFE) o un catéter permanente. La prótesis de PTFE se coloca como un puente subcutáneo entre una arteria y una vena, generalmente entre la arteria humeral y la vena basilica, la cefálica o la axilar; tanto la prótesis como la FAV tienen riesgo de complicaciones, principalmente infecciones, formación de aneurismas y estenosis, pero en el PTFE la frecuencia de estas complicaciones es mayor. Los catéteres se usaron inicialmente de forma temporal, sólo para estar colocados un breve período de tiempo y salvar una situación transitoria, bien porque el paciente padecía FRA, del cual se recuperaba, bien porque se le practicaba una FAV. En la actualidad, no obstante, hay una serie de pacientes en los cuales es imposible conseguir un abordaje adecuado y hay que recurrir a estos catéteres de forma permanente. En general, se ponen en la yugular interna o en la subclavia, son catéteres de dos luces, una para tomar y otra para devolver la sangre y tienen una especie de almohadilla que se coloca debajo de la piel y fija el catéter. Este sistema provoca todavía más complicaciones que los anteriores y se debe considerar como una última posibilidad.

Pautas y dosis de hemodiálisis

El riñón normal funciona todos los segundos de todos los días del año, pero de momento esto no es posible con el «riñón artificial». ¿Cuál debe ser entonces la pauta de HD? Esta pregunta sigue sin ser contestada de manera completamente satisfactoria, al menos desde el punto de vista estrictamente científico. De manera empírica, se ha llegado a una conclusión: no se deben realizar menos de tres sesiones de HD a la semana, ya que unos intervalos mayores entre sesión y sesión producen una acumulación excesiva de agua y sal, con hipertensión arterial (HTA) secundaria y frecuentes crisis de insuficiencia cardíaca. Por otro lado, desde el punto de vista organizativo y laboral, ni al paciente ni a las unidades de HD les conviene dializar los domingos, por lo que los pacientes acostumbra a recibir tratamiento los lunes, miércoles y viernes o los martes, jueves y sábados. No obstante, en la actualidad hay un movimiento a favor de aumentar la frecuencia de las sesiones, llegando a hacerla casi diaria.

La siguiente pregunta que también sigue sin ser contestada adecuadamente es: ¿cuál es la dosis idó-

nea de HD? En la actualidad, cuando prescribimos una medicación cualquiera, calculamos cuántos g o mg/kg del paciente le corresponden cada cierto intervalo de tiempo, es decir, cada 8, 12 o 24 h. ¿Cuál sería el razonamiento equivalente en HD? En la actualidad, el concepto que más se acerca a estas pautas sería el llamado *modelo cinético de la urea*. Esta teoría se basa en considerar que el organismo es como una máquina que produce nitrógeno ureico o urea, que se distribuye en el agua total del organismo, es decir, en la suma de los espacios extra e intracelulares; normalmente, este nitrógeno es eliminado por el riñón mediante filtrado glomerular. En los pacientes urémicos en tratamiento con diálisis, la urea es eliminada mediante el aclaramiento del dializador. Por tanto, una sesión de diálisis debería depurar, aclarar o eliminar toda la urea acumulada en el agua corporal; esto puede expresarse mediante una fórmula:

$$(K \times t = V) \text{ o } [(K \times t) / V = 1,0]$$

donde K = aclaramiento/min del dializador.

t = duración de la HD (min).

V = volumen total de agua del organismo.

Después de hacer muchos cálculos, se llegó a demostrar que esta fórmula era igual al logaritmo natural del cociente de la concentración de la urea sanguínea al inicio de la sesión dividido por la concentración de la urea al final de la sesión:

$$\ln (C_1/C_2) = 1$$

donde C_1 es la concentración inicial y C_2 la concentración final. También se simplificó más este concepto viendo que un $K \times t/V = 1,0$ era muy semejante a la reducción del 70 % de la concentración de la urea en una sesión de HD.

Lugares de realización de HD: hospitales, centros satélite, domicilio

Como es normal, las HD empezaron a realizarse en los hospitales, pero rápidamente se hicieron evidentes varios problemas. Por un lado, los hospitales se vieron desbordados, tanto en espacio como en material o personal; por otro lado, al principio había pocos centros o unidades de HD y los pacientes tenían que viajar muchos kilómetros (incluyendo viajes en avión) para llegar tres veces por semana a

su hospital. Finalmente, en algunos países no hay Seguridad Social y el tratamiento era inasequible a la economía de muchos pacientes, que morían por falta de recursos económicos. Todo esto llevó a buscar sitios alternativos donde realizar la HD. El primero de todos fue el propio domicilio del paciente, que, además, ofrecía otras ventajas, fundamentalmente libertad de horario y evitar infecciones hospitalarias, como las hepatitis; no obstante, esta modalidad ya casi ha desaparecido, por un lado por crear al paciente problemas de dependencia psíquica y material de la familia y, por otro lado, porque en todos los países occidentales los gastos de la diálisis son sufragados por la nación, el número de unidades de HD ha aumentado mucho, el problema del desplazamiento casi ha desaparecido y las infecciones hospitalarias se han controlado en gran medida. La otra modalidad existente es la llamada *de centros satélite*; no son hospitales sino unidades de HD que cuentan con médico, enfermeras y la dependencia científica de un hospital. Estos sitios son más baratos, no provocan casi infecciones hospitalarias y están próximos a los domicilios; es una modalidad que continúa creciendo.

Complicaciones intradiálisis (tabla 26-3)

Durante la realización de la sesión de HD pueden ocurrir una serie de complicaciones que resumimos de la siguiente manera:

Hipotensión. La causa más frecuente de la hipotensión es la disminución excesiva del volumen sanguíneo. Durante la HD, se debe extraer al paciente el exceso de agua y sal que se ha acumulado durante el período interdialítico, que normalmente oscila entre 500 y 1.500 g pero que, en ocasiones, según la tipología y hábitos del paciente, es muy

superior, llegando a 5 kg o más. La extracción de este volumen de líquido se consigue mediante convección, haciendo que el monitor de HD cree una presión transmembrana que obligue a la ultrafiltración del agua de la sangre; no obstante, recordemos que el agua retenida (1 o 5 kg) no está sólo en el espacio intravascular, sino en toda el agua corporal por lo que, para extraerla, debe primero salir al dializador desde la sangre pero, posteriormente, el agua del intersticio e intracelular debe pasar al lecho vascular y de ahí salir al dializador; si estos desplazamientos desde fuera del espacio intravascular al lecho vascular se retrasan o no progresan con suficiente celeridad, se produce hipovolemia e hipotensión, ya que se ha extraído más volumen sanguíneo del que ha entrado. También se puede producir hipotensión si no se realiza un ajuste adecuado de la vasoconstricción vascular; esto puede ocurrir si el paciente está tomando medicamentos antihipertensivos o vasodilatadores, o bien si tiene afectado el sistema nervioso vegetativo, como ocurre a veces en los diabéticos.

Náuseas y vómitos. Son bastante frecuentes, generalmente a consecuencia de la hipotensión.

Calambres. En ocasiones son muy intensos, y siempre resultan muy molestos y dolorosos; se producen por hipovolemia, hiposodemia y, en ocasiones, sin causa conocida.

Cefaleas. Pueden aparecer durante la diálisis, generalmente por HTA, y más frecuentemente al final o una vez terminada la sesión. Forman parte del cuadro conocido como *síndrome de desequilibrio*, que se supone consecuencia de la desigual depuración del líquido cefalorraquídeo y de la sangre; ello produce un desequilibrio hidroelectrolítico y osmótico entre ambos compartimientos y un ligero edema cerebral.

Arritmias. Durante la HD las condiciones hemodinámicas del paciente cambian de forma muy rápida; asimismo, el entorno electrolítico del miocardio pasa de la hiper a la hipopotasemia, y a veces también de la hipo a la hipercalcemia. Todo esto hace que, en personas con miocardioclasclerosis, es decir, con mala perfusión coronaria, se desencadenen problemas del ritmo cardíaco; lo más frecuente son las extrasístoles y, no raramente, la fibrilación auricular o crisis de *fibrilación flutter*.

Tabla 26-3 Complicaciones intradiálisis

◆ Frecuentes
Hipotensión
Náuseas y vómitos
Calambres
Cefaleas
Arritmias
◆ Raras
Hemólisis
Embolia gaseosa
Hemorragia

Hidden page

Hidden page

dos propiedades muy importantes: a) es muy permeable al agua y a las moléculas de peso elevado, por lo que permite a su través un flujo elevado de solvente y solutos; de ahí la expresión *membrana de alto flujo*, y b) son menos bioincompatibles o más biocompatibles, lo cual significa que estimulan menos los mecanismos de inflamación. Así pues, la HD con membrana de alto flujo realiza una diálisis más eficaz desde el punto de vista depurativo y más fisiológica, ya que no produce bioincompatibilidad o la produce en menor grado. Además, las HD de alto flujo permiten utilizar la convección en las distintas modalidades que se describen a continuación.

HEMOFILTRACIÓN

Esta técnica, en cierto modo abandonada en la actualidad, continúa siendo la base de todos los actuales avances en HD. Utiliza un dializador de membrana de alto flujo y no emplea LD; al no utilizar LD, no hay difusión y la depuración sanguínea se realiza sólo por convección. A lo largo de la sesión se ultrafiltran unos 20 o 25 l de agua corporal, con sus correspondientes solutos o «toxinas», y simultáneamente se repone una solución salina muy semejante a la composición del líquido extracelular. La reposición se debe hacer de forma coincidente con la extracción, para que no se produzcan desequilibrios, ni por defecto (lo cual produciría hipovolemia con hipotensión) ni por exceso (lo cual causaría hipervolemia, hipertensión e insuficiencia ventricular izquierda). La cantidad total de líquido reinfundido es la misma que la ultrafiltrada menos el volumen ganado entre las sesiones de diálisis (es decir, 20 o 25 l menos 1 o 3 l). Esta técnica tenía varias ventajas, ya que depuraba mejor las moléculas de peso elevado y se toleraba bien hemodinámicamente, pero tenía inconvenientes: técnicamente era muy compleja, depuraba insuficientemente las moléculas pequeñas y necesitaba mucho líquido de reinfusión.

HEMODIAFILTRACIÓN (HDF)

Esta técnica utiliza simultáneamente la difusión (o diálisis) y la convección (o ultrafiltración). Así, teóricamente disfrutaría de las ventajas de ambas técnicas, HD clásica y hemofiltración. También utiliza membranas sintéticas de alto flujo, que permiten una ultrafiltración elevada, una difusión y convección alta de las moléculas de peso elevado, y una alta biocompatibilidad. Utiliza LD, por lo que hay difusión o HD pero, al mismo tiempo, realiza una ul-

trafiltración o convección de unos 8 o 10 l; de esta forma, realiza difusión y convección en la misma sesión de depuración. En los últimos años se han desarrollado varias técnicas de HDF, todas ellas eficaces; cada una de ellas presenta un aspecto interesante, pero éste no es el libro para describirlas. Sólo recordaremos aquí el nombre de las más utilizadas que, por orden cronológico, serían: a) biofiltración sin acetato; b) técnica «de las dos cámaras», con o sin adsorción por carbón, y c) HDF *on-line*.

TÉCNICAS CONTINUAS

Estas técnicas se utilizan para tratar los FRA graves con necesidad de hiperalimentación. Existen distintas variantes, la idea básica de las cuales es conectar un hemodializador, o dializador de alta permeabilidad o alto flujo, a un catéter arterial, colocado generalmente en las arterias femoral o ilíaca. La sangre llegaba al catéter sin necesidad de bomba, simplemente impulsada por la tensión arterial, y se devolvía por un catéter colocado en una vena central, generalmente la cava inferior. Como la presión en la cava es menor que en la arteria femoral, la sangre fluía naturalmente, a un ritmo bajo, inferior a 150 ml/min, pero durante las 24 h del día y durante varios días; en 24 h habían pasado unos 150 o 200 l de sangre. Esta sangre se podía depurar de dos maneras: a) usando sólo convección y consiguiendo una ultrafiltración de unos 500-1.000 ml/h y, por tanto, unos 10-20 l/día, y b) mediante HDF, al añadir al sistema un goteo rápido y continuo de un LD que habitualmente es el líquido que se usa para diálisis peritoneal. Así pues, las técnicas de depuración continua son: HF continua arteriovenosa; HDF continua arteriovenosa, y las mismas técnicas con la variante llamada venovenosa, ya que en ellas la toma y el retorno usan catéteres localizados en venas y se añade una bomba de sangre que impulsa la sangre desde el cuerpo al hemodializador.

Resultados

Es difícil saber con certeza cuáles son los resultados de la HD en pacientes con FRC. Por un lado, los grandes registros nacionales o supranacionales nos dan unas cifras dispares y difíciles de homologar, según las cuales la mortalidad en Estados Unidos es, aproximadamente, de un 20 % anual, en Japón de un 7 % y en Europa de cerca del 10 %. ¿Por qué estas diferencias? Por un lado, quizás los datos no están recogidos de la misma manera en los distintos

Hidden page

1. Al final del período de intercambio, el equilibrio entre la concentración de urea del LD que sale y el de la sangre es 0,9.
2. La cantidad de litros que se depuran en 24 h se puede calcular así: 8 l (4 intercambios de 2 l) + 1,5 l de ultrafiltrado = 9,5 l.
3. Dichos 9,5 l, multiplicados por 0,9, dan una depuración de 8,55 l.
4. Si a su vez multiplicamos por 7 días, obtenemos unos 60 l de sangre depurados a la semana.

En cualquier caso, el aclaramiento medido o calculado por un sistema u otro es casi la mitad que el proporcionado por la HD y, a pesar de ello, los pacientes se encuentran bastante bien. Dos teorías intentan explicar esta aparente contradicción: *a)* el peritoneo dializa mejor las moléculas medianas, que serían más tóxicas que la urea, y *b)* la DP mantiene niveles de toxinas constantes, sin subidas ni bajadas; en cambio, en la HD, tres veces por semana hay un pico y un descenso de toxinas, siendo esta dinámica la responsable, en parte, de la toxicidad «urémica».

Complicaciones (tabla 26-7)

La complicación más importante de la DPCA es la *peritonitis*, producida prácticamente siempre por una contaminación en las manipulaciones aunque, otras veces es secundaria a infecciones del lugar de entrada del catéter. En general se resuelven bien y en muchas ocasiones el paciente no necesita ingresar. Su principal problema es la progresiva pérdida de permeabilidad y superficie dializante del peritoneo. Otras complicaciones de este método son:

Metabólicas. *Hiperglucemia, hipertrigliceridemia, obesidad y malnutrición.* Las tres primeras son consecuencia de las altas concentraciones de glucosa en el LD; la última se debe a la pérdida de proteínas y aminoácidos por el LD.

Anatómicas. *Hernias de la pared abdominal, derrame pleural y dolor lumbar.* Todas se deben a la presencia del LD en la cavidad abdominal.

Resultados

Igual que en la HD, es muy difícil establecer cuáles son los resultados clínicos de estas técnicas, ya que existen publicaciones con datos muy dispares.

Tabla 26-7. Complicaciones de la DPCA

- ❖ Infecciosas
Peritonitis
- ❖ Metabólicas
Hiperglucemia
Hipertrigliceridemia
Obesidad
Malnutrición
- ❖ Anatómicas
Hernia de pared
Derrame pleural
Dolor lumbar
- ❖ Comunes a las diálisis
Pericarditis. Anemia. β_2 -M
Arterioesclerosis
Sexualidad, etc.

Tabla 26-8. Problemas técnicos de HDP frente a DPCA

- ❖ HDP
Imposibilidad de abordaje vascular
Insuficiencia cardíaca muy avanzada
- ❖ DPCA
Problemas quirúrgicos abdominales
Insuficiencia respiratoria

ELECCIÓN DE MÉTODO: ¿HEMODIÁLISIS O DIÁLISIS PERITONEAL?

En primer lugar, habría que considerar si existen indicaciones o contraindicaciones para cada técnica. Se podrían considerar contraindicaciones para la HD la imposibilidad de conseguir un abordaje circulatorio adecuado y, quizás, la insuficiencia cardíaca muy avanzada. En cuanto a la DP, podrían existir las siguientes contraindicaciones: problemas quirúrgicos del abdomen, como colostomías o cirugías abdominales previas repetidas, e insuficiencia respiratoria, ya que el ascenso e inmovilización del diafragma por el LD en el abdomen dificulta la mecánica respiratoria (tabla 26-8).

Podrían existir algunas indicaciones para inclinarse por uno u otro tipo de diálisis; en nuestra opinión no son de tipo médico sino socioeconómicos, como el hecho de vivir muy alejado de un centro de diálisis, en naciones muy extensas y poco habitadas; si se admite que la DPCA simple sin cicladora es más barata que la HD, podría adoptarse como política sanitaria de un país o gobierno.

Bibliografía recomendada

Alfred HJ. Peritoneal dialysis. En: Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little, Brown Co, 1996.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

der el riñón donado, no parecería justo utilizar un donante vivo, sino un donante cadáver. Si el receptor, adecuadamente informado, acepta y desea el trasplante, quizás no se le pueda negar esta posibilidad, siempre que la probabilidad de éxito no sea casi nula. En este sentido, habría contraindicaciones absolutas, que a su vez pueden ser transitorias, y contraindicaciones relativas:

1. *Infecciones.* Una infección crónica que no tiene en principio posibilidad de curarse (p. ej., bronquiectasias graves, osteomielitis, etc.) es una contraindicación que puede pasar a relativa o temporal si se piensa que con tratamiento radical, incluso quirúrgico, se erradicaría.
2. *Enfermedades malignas.* Si el tumor maligno no ha sido extirpado en su totalidad, parece ilógico realizar un TR a una persona cuya esperanza de vida es corta. Aunque el tumor parezca totalmente eliminado existe el riesgo de reactivación por medicación inmunosupresora; en esta situación, se aconseja esperar un tiempo (según distintos autores entre 2 y 5 años) para estar seguros de la curación.
3. *Amiloidosis.* No existe un criterio claro en este caso. En las amiloidosis primarias, la afectación de otras vísceras eleva el riesgo de accidente mortal; otra contraindicación es la evolución relativamente rápida e imparable de la enfermedad.
4. *Recidiva de la enfermedad.* Este es sólo un riesgo relativo, ya que nunca se está seguro de la recidiva.
5. *Malformación urológica* con abocamiento del uréter trasplantado a una neovejiga o a la piel. También es una contraindicación relativa.
6. *Arterioesclerosis aortofemoral* que dificulte o impida la cirugía vascular.
7. *Enfermedad hepática o cardíaca concomitante.* En estas situaciones se debe considerar el doble trasplante: hepatorenal o cardiorenal.
8. *Trastornos psiquiátricos* que sugieran la imposibilidad de seguir un tratamiento inmunosupresor adecuado o empeoramiento por estrés. Es también relativo.

SELECCIÓN DEL DONANTE, VIVO O CADÁVER (tabla 27-3)

Aquí también habría que considerar, en primer lugar, las posibles contraindicaciones del donante, vivo o cadáver. Son fundamentalmente las enfer-

Tabla 27-3 Contraindicaciones del trasplante renal en los donantes

<ul style="list-style-type: none"> ◆ Tumores ◆ Infecciones víricas ◆ Infecciones sistémicas con afectación renal ◆ Incompatibilidad sanguínea ABO ◆ Prueba cruzada para anticuerpos citotóxicos positivos ◆ Edad
--

medades del donante que puedan ser transmitidas al receptor. De manera breve se podrían resumir del siguiente modo:

1. *Tumores.* Prácticamente todos, salvo los primarios intracraneales.
2. *Infecciones víricas.* El HIV es una contraindicación total; en cuanto a los virus de las hepatitis B y C, en bastantes unidades de trasplante se aceptan estos donantes para receptores con antígenos positivos para estas viriasis. Las infecciones localizadas o las sepsis tratadas se suelen considerar donantes aceptables.
3. *Enfermedades sistémicas con afectación renal.* Diabetes, lupus eritematoso sistémico (LES).
4. *Malformaciones o variantes anatómicas de los vasos o las vías urológicas.* La contraindicación en este caso depende de la experiencia del equipo quirúrgico.
5. *Edad del donante.* En algunos equipos se considera que los niños muy pequeños y los ancianos de más de 70 o 75 años no pueden usarse como donantes, los niños por razones de técnica quirúrgica y los ancianos por alteración cardiovascular y disminución del número de nefronas funcionantes.

Pueden existir también contraindicaciones relativas a la pareja donante-receptor. El trasplante debe siempre seguir las reglas de la transfusión en lo que se refiere a los grupos mayores (no al Rh). Así, un receptor O no puede recibir un riñón A; tampoco se deben hacer trasplantes cuando ha resultado positiva la prueba cruzada de citotoxicidad entre donante y receptor.

La donación del donante vivo plantea además una serie de problemas éticos difíciles de resumir. En primer lugar, las condiciones socioculturales de diferentes países pueden ser muy diversas, y lo que parece reprochable en Occidente no lo es en otra cultura

o civilización. Si nos limitamos al mundo occidental, más en concreto a España, está prohibido comerciar con los órganos; la donación debe ser altruista, y por tanto no parece probable que se plantee la donación entre individuos no consanguíneos. El problema quizás está en dónde poner el límite de la consanguinidad, y decidir si los esposos (o en la actualidad las parejas de hecho) se pueden considerar como donación altruista. Una discusión a fondo de estos temas rebasaría los objetivos de este capítulo.

Asignación de órganos

La asignación de un órgano donado por un individuo vivo no suele plantear problemas: debe ser una donación altruista entre consanguíneos o, a veces, entre miembros de una pareja. El problema en la elección del mejor donante puede plantearse cuando varios hermanos son posibles donantes. En este caso, se debe empezar por determinar el grupo sanguíneo, excluir a los incompatibles y posteriormente hacer la determinación o tipificación del sistema HLA de los posibles donantes y el receptor. Entre un receptor y sus hermanos existen las siguientes posibilidades: a) los dos haplotipos son iguales, es decir, son idénticos; b) sólo tienen un haplotipo igual, es decir, son semiidénticos, o c) ningún haplotipo es igual, es decir, son desiguales. Se debería elegir en este orden: la pareja idónea es la idéntica, después la semiidéntica y, en último lugar, la desigual. Cuando hay un donante cadáver, ¿quién debe ser el receptor de ese riñón? Teóricamente, debería haber una lista nacional y el receptor debería ser el más idéntico, pero en realidad esto no es así. Por un lado, las autonomías españolas fuerzan el trasplante dentro de la propia autonomía; por otro lado, los grandes hospitales, ubicados cerca de las grandes vías de comunicación, que tienen muchos donantes, quieren utilizar para sus pacientes los riñones extraídos en su hospital. Por otra parte, existen otros criterios menores, pero que en ocasiones son importantes: los riñones de personas ancianas deben donarse a receptores ancianos; los riñones pequeños serán para personas de menor peso; los centros con mayor experiencia pueden obtener mejores resultados; etc.

MEDICACIÓN INMUNOSUPRESORA

Gran parte de esta medicación ya ha sido descrita en el capítulo 15, sobre el tratamiento de las glo-

merulonefritis, por lo que aquí sólo nos referiremos a la terapéutica no incluida allí:

1. *Tacrolimus*. Igual que la ciclosporina, actúa inhibiendo la calcineurina, lo que interfiere con la activación y proliferación de los linfocitos T, disminuyendo la producción de citocinas, muy especialmente interleucinas e interferón- γ .
2. *Rapamicina*. Es un fármaco que está empezando a ser utilizado. Se puede considerar una medicación sinérgica con los inhibidores de la calcineurina; bloquea los receptores celulares de la IL-2 y otras interleucinas, limitando la proliferación y la respuesta de los linfocitos T.
3. *Anticuerpos*. Los *policionales* son inmunoglobulinas dirigidas contra linfocitos (ALG) o timocitos (ATG), y los *monoclonales anti-CD3* son inmunoglobulinas dirigidas específicamente contra CD3 (OKT3), que desempeñan un papel central en los *receptores de células T* (TCR). Son muy eficaces pero tienen efectos secundarios importantes, entre ellos una reacción febril que puede incluir hipotensión, edema agudo pulmonar y fracaso renal, así como un índice de infecciones víricas mayor de lo habitual.
4. *Monoclonales quiméricos anti-CD25 (basiliximab)*. Se trata de anticuerpos quiméricos humanizados que actúan bloqueando en los linfocitos T los receptores de la IL-2; de esta forma, impiden la proliferación clonal de los linfocitos T activados. Su efecto es transitorio; nos proporcionan cobertura en las primeras 6 semanas y son muy útiles para evitar o retrasar el rechazo agudo.
5. *Deoxispergualina*. Está todavía por experimentar clínicamente; es un derivado de antibióticos cuyo mecanismo de acción no está claro.

Pautas o fases de inmunosupresión (tabla 27-4). Las dosis y las combinaciones de los medicamentos inmunosupresores se pueden dividir en tres fases: inducción, mantenimiento y rechazo.

Fase de inducción. Es la utilizada los primeros días postrasplante, cuando la reacción inmunológica es más fuerte. En general, se usan 3 o 4 inmunosupresores:

1. Esteroides a dosis relativamente elevadas (unos 250-500 mg/día por vía intravenosa).
2. Un antiproliferativo, que solía ser antes la azatioprina y ahora el micofenolato mofetil.

Hidden page

unas horas después. Se considera producido por la existencia de anticuerpos citotóxicos circulantes en el receptor, los cuales reaccionan con las células endoteliales del riñón donado, las destruyen y provocan coagulación intravascular. La histología de este rechazo es de trombosis con infiltrados inflamatorios agudos.

Rechazo hiperagudo tardío. Se puede considerar como una variante del rechazo hiperagudo. Es un rechazo grave, que aparece antes de una semana. Por esta razón no puede ser producido por la respuesta a la entrada de los antígenos del riñón donado, sino a la existencia de preinmunización, ya sea por trasplantes anteriores, transfusiones o embarazos, los cuales habrían dejado una «memoria» que se activa con el trasplante. Estos dos tipos de rechazo no responden al tratamiento, por lo que habría que preverlos: el primer tipo mediante el test de *crossmatch*, y el segundo conociendo la historia de inmunizaciones previas y analizando la existencia de anticuerpos preformados frente a un panel de células.

RECHAZO AGUDO

Aparece a partir de la primera semana. En la actualidad, con la medicación inmunosupresora, especialmente los antagonistas de la calcineurina o anti-CD25, el momento de aparición está más retrasado –pudiendo ser incluso meses más tarde– y la clínica es casi asintomática, salvo por la disminución de la función renal. Por lo tanto, su diagnóstico sólo se puede intuir clínicamente. Se puede quizás realizar un tratamiento «de tanteo» y/o una biopsia renal, que tampoco es fácil de interpretar. La lesión típica es un infiltrado linfocitario, tanto del intersticio como de los tubos (tubulitis). En los rechazos más graves se puede ver una lesión vascular, de infiltración o arteritis. Muchos autores siguen utilizando los términos *rechazo agudo celular* y *rechazo agudo vascular*: el primero designa el cuadro descrito antes, y el segundo cuadro con lesiones más graves y fundamentalmente vasculares, arteritis y venulitis. El primero responde bien a los esteroides a dosis elevadas; el segundo es más difícil de controlar. Con el fin de ordenar mejor estos conceptos se puede utilizar la clasificación de Banff (tabla 27-6).

RECHAZO CRÓNICO

Clínicamente es la disminución progresiva de la función renal como consecuencia de la agresión del sistema inmunológico. Histológicamente está ca-

Tabla 27-6 Clasificación de Banff de los tipos de rechazo

❖ Normal
❖ Hiperagudo: trombos capilares y lesión endotelial
❖ Cambios mínimos: 1-4 células mononucleares en túbulos
❖ Agudo
Tipo IA: Infiltración intersticial. Tubulitis moderada > 4 células
Tipo IB: Infiltración intersticial. Tubulitis grave > 10 células
Tipo IIA: Infiltración intersticial. Arteritis moderada-mínima
Tipo IIB: Arteritis grave > 25 % de la luz
Tipo III: Arteritis transmural, necrosis fibrinoide
❖ Crónico
I Mínimo: Mínima isquemia glomerular y tubulointersticial
II Moderado: Moderada isquemia glomerular y tubulointersticial
III Grave: Grave isquemia glomerular y tubulointersticial

racterizado por las lesiones vasculares, con proliferación de la íntima y de la media, que llegan a ocluir la luz. De forma simultánea, y seguramente como consecuencia de la isquemia, se produce esclerosis glomerular y fibrosis intersticial; los actuales tratamientos inmunosupresores (igual que ocurre con el rechazo agudo) han cambiado la clínica y la histología del rechazo crónico, y en la actualidad casi todos los autores prefieren llamarlo *nefropatía crónica del trasplante*. El tratamiento de esta situación crónica es muy poco efectivo; quizás lo mejor sería prevenir su aparición mejorando la histocompatibilidad de los trasplantes.

Complicaciones quirúrgicas (tabla 27-7)

Estas complicaciones se pueden agrupar en urológicas, vasculares y perirrenales.

Complicaciones urológicas. Las más frecuentes son las fistulas o pérdida de la orina por algún punto de la vía. Lo más habitual es que provengan de la incisión en la vejiga; también pueden ser consecuencia de la sutura uréter-vejiga y por necrosis del uréter por compromiso de la vascularización del uréter donado. Una complicación no infrecuente es la estenosis de la anastomosis uréter-vejiga, con dilatación de la vía; mucho más excepcional es la litiasis, que aparece bien porque el donante tenía el

Tabla 27-7 Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal

- ◆ Urológicas
 - Fístulas urinarias
 - Estenosis de la vía
 - Litiasis
- ◆ Vasculares
 - Trombosis arterial y venosa
 - Estenosis arterial
- ◆ Perivascular
 - Linfocele
 - Estallido renal
 - Infecciones

cálculo bien debido a hiperparatiroidismo e hiper calciuria. También puede producirse infección urinaria, complicación nada infrecuente.

Complicaciones vasculares. La más temida es la trombosis arterial. Tan grave como ésta, pero más infrecuente, es la trombosis de la vena renal. No es rara la estenosis de la arteria, como consecuencia de la estenosis de algunas de las suturas arteriales, o a causa de la aterosclerosis en el receptor o en el donante.

Complicaciones perirrenales. En este apartado agrupamos los siguientes problemas: a) linfocele o almacenamiento de linfa perirrenal, que distorsiona la estructura del lugar, desplaza la vejiga y produce ureterohidronefrosis; b) estallido renal, afortunadamente muy raro, ya que es una complicación catastrófica, que casi siempre lleva a la pérdida del riñón o, incluso, a la vida del receptor; c) infecciones urinarias, muy frecuentes pero poco graves, y d) infecciones de la herida, poco frecuentes, que se producen sobre todo si existe una fístula urinaria.

Complicaciones médicas (tabla 27-8)

Además del rechazo en sus diversas formas, las complicaciones médicas podrían resumirse de la siguiente manera:

Infecciones. En este apartado habría que considerar tres períodos del trasplante: el primer mes, los 2 o 4 meses siguientes, y a largo plazo. Las infecciones del período inicial son bacterianas, facilitadas por la fuerte inmunosupresión y la cirugía; pueden ser, como ya se ha señalado, de la vía urológica o de

Tabla 27-8 Complicaciones médicas del trasplante renal

- ◆ Infecciones
 - 1.º mes
 - Bacterianas
 - 1.º y 2.º trimestre
 - Oportunistas (citomegalovirus)
 - Herpes. Micosis. *Pneumocystis carinii*
 - Listeria, etc.
 - Tardías
 - Endémicas: tuberculosis, leishmaniosis, etc.
- ◆ Enfermedades tumorales y malignas
- ◆ Recidiva de enfermedad renal: glomeruloesclerosis focal, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía IgA, extracapilar

la herida, pero las más temidas no son éstas sino las respiratorias (neumonías) y la sepsis por el uso de catéteres intravenosos. El período siguiente, correspondiente al primer trimestre o algo más, está amenazado por infecciones oportunistas, como citomegalovirus, herpes zoster, micosis, aspergilosis, listerias, *Pneumocystis carinii*, etc. Finalmente, el período más tardío, correspondiente a los meses o años que siguen al trasplante, presenta el riesgo de las infecciones endémicas de la región (tuberculosis, mallas, infecciones por *Legionella* y *Leishmania*, etc.).

Enfermedades malignas. Las más frecuentes, y afortunadamente menos graves, son las de piel y labios. No son infrecuentes las enfermedades linfoproliferativas, ni tampoco los tumores renales, bien en los riñones del receptor bien en el riñón donado. Mucho más infrecuente es el sarcoma de Kaposi.

Recidiva de la enfermedad renal del receptor. Algunas nefropatías pueden recidivar, en algunas ocasiones sólo generan síntomas menores, mientras que en otras llevan a la pérdida del riñón. Merece la pena recordar lo siguiente: a) las glomeruloesclerosis focal y segmentaria con síndrome nefrótico recidivan en un alto porcentaje y pueden llevar a la pérdida del riñón trasplantado casi en un 50 % de los casos, especialmente si se trata de niños; b) la nefropatía por IgA suele ser un hallazgo de la biopsia pero, en algunas series, cerca del 30 % de los casos perdieron el riñón por esta causa; c) las glomerulonefritis membranoproliferativas se dividen en dos tipos; el tipo I se reproduce con menos frecuencia que el tipo II, pero con más gravedad y mayor pérdida del injerto; el tipo II se reproduce casi siempre, pero me-

nos del 25 % de los pacientes pierden el riñón; *d*) síndrome o enfermedad de Goodpasture en la cual, si se tiene la precaución de realizar el trasplante cuando ya no hay anticuerpos anti-MBG, la recidiva es muy escasa, y *e*) en las enfermedades sistémicas, como lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome urémico hemolítico (SUH), etc., depende del control de dicha enfermedad.

Otras. En los pacientes trasplantados se pueden desarrollar una serie de alteraciones clínicas y analíticas: *a*) hipertensión arterial (HTA); debe excluirse la estenosis de la arteria renal del riñón trasplantado; *b*) problemas cardiovasculares a consecuencia de atero y arterioesclerosis; *c*) problemas osteoarticulares, incluyendo osteoporosis, persistencia del hiperparatiroidismo, gota o necrosis avascular de la cabeza del fémur; *d*) cataratas secundarias a los esteroides e hipercalcemia, y *e*) trastornos metabólicos, como hiperlipemia e hiperglucemia, ambos ya-trogénicos.

RESULTADOS

Igual que ocurre con las técnicas de diálisis, no resulta sencillo valorar los resultados de los trasplantes. Hasta la actualidad, sólo se ha estudiado la cantidad de vida proporcionada, no la calidad. Sin embargo, a su vez la cantidad de vida se mide mediante curvas actuariales, que sin duda son ciertas, pero que pueden dar lugar a algunos errores. Por ejemplo, hasta hace poco la supervivencia global de los pacientes trasplantados había ido mejorando progresivamente pero, con el transcurso de los años, y ante el éxito de los trasplantes, las indicaciones y el tipo de receptor y donante se han ido ampliando, aceptándose cada vez pacientes y donantes con más comorbilidad y edad (diabéticos, pacientes con arterioesclerosis grave, ancianos, donantes en paro cardíaco, etc.), lo cual está llevando a un empeoramiento de estas estadísticas. No obstante, y de manera global, se puede considerar que las probabilidades de sobrevivir con un riñón trasplantado más de un año son del 80-85 %; de llegar a los 5 años, del 70 %, y de llegar a los 10 años, del 50-60 %. En la actualidad se considera que pueden influir negativamente los siguientes factores: tener más de 70 años de edad, peso corporal muy alto o muy bajo u otras enfermedades asociadas, entre ellas la diabetes. En relación con los donantes, también se observan datos semejantes: peor pronóstico en el caso

de donantes ancianos y de bajo peso corporal. Un aspecto que está en continuo debate es el papel de la compatibilidad del sistema HLA entre receptor y donante; los que creemos en ello siempre encontramos datos a nuestro favor, y a la inversa. En nuestra opinión, en los datos de Estados Unidos, comparando la evolución de los pacientes sin ninguna incompatibilidad y el resto, es muy evidente la ventaja de aquéllos; también en Europa los datos de Opelz hablan a favor de la histocompatibilidad.

TRASPLANTES COMBINADOS (tabla 27-9)

No infrecuentemente, los pacientes que requieren un trasplante renal padecen una afectación grave de otro órgano. Unas veces, las dos alteraciones forman parte de la misma enfermedad, como puede ser, en la diabetes, la afectación pancreática y renal, o la alteración del hígado y el riñón en la hiperoxaluria primaria. Otras veces son coincidencia, como en casos de insuficiencia renal crónica (IRC) y cirrosis hepática por hepatitis crónica por el virus C, o en casos de cardiopatía dilatada e IRC. En estas situaciones, se plantea la posibilidad de realizar un trasplante de ambos órganos, a ser posible de forma simultánea o, menos recomendable, de forma sucesiva. En los apartados que siguen comentaremos estas posibilidades.

Trasplante combinado de riñón y páncreas

Hasta el momento, la única forma de conseguir un control adecuado de la glucemia, sin tener episodios de hipoglucemia, es el trasplante de páncreas. No obstante, este trasplante, como cualquier otro, provoca una segunda enfermedad, la inmunosupresión; por esta razón, hasta la actualidad el trasplante de páncreas se realiza fundamentalmente en

Tabla 27-9 Trasplantes combinados

- ◆ Riñón-páncreas
Insulinodependientes
Vía exógena a vejiga o intestino
- ◆ Riñón-hígado
Enfermedades adquiridas no relacionadas
Una misma etiología: virus de la hepatitis C
Enfermedad hereditaria simultánea de hígado y riñón: quistes
Enfermedad hereditaria del hígado que afecta al riñón
Tóxicos hepatorenales
- ◆ Riñón-corazón

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Índice alfabético de materias

- α_1 -antagonista, tratamiento HTA, 113.
Acceso vascular hemodiálisis, 259.
Aciclovir, 82.
Ácido débil, definición, 39.
– definición, 39.
– fuerte, definición, 39.
– úrico, fisiología, 204.
– – riñón, 204-206.
Acidosis metabólica, 41-42.
– – con compensación, 43.
– – FRA, 97.
– – por exceso H^+ , 41.
– – – pérdida bicarbonato, 42.
– oligoanuria, 91.
– respiratoria, 40-41.
– tubular, 169-171, 233.
– – combinada, 171.
– – distal, 171.
– – proximal, 170.
– – tipo 4, 171.
Acidosis/acidemia y alcalosis/alcalemia, 43.
Aclaramiento, definición, 17.
Adenomatosis endocrina múltiple, 232.
Agenesia bilateral riñón, 240.
– unilateral riñón, 240.
Agente bloqueador neuromuscular despolarizante, 82.
– – no despolarizante, 82.
– central, 83.
Agua, 73.
Albuminuria, 12. V. también *Proteinuria*.
Alcalosis metabólica, 42-43.
– – con compensación, 43.
– – por exceso bicarbonato, 43.
– – – pérdida H^+ , 42.
– respiratoria, 41.
Alteración piel y faneras síndrome nefrótico, 23.
– renal secundaria a enfermedad metabólica, 199-208.
– – – – vascular, 175-185.
Alteraciones renales secundarias a disproteinemias y enfermedades malignas, 209-217.
– – – – enfermedades sistémicas, infecciosas y hepáticas, 187-197.
Amiloidosis, 209-211.
– AA, 210.
– AH, 210.
– AL, 210.
– β -2-M, 210.
Amiloidosis familiar, 210.
– por β_2 -microglobulina, hemodiálisis, 262.
– primaria o atípica, 210.
– secundaria, 65.
– – o típica, 210.
Aminoaciduria, 164-165.
– básica, 165.
– neutra, 164.
Aminoglicósido, 81.
Anemia, 62, 74.
– hemodiálisis, 262.
Anestésico, 82.
– NTIA, 145.
Anfotericina, 82.
Ángor, infarto miocardio, 61.
Anión innominado, 45.
Antagonista calcio, tratamiento HTA, 114.
– H_2 , 84.
– receptor-1 angiotensina (ARA), tratamiento HTA, 114.
Antagonista-HA2, 84.
Antiácido, 84.
Antiarrítmico, 83.
Antibiótico, NTIA, 145.
Anticoagulación, hemodiálisis, 259.
Anticonvulsivante, 82.
Anticuerpo, trasplante renal, 272.
Antidepresivo, 82.
Antidiabético, 83.
Antifúngico, 82.
Antígeno órgano donado, 269.
Antigotoso, 84.
Antihelmíntico, 82.
Antihipertensivo, 83.
Antiinflamatorio no esteroideo, nefropatía, 160.
Antimicrobiano, 80.
Antitumorales, NTIA, 146.
Antiviral, 82.
– NTIA, 145.
Anuria, definición, 9.
Aparato yuxtglomerular, 4, 122.
ARA, 83.
Arritmia, 61.
– hemodiálisis, 261.
Arterioesclerosis, 109.
– hemodiálisis, 262.
Arteriolenecrosis, 109.
Arteritis necrotizante, 180.

- Artritis reumatoide, 191.
 Asa Henle, 4-6.
 Ascitis nefrogénica, IRC, 63.
 Ateroembolismo renal, 179.
 Aterosclerosis, 109.
 - hemodiálisis, 262.
 Autorregulación y remodelado vascular, 103.
 Azatioprina, GN, 137.
- Bacteriuria asintomática embarazo, 224.
 - definición, 154.
 Balance calcio/fósforo, trastorno, 60.
 - glomerulotubular, NTA, 89.
 Barorreceptor, presión alta, 102.
 - - baja, 102.
 - riñón, 102.
 β -bloqueante, 83.
 - tratamiento HTA, 113.
 Bicarbonato, 44.
 - actual, 44.
 - estándar, 44.
 - LD, 258.
 Biguanidina, 84.
 Bilirrubina, NTIA, 144.
 Biodisponibilidad, definición, 77.
 Buffer, definición, 39.
- Cadmio, NTIA, 146.
 Calambres hemodiálisis, 261.
 Calcio LD, 259.
 Cálculo infeccioso, 235.
 - localización, 236.
 Cálices, alteraciones, 242.
 Caloría, 73.
 c-ANCA, 129, 181.
 Captopril, tratamiento HTA, 117.
 Cascada complemento, glomerulonefritis, 124.
 Catecolamina, 103.
 Cefalea, hemodiálisis, 261.
 Cefalosporina, 80.
 Célula endotelial glomérulo, 122.
 - epitelial cápsula Bowman, 122.
 - - glomérulo, 122.
 - - parietal, 122.
 - inflamatoria circulante, glomerulonefritis, 124.
 - mesangial, 122.
 - presentadora antígeno, 270.
 Celulosa modificada, hemodiálisis, 258.
 Centro satélite, hemodiálisis, 261.
 Ciclofosfamida, GN, 137.
 Ciclosporina, GN, 137.
 Cilindro celular, 14.
 - céreo, 14.
 - granuloso, 14.
 - hemático, 14.
 - hialino, 14.
 - leucocitario, 14.
 Ciprofloxacina, 82.
 Circuito arterial alta presión, definición, 101.
 Circuito arterial baja presión, definición, 101.
 Circulación renal, 5-6.
 - - alteración autorregulación, FRA prerrenal, 86.
 Cirrosis hepática, 196.
 Cistinosis, 246.
 - clínica, 246.
 - histología, 246.
 - tratamiento, 246.
 Cistinuria, 235-236.
 Cistitis, definición, 154.
 Clonidina, tratamiento HTA, 117.
 Clorambucil, GN, 137.
 Coagulación intrínseca y sistema caliceína, glomerulonefritis, 124.
 - trastornos, 62.
 Cobre, NTIA, 146.
 Coeficiente filtración, disminución NTA, 89.
 Cólico renal, definición, 9.
 Complejo mayor histocompatibilidad, 270.
 Compromiso vascular periférico, 61.
 Consejos embarazo paciente renal, 226.
 Contraste radiológico NTIA, 146.
 Convección o ultrafiltración, definición, 256.
 Corteza renal, 4.
 Cotrimoxazol, 81.
 Crioglobulinemia mixta esencial, 213-214.
 - - - tipo I, 213.
 - - - II, 213.
 - - - III, 213.
 Cuantificación actividad, enfermedad renal, 15-16.
 Cuprofan, 257.
- Densidad orina, 11-12.
 Deoxispergualina, trasplante renal, 272.
 Derivado ácido araquidónico, 103.
 Derrame pleural diálisis peritoneal, 266.
 Descalcificador LD, 258.
 Desnutrición FRA, 97.
 Diabetes insípida nefrogénica, 167-168.
 - mellitus, definición, 199.
 - - insulino dependiente, definición, 199.
 - - no insulino dependiente, definición, 200.
 Diálisis, 97-98, 255-267.
 - peritoneal, 99, 265-266.
 - - cíclica continua, 265.
 - - complicaciones, 266.
 - - continua ambulatoria, 80, 265.
 - - definición, 255, 265.
 - - nocturna intermitente, 265.
 - preoperatoria trasplante renal, 273.
 - principios fisicoquímicos, 255.
 - - - convección, 97.
 - - - difusión, 97.
 - - - ósmosis, 98.
 - técnicas, influencia en farmacocinética, 79-80.
 Dializador, 98, 257.
 Diazóxido, tratamiento HTA, 117.
 Dieta, tratamiento HTA, 112.
 Difusión o diálisis, definición, 255.

- Digoxina, 83.
 Displasia quística, 250.
 Disproteinemia, 209.
 Disuria, definición, 9.
 Diurético, 83.
 – tratamiento HTA, 113.
 Divertículo caliceal, 242.
 Dolor lumbar, diálisis peritoneal, 266.
 Duodeno, IRC, 62.
 Duplicidad ureteral, 242.
- Edema síndrome nefrótico, 22.
 Ejercicio físico, tratamiento HTA, 112.
 Eliminación renal medicamentos, 78-79.
 Embarazo normal, cambios, modificaciones anatómicas, 219.
 – paciente renal, cuidados, 227.
 Embolia gaseosa, hemodiálisis, 262.
 Endocarditis infecciosa, 194.
 Endoteliosis capilar glomerular, 221.
 Enfermedad Alport. V. *Síndrome Alport*.
 – aterosclerótica renal, 183.
 – – – diabetes, 202.
 – Behçet, 182.
 – depósito, 246.
 – Fabry, 245-246.
 – – anatomía patológica, 245.
 – – clínica, 245.
 – – – corazón, 245.
 – – – piel, 245.
 – – – renal, 245.
 – – – sistema nervioso, 245.
 – – tratamiento, 246.
 – gastrointestinal, litiasis úrica, 235.
 – Hartnup, 164.
 – hepática, 195.
 – hereditaria glomerular, 243.
 – – quística, 248.
 – – riñón, 239, 242-251.
 – infecciosa, 194.
 – isquémica renal, 183.
 – Kawasaki, 181.
 – maligna hemodiálisis, 263.
 – – litiasis úrica, 235.
 – – trasplante renal, 275.
 – mixta tejido conectivo, 190.
 – poliquística autosómica recesiva, 250.
 – por anticuerpos antimembrana basal, 193.
 – – depósitos densos granulares, 211.
 – renal congénita, 239-242.
 – – previa embarazo, 225-227.
 – von Hippel-Lindau, 250.
 Enuresis, definición, 9.
 Equilibrio ácido-base hombre, 40-44.
 – – y del potasio, alteraciones, 39-47.
 – hidroelectrolítico, 29-38.
 Eritromicina, 81.
 Eritropoyetina, 7.
 Esclerodermia, 176-177.
 – cutánea difusa, 176.
 Esclerodermia cutánea limitada, 176.
 – sine esclerodermia, 177.
 Esclerosis mesangial difusa, 245.
 – – – asociada al síndrome Drash, 245.
 – sistémica, 176. V. también *Esclerodermia*.
 – tuberosa, 250.
 Esófago, IRC, 62.
 Espacio urinoso, 122.
 Estallido renal, trasplante renal, 275.
 Esteroide, GN, 137.
 – suprarrenal, 84.
 Estimulo hiperfunción e hipertrofia renal, 52.
 Estómago, IRC, 62.
 Etilenglicol, NTIA, 146.
 Exceso bases, 44.
 Exploración física, 10.
 Extradialisis, complicaciones, 262.
 Extrofia vesical, 242.
- Factor derivado endotelio, 103.
 – transformador crecimiento- α , 216.
 Fármaco antihipertensivo, monoterapia y combinaciones, 115.
 Fase eferente o destructiva, trasplante renal, 270.
 – inmunosupresión, 272-273.
 – – inducción, 272.
 – – mantenimiento, 273.
 – – rechazo, 273.
 Fentolamina, tratamiento HTA, 117.
 Filtrado glomerular entre 50 y 25 ml/min, 72.
 – – – 25 y 10 ml/min, 72-73.
 – – inferior 10 ml/min, 73-74.
 Filtro carbón activo LD, 258.
 – previo LD, 258.
 Flujo sanguíneo, definición, 101.
 – – renal apropiado, FRA, 96.
 Fondo ojo, exploración, 106.
 Fracaso renal agudo, 85-93.
 – – – embarazo, 224.
 – – – establecido, tratamiento, 96-97.
 – – – medidas preventivas, 95.
 – – – obstructivo, 88.
 – – – parenquimatoso, 86-88.
 – – – por necrosis tubular, 88-92.
 – – – prerrenal, 85-86.
 – – – profilaxis y tratamiento, 95-100.
 – – – pronóstico, 92.
 – – – tipos, diagnóstico diferencial, 92.
 Función renal, análisis orina, 16.
 – riñón, 3.
 – – depuración, 3.
 – – hormonal, 3, 6-7.
 – – metabólica, 3, 7-8.
 – – regulación, 3.
 Furosemida, tratamiento HTA, 117.
- Gammopatía monoclonal significación imprecisa o benigna, 213.
 Ganciclovir, 82.

- Gasto cardíaco, 102.
- bajo FRA prerenal, 85.
- Generador ondas choque electrohidráulico, 236.
- electromagnético, 236.
- piezoeléctrico, 236.
- Glicolato, 246.
- Glomérulo, 3, 5.
- Glomeruloesclerosis diabética, anatomía patológica, 201.
- definición, 200.
- estadio 1, 200.
- 2, 200.
- 3, 200.
- 4, 200.
- patogenia, 201.
- prevención y tratamiento, 202-204.
- tratamiento sustitutivo función renal, 204.
- focal, anatomía patológica, 132.
- clínica, 133.
- etiopatogenia, 132.
- otras formas, 133.
- y segmentaria, tratamiento, 138.
- Glomerulonefritis aguda postinfecciosa, 125-126.
- anatomía patológica, 125.
- bacteriología, 125.
- complicación poco frecuente, 126.
- cronicidad, 126.
- formas clínicas, 126.
- leve, 126.
- patogenia, 125.
- tratamiento etiológico, 126.
- preventivo, 126.
- sintomático, 126.
- ausencia IF o IF negativa, 124.
- clasificación, 122-123.
- experimental, 123.
- extracapilar necrotizante pauciinmune, 182.
- granular mesangial, 123.
- Heyman, 123.
- mecanismos patógenos, 124.
- membranoproliferativa, 135-136.
- clínica, 136.
- crioglobulina y virus hepatitis C, 136.
- etiopatogenia, 136.
- tipo I, 135.
- II, 135.
- III, 135.
- tratamiento, 139.
- membranosa, anatomía patológica, 133.
- clínica, 134.
- etiopatogenia, 133.
- tratamiento, 138.
- mesangial con complemento, 135.
- IgM, 135.
- sin depósitos inmunofluorescencia, 135.
- patrón granular capilares, 123.
- fino, 123.
- lineal, 123.
- por anticuerpos anti-MBG, 123.
- IgA, tratamiento, 139.
- inmunocomplejos o enfermedad suero, 123.
- Glomerulonefritis primaria, 121.
- crónica, clasificación, 131.
- definición, 131.
- no proliferativa, 131, 132-134.
- glomeruloesclerosis focal, 132-133. V. también *Glomeruloesclerosis focal*.
- glomerulonefritis membranosa, 133-134. V. también *Glomerulonefritis membranosa*.
- lesión histológica mínima, 132. V. también *Lesión histológica mínima*.
- anatomía patológica, 132.
- clínica, 132.
- etiopatogenia, 132.
- proliferativa, 134-135. V. también *Glomerulonefritis proliferativa mesangial*.
- etiopatogenia, 123.
- terapéuticas experimentales, 140.
- tratamiento, 136-141.
- proliferativa extracapilar, 126.
- tipo I, 127.
- tratamiento, 139.
- II, 128.
- tratamiento, 139.
- III, 128.
- tratamiento, 140.
- focal y segmentaria, 135.
- mesangial, 134.
- rápidamente progresiva, 126.
- subaguda, 126-129.
- anatomía patológica, 127.
- clasificación, 127.
- Glomerulopatía fibrilar no amiloidea e inmunotactoide, 212.
- neoplasia, 214.
- Glucosa LD, 259.
- Glucosuria renal, 164.
- Gota e intoxicación plomo, 205.
- litiasis úrica, 234.
- Granulomatosis linfomatoide, 182.
- Wegener, 182.
- Haplotipo, definición, 269.
- Hematías sedimento urinario, 14.
- Hematuria, 15.
- familiar benigna o de membranas basales delgadas, 244.
- Hemodiafiltración, 80, 99, 264.
- continua, 99.
- Hemodiálisis, 80, 98-99, 257-265.
- alto flujo, 99.
- y bajo flujo, 263-264.
- definición, 255, 257.
- domicilio paciente, 261.
- modalidades, 99, 263.
- pautas y dosis, 260.
- resultados, 264.
- Hemofiltración, 264.
- Hemoglobina NTIA, 144.
- Hemólisis, hemodiálisis, 262.
- Hemorragia, hemodiálisis, 262.
- Hernia pared abdominal, diálisis peritoneal, 266.

- Hidratación, trastorno, diagnóstico, 36-37.
 Hidrato carbono, trastornos, 59.
 Hidrocáliz e hidrocálicosis, 242.
 Hidrógeno arseniado NTIA, 146.
 Hígado graso agudo embarazo, 223-224.
 – IRC, 63.
 Hipercalcemia, 215-216.
 – absorción intestinal, 207.
 – alteración funcional, 207.
 – disminución eliminación renal, 207.
 – – flujo sanguíneo renal, 207.
 – movilización ósea, 206.
 – pérdida poder concentración, 207.
 – – sodio por orina, 207.
 – riñón, 206-208.
 – tratamiento, 207.
 – – bifosfonatos, 207.
 – – calcitonina, 207.
 – – forzar diuresis sodio, 207.
 – – glucocorticoides, 207.
 – – rehidratación paciente, 207.
 Hipercalcúria, 166.
 – idiopática, 231.
 – – dieta, 232.
 – – diuréticos tiacídicos, 232.
 – – fosfato celulosa, 232.
 – – tratamiento, 231.
 – NTIA, 145.
 Hipercolesterolemia, síndrome nefrótico, 23.
 Hiperfosfaturia, 165-166.
 Hiperfunción renal, 52.
 Hiperglucemia, diálisis peritoneal, 266.
 Hiperhidratación, FRA, 96.
 – oligoanuria, 91.
 Hiperlipidemia, síndrome nefrótico, 23.
 Hiperoxaluria, 233.
 Hiperparatiroidismo primario, 232.
 – – familiar, 232.
 Hiperpotasemia, FRA, 96.
 – oligoanuria, 91.
 Hipertensión arterial, 60.
 – – acelerada y/o maligna, 104, 109.
 – – «bata blanca», 104.
 – – clasificación, 103-105.
 – – esencial, 105-106.
 – – – clínica, 105.
 – – – patogenia, 105.
 – – estadios, 103-104.
 – – etiología, 104.
 – – formas clínicas, 104.
 – – grave, 104.
 – – leve, 103.
 – – límite o lábil, 104.
 – – maligna, tratamiento, 116.
 – – moderada, 104.
 – – muy grave, 104.
 – – nefropatía, 106-109.
 – – – obstructiva, 107.
 – – – parenquimatosa, 106.
 – – – unilateral, 107.
 Hipertensión arterial persistente o mantenida, 104.
 – – prevención, 111.
 – – sistólica aislada, 104.
 – – tratamiento, 111-117.
 – – – ancianos, 115.
 – – – cardiopatas, 115.
 – – – diabéticos, 116.
 – – – objetivos, 111.
 – – – pacientes renales, 116.
 – – – varios, 116.
 – – vasculorrenal, 107-109.
 – – – clínica, 107.
 – – – diagnóstico, 108.
 – – – patogenia, 107.
 – – – tratamiento, 108.
 Hipertrigliceridemia, diálisis peritoneal, 266.
 Hipertrofia renal, 52.
 – ventricular izquierda, 60.
 Hiperuricemia, 167.
 – asintomática, 206.
 – en IRC, 206.
 – hereditaria, 205.
 Hiperuricosuria, 232.
 Hipoalbuminemia, síndrome nefrótico, 23.
 Hipoaldosteronismo hiporreninémico, 171.
 Hipocalcemia, 216.
 Hipocitratúria, 233.
 Hipofosfatemia, 216.
 Hipofosfaturia, 166.
 Hipolipemiente, 84.
 Hipoplasia renal, 240-242.
 – – con displasia, 240.
 – – cortical, 240.
 – – segmentaria, 240, 241-242. V. también *Riñón Ask-Upmark*.
 – – simple, 240.
 Hipopotasemia, 216.
 – riñón, 208.
 Hipoproteinemia, síndrome nefrótico, 23.
 Hipotensión, hemodiálisis, 261.
 Hipouricemia, 206.
 – con hiperuricosuria, 167.
 Hipovolemia, FRA prerrenal, 85.
 Histidinuria, 165.
 Historia clínica, 8.
 HLA clase I, 270.
 – – II, 270.
 IECA, 83.
 Iminoglicinuria y glicinuria aisladas, 165.
 Infección endémica, trasplante renal, 275.
 – herida, trasplante renal, 275.
 – oportunista, trasplante renal, 275.
 – síndrome nefrótico, 23.
 – trasplante renal, 275.
 – urinaria, definición, 154.
 – – diabetes, 202.
 – – embarazo, 224.
 – – trasplante renal, 275.
 – y hemorragia digestiva, oligoanuria, 91.

- Infrasaturación, definición, 230.
- Inhibidor adrenérgico central, tratamiento HTA, 113.
- enzima conversión angiotensina, tratamiento HTA, 114.
- Inmunofluorescencia, biopsia renal, 123.
- Insuficiencia cardíaca, 74.
- renal, 18.
 - - crónica, clínica, 59-67.
 - - - modelo experimental y clínico, 51-53.
 - - - modificación farmacocinética, 79.
 - - - prevención progresión, 70-74.
 - - - sistema cardiovascular, alteraciones, 60-61.
 - - - - factores riesgo, 60.
 - - - trastornos aparato digestivo, 62-65.
 - - - - gonadales, 66.
 - - - - metabólicos, 59-60.
 - - - - psíquicos, 66.
 - - - - pulmonares, 61-62.
 - - - - sistema inmunitario, 66.
 - - - - - nervioso, 65-66.
 - - - - - tratamiento conservador, 69-75.
- Insulina, 83.
- Intestino delgado, IRC, 63.
- grueso, IRC, 63.
- Intolerancia proteica lisinúrica, 165.
- Intradiálisis, complicaciones, 261.
- Invasión tumoral riñón, 215.
-
- Ketoconazol, 82.
-
- Labetolol, tratamiento HTA, 117.
- LD. V. *Líquido diálisis*.
- Lecho capilar, 102.
- Lesión histológica mínima, corticodependientes, 132.
- - - corticorresistentes, 132.
 - - - corticosensibles, 132.
 - - - tratamiento, 138.
 - renal, producción NTA, 89.
- Leucocito, sedimento urinario, 15.
- Leucocituria, 16.
- L-glicerato, 247.
- Linfangiomas renal, 251.
- Linfocina, 216.
- Lípido, trastorno, 60.
- Líquido diálisis, 98, 258.
- - temperatura, 259.
 - perfusión, trasplante renal, 273.
- Litiasis cálcica, 231-235.
- - idiopática, 234.
 - - estruvita, 235.
 - - úrica, 234-235.
 - - idiopática, 234.
 - - pH urinario entre 6,0 y 6,5, 235.
 - - tratamiento, 235.
 - - aumento diuresis, 235.
 - - yatrogenia, 235.
- Litotripsia extracorpórea mediante ondas choque, 236-237.
- Lumbalgia, definición, 9.
- Lupus eritematoso sistémico, 187-189.
- Macroglobulinemia o enfermedad de Waldenström, 212.
- Mácula densa, 4, 6.
- Malacoplaquia renal, 157.
- Malnutrición, diálisis peritoneal, 266.
- NTA, 91.
- Mebendazol, 82.
- Medicación intraoperatoria, trasplante renal, 273.
- postoperatoria, trasplante renal, 273.
- Medicamento gastrointestinal, uremia, 84.
- indicado cardiología, uremia, 83.
- Medicamentos uremia, 77-84.
- Medio interno, 3, 29-32.
- - composición, 29.
 - - espacios, 29.
 - - intercambio solventes y solutos, 30.
 - - volúmenes, 29.
- Médula renal, 4.
- Megacalosis, 242.
- Megauréter, 242.
- Membrana alto flujo, hemodiálisis, 263.
- basal cápsula Bowman, 122.
 - - glomerular, 121.
 - biocompatible hemodiálisis, 264.
 - semipermeable, hemodiálisis, 257.
 - sintética, hemodiálisis, 258.
- Mercurio, NTIA, 146.
- Mesangio o espacio mesangial, 122.
- Metioninuria, 165.
- Metronidazol, 81.
- Micofenolato mofetil, GN, 137.
- Miconazol, 82.
- Microangiopatía trombótica, 177.
- Mielinosis pontina central, 215.
- Mieloma múltiple, 211-212.
- Mioglobina, NTIA, 144.
- Modelo cinético urea, 260.
- Monitor hemodiálisis, 98, 258.
- Monoclonal quimérico anti-CD25, trasplante renal, 272.
-
- Narcótico, 82.
- Náuseas y vómitos, hemodiálisis, 261.
- Necrosis cortical, 149-151.
- - anatomía patológica, 149.
 - - clínica, 150.
 - - etiopatogenia, 150.
 - - tratamiento, 150.
 - papilar aguda, 151.
 - - diabetes, 202.
 - tubular aguda, clínica, 90-92.
 - - - - instauración, 90.
 - - - - oligoanuria, 90.
 - - - - poliuria ineficaz, 91.
 - - - - restauración, 92.
 - - - - - formas poliúricas, 92.
 - - - fisiopatología, 88.
- Nefritis, *shunt* o derivación, 194.
- Nefroangioesclerosis, 109, 175.
- Nefroangioneclerosis, 175.
- Nefrocalcinosis, 229, 237-238.

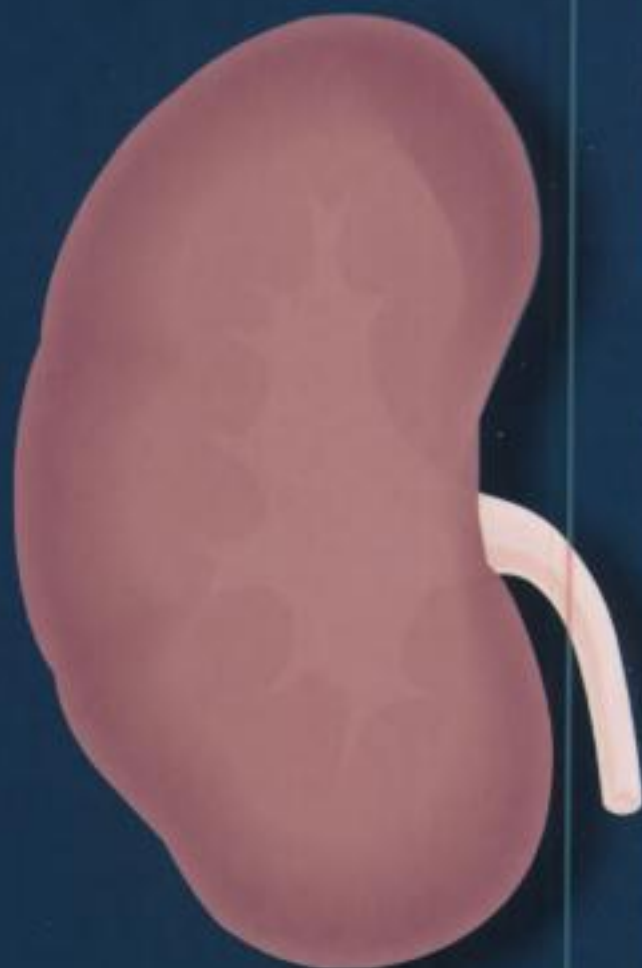
- Nefrocalcinosis cortical, 237.
 – corticomedular, 237.
 – macroscópica, 237.
 – medular, 237.
 – microscópica, 237.
 – pélvica, 237.
 – química, 237.
- Nefrolitiasis, 229-237.
 – clínica, 229.
 – evaluación, 230.
 – patogenia, 230.
 – percutánea, 237.
- Nefrona, 3.
- Nefronoptosis juvenil autosómica recesiva, 248.
- Nefronoptosis/enfermedad quística medular/nefropatía «piede de sal», 248.
- Nefropatía asociada al virus inmunodeficiencia humana, 194.
 – diabética, 202.
 – definición, 200.
 – glomerular, 24-25, 88.
 – hereditaria afectación fundamentalmente tubulointerstial, 246.
 – IgA, 134-135.
 – clínica, 134.
 – etiopatogenia, 134.
 – intersticial, 25-26.
 – lúpica clase I, cambios mínimos, 189.
 – II, mesangial, 189.
 – III, proliferativa focal, 189.
 – IV, proliferativa difusa, 189.
 – V, membranosa, 189.
 – datos actividad, 189.
 – cronicidad, 189.
 – nefritis intersticial, 189.
 – proliferación extracapilar, 189.
 – vasculitis, 189.
 – obstructiva, 158-159.
 – anatomía patológica, 159.
 – definición, 158.
 – diagnóstico y tratamiento, 159.
 – patogenia, 158.
 – por analgésicos, 159-160.
 – anatomía patológica, 159.
 – clínica, 160.
 – patogenia, 159.
 – radiología, 160.
 – heroína, 195.
 – reflujo, 157-158.
 – clínica, 157.
 – definición, 157.
 – diagnóstico, 158.
 – evolución y tratamiento, 158.
 – patogenia, 157.
 – tubular aguda, 87-88.
 – isquémica o vasomotriz, 87.
 – tóxica, 87.
 – tubulointerstial aguda, 143-149.
 – anatomía patológica, 143.
 – clasificación, 144.
 – definición, 143.
- Nefropatía tubulointerstial aguda, idiopática, 149.
 – grupo I, 149.
 – II, 149.
 – III, 149.
 – infecciosa, 148-149.
 – inmunoalérgica, 88, 147-148.
 – medicamentosa, 147.
 – por infecciones, 148.
 – isquémica, 144.
 – tóxica, 144.
 – endógena, 144.
 – exógena industrial, 146-147.
 – yatrogénica, 145-146.
 – crónica, 153-162.
 – anatomía patológica, 154.
 – clasificación, 154.
 – clínica, 153.
 – definición, 153.
 – por hierbas chinas, 161.
 – litio, 161.
 – plomo, 161.
 – radiación, 161.
 – tóxica, 159-160.
 – úrica aguda, 206.
 – crónica, 204.
 – vascular, 26, 88.
- Neoplasia, riñón, 214.
- Neuropatía autónoma vejiga, 202.
- Nicardipino, tratamiento HTA, 117.
- Nicturia, definición, 9.
- Nifedipina, tratamiento HTA, 117.
- Nitroglicerina, tratamiento HTA, 117.
- Nitroprusiato sódico, tratamiento HTA, 117.
- Nucleación, definición, 231.
- Obesidad, diálisis peritoneal, 266.
- Obstrucción arteria renal, 183.
 – cuello vejiga, 242.
 – tubular NTA, 89.
 – evitación FRA, 96.
- Oligoanuria, producción NTA, 89.
- Oligomeganefronia, 240-241.
- Oliguria-anuria, definición, 9.
- Orina, análisis elemental, 11-15.
 – tubular, re filtración, FRA, 96.
- Orofaringe, IRC, 62.
- Osmolaridad, trastorno, 33-36.
- Osmosis, definición, 256.
 – inversa LD, 258.
- Osteítis fibrosa, 64.
- Osteodistrofia mixta, 65.
 – renal, 63, 74.
 – tipos, 64.
- Osteomalacia, 64.
 – hipofosfatémica oncogénica, 166, 216.
- Osteoncodisplasia, 244.
- Osteopetrosis, 65.
- Osteoporosis, 65.
- Oxalosis, 246-248.

- Oxalosis, anatomía patológica, 247.
 - clínica, 247.
 - diagnóstico, 247.
 - tipo I, 246.
 - - II, 247.
 - - III, 247.
 - tratamiento, 247.
- p-ANCA, 129, 181.
- Páncreas, IRC, 63.
- Paraproteína, NTIA, 144.
- Parénquima renal, malformación: localización, forma y número, 239-240.
- Penicilina, 80.
- Péptido natriurético, 103.
- Pericarditis, hemodiálisis, 262.
 - urémica, 61.
- Peritonitis, diálisis peritoneal, 266.
- Peso, pérdida, tratamiento HTA, 112.
- pH, definición, 39.
 - urinario, 12.
- Pielitis, definición, 154.
- Pielonefritis aguda, diabetes, 202.
 - crónica, 154-157.
 - - bacteriología, 156.
 - - diabetes, 202.
 - - diagnóstico, 155.
 - - evolución y tratamiento, 156.
 - - patogenia, 155.
 - - recaída, 156.
 - - reinfección, 156.
 - embarazo, 225.
 - xantogranulomatosa, 157.
- Plasmaféresis, GN, 137.
- Plomo, NTIA, 146.
- Polaquiuria, definición, 9.
- Poliangeítis microscópica, 182.
- Poliarteritis nudosa (PAN), 181.
- Policondritis recidivante, 182.
- Polimiositis/dermatomiositis, 191.
- Poliquistosis infantil, 250.
 - renal autosómica dominante, 249.
 - - - - anatomía patológica, 249.
- Poliuria, definición, 9.
- Potasio, 73.
 - LD, 258.
- Preeclampsia-eclampsia, 220-222.
 - datos coagulación intravascular, 221.
 - funcionamiento renal, hiperuricemia, 221.
 - - renal: proteinuria, 221.
 - hígado, 221.
 - isquemia otros órganos, 221.
 - patogenia, 221.
 - placenta, 221.
 - reducción volumen plasmático, 221.
 - riñón, 221.
 - sistema nervioso central, 221.
 - tratamiento, 222.
- Producto final glicosilación avanzada, 201.
- Producto saturación, definición, 230.
- Prostaglandina, 7.
- Proteína, 72.
 - relacionada con hormona paratiroidea, 215.
- Proteíninasa C, 201.
- Proteinuria, 12-13, 15.
 - ejercicio, 13.
 - febril, 13.
 - glomerular, 13.
 - no selectiva, 13.
 - ortostática, 13.
 - por hiperproducción, 13.
 - selectiva, 13.
 - tubular, 13.
- Púrpura Schönlein-Henoch, 190.
 - trombótica trombocitopénica, 177-178, 224.
- Quimioterápico, 84.
- Quiste multilocular solitario, 251.
 - renal simple, 251.
- Rapamicina, trasplante renal, 272.
- Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia, 166.
 - - ligado al cromosoma X, 166.
 - renal, 65.
 - tipo I vitamin-D-dependiente, 166.
 - - II vitamin-D-dependiente, 166.
- Rechazo trasplante renal, 273.
 - - - agudo, 274.
 - - - - celular, 274.
 - - - - vascular, 274.
 - - - crónico, 274.
 - - - - tratamiento, mejora histocompatibilidad, 274.
 - - - hiperagudo, 273.
 - - - tardío, 274.
- Reconocimiento antigénico, 270.
 - - vía directa, 270.
 - - - indirecta, 270.
- Reflujo vesicorrenal, definición, 157.
- Renina-angiotensina-aldosterona, 6.
- Resistencia periférica, 102.
- Retrofiltración NTA, 89.
- Riñón, ácido úrico, 204-206.
 - Ask-Upmark, 240, 241-242.
 - embarazo y parto, 219-227.
 - en esponja, 249.
 - - herradura, 240.
 - - torta, 240.
 - hipercalcemia, 206-208.
 - hipopotasemia, 208.
 - multiquístico, 250.
 - neoplasia, 214.
 - pélvico, 239.
 - supernumerario, 240.
- Sarcoidosis, 192.
- Saturación, definición, 230.

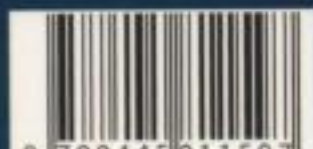
- Secreción inapropiada hormona antidiurética, 215.
 Sedimento urinario, 13-15.
 -- cilindros, 14.
 -- hemáties, 15.
 -- leucocitos, 15.
 -- telescopado, 14.
 Sepsis visceral, 194.
 Seudohipoaldosteronismo, 169.
 Seudohipoparatiroidismo, 166.
 Seudosíndrome hepatorenal, 196.
 Síndrome aldosteronismo remediable con glucocorticoides, 169.
 -- Alport, 243-244.
 -- anatomía patológica, 244.
 -- clínica, alteración auditiva, 243.
 ---- renal, 243.
 --- defecto ocular, 243.
 --- leiomiomatosis, 244.
 --- megatrombocitopenia, 244.
 -- con herencia autosómica dominante, 243.
 ---- recesiva, 243.
 -- dominante ligado al cromosoma X, 243.
 -- subgrupo dominante ligado cromosoma X con leiomatosis, 243.
 -- tratamiento, 244.
 -- antifosfolípido, 179.
 -- Bartter, 168.
 -- catastrófico antifosfolípido, 179.
 -- Churg-Strauss, 182.
 -- clínico, 21-27.
 -- coagulación intravascular diseminada, 184.
 -- CREST, 176.
 -- desequilibrio hemodiálisis, 261.
 -- exceso aparente mineralocorticoides, 169.
 -- Fanconi, 171.
 -- Galloway-Mowat, 245.
 -- Gitelman, 168.
 -- Goodpasture, 193.
 -- Gordon, 169.
 -- HELLP, 222-223.
 -- hepatorenal, 196.
 -- intermedio, 87.
 -- Kimmelstiel y Wilson, 201.
 -- Laurence-Moon-Bield, 242.
 -- Lesch-Nyhn, 206.
 -- Liddle, 169.
 -- lisis tumoral, 216.
 --- NTIA, 145.
 -- Lowe, 172.
 -- malabsorción glucosa-galactosa, 164.
 -- nefrítico, 24.
 -- nefrítico/síndrome nefrítico simultáneo, 24.
 -- nefrítico, 18, 22-24.
 -- congénito e infecciones, 245.
 --- tipo finlandés, 245.
 -- hereditario/congénito primario, 244-246.
 -- tratamiento, 23-24.
 -- paraneoplásico nefrológico, 215.
 -- *prune belly*, 242.
 -- Sjögren, 193.
 Síndrome solapamiento, 177.
 -- urémico, 51, 53-56.
 -- hemolítico, 178-179.
 --- posparto, 224.
 -- trastorno endocrino, 55.
 --- equilibrio ácido-base, 55.
 --- hidrosalino, 54.
 --- metabólico, 56.
 -- uña-rótula, 244.
 Sistema caliceína-cinina, 103.
 -- nervioso central, IRC, 65.
 -- periférico, IRC, 66.
 -- renina-angiotensina, 103.
 -- renina-angiotensina-aldosterona, 102.
 Sistemas complemento y coagulación, interacción, glomerulonefritis, 124.
 Sobresaturación, definición, 230.
 Sodio, 73.
 -- alteraciones regulación renal, 168-169.
 -- LD, 258.
 Solución inestable, definición, 230.
 -- metaestable, definición, 230.
 Sulfamida, 81.
 Sustancia vasoactiva, 103.
 Tacrolimus, GN, 137.
 -- trasplante renal, 272.
 Técnica continua hemodiálisis, 264.
 -- depuración continua, 80.
 -- relajación, tratamiento HTA, 112.
 Tensión arterial, definición, 101.
 -- diastólica, definición, 101.
 -- regulación, 102-103.
 -- sistólica, definición, 101.
 -- del pulso, definición, 101.
 Teoría «sobrecompensación» síndrome urémico, 56.
 Tetracloruro carbono NTIA, 147.
 Tiobendazol, 82.
 Tóxico renal, eliminación, 95.
 -- tratamiento HTA, 112.
 Toxina urémica, 54.
 Tranquilizante, 82.
 Trasplante combinado, 276-277.
 -- riñón e hígado, 277-278.
 ---- aspectos técnicos, 277.
 ---- conclusiones, 278.
 ---- indicaciones, 277.
 ---- enfermedades adquiridas hepáticas y renales, 277.
 ---- hereditarias que afectan ambos órganos, 277.
 ---- metabólicas hereditarias, 277.
 ---- tóxicos hepatorenales, 277.
 ---- resultados, 278.
 --- y páncreas, 276-277.
 ---- aspectos quirúrgicos, 277.
 ---- inmunosupresión, 277.
 ---- receptores, 277.
 ---- resultados, 277.
 -- renal, 269-279.
 -- asignación órganos desiguales, 272.

MANUAL DE NEFROLOGÍA CLÍNICA

J. Botella García



- Esta obra sigue un **esquema didáctico estructurado**, desde los conceptos más generales a los más específicos, ajustándose a las necesidades de los estudiantes para superar con garantía esta materia médica.
- Permite a los estudiantes conocer las **características del aparato renal**, imprescindibles para comprender y aprender a tratar las enfermedades del riñón.
- Ofrece un exhaustivo repaso de lo que son y suponen actualmente los grandes **trastornos en Nefrología**.
- Concede especial importancia al **tratamiento sustitutivo de la función renal**, analizando las posibilidades, peculiaridades y conveniencia de las dos alternativas disponibles: **trasplante renal y diálisis**.
- Incluye numerosas tablas que sintetizan los conceptos que van apareciendo en los diferentes apartados, a modo de claves prácticas para el **proceso de aprendizaje**.



9 788445 811597

ISBN 84-458-1159-2