



Miguel R. Rondón Nucete



Manual de Emergencias Nefrológicas

***MANUAL DE EMERGENCIAS
NEFROLÓGICAS***

MANUAL DE EMERGENCIAS NEFROLÓGICAS

© Miguel Rafael Rondón Nucete

© Centro de Estudios Jurídicos, Sociales y Humanos

Primera Edición, 2020

Texto original

Miguel Rafael Rondón Nucete

Imagen de portada

Cardivant.com

Diseño de portada y diagramación interna

Francisco de Jongh Sarmiento

Hecho el Depósito de Ley

Depósito Legal: ME2020000228

Reservados todos los derechos.

Índice

	Pág.
PRÓLOGO	9
BALANCE HIDRICO- ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO DE LOS LIQUIDOS CORPORALES	11
HIPONATREMIA E HIPERNATREMIA	21
ACIDOSIS Y ALCALOSIS METABOLICA	51
CRISIS HIPERTENSIVAS	87
HIPOPOTASEMIA. HIPERPOTASEMIA	103
HIPERCALCEMIA E HIPOCALCEMIA	143
INJURIA RENAL AGUDA	201
EMERGENCIAS INTRADIALITICAS	291
EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS EN LA MUJER EMBARAZADA	315
URGENCIAS EN TRASPLANTE RENAL	329
ÍNDICE DE TABLAS	383

Miguel R. Rondón Nucete

ÍNDICE DE FIGURAS 387

TEXTOS RECOMENDADOS 389

Prólogo

Se ha concebido que el presente Manual sobre Emergencias en Nefrología, además de su importancia para los Nefrólogos y Residentes en formación, sea de gran utilidad para los integrantes del equipo de salud que tienen la responsabilidad de tratar pacientes con riesgo importante para su vida.

Es un Manual actualizado sobre los aspectos más importantes de la nefrología de emergencia y ha sido elaborado con base en bibliografías recientes y, en este caso, se ha tomado como guía el libro de RJ Johanson et al, *Comprehensive Clinical Nephrology*, publicado por Elsevier Saunders en 2015.

También han sido de mucha utilidad las publicaciones de la Editorial Médica Panamericana: *Nutrición y Riñón* de Riella y Martins (2004), *Trasplante Renal*, de Ortega F y col (Fundación Renazl Íñigo Alvares de Toledo) (2007) y *Agua, Electrolitos y Equilibrio Ácido-Base, Aprendizaje mediante casos clínicos* de Ayus y col (2007). Los temas seleccionados se refieren al balance hídrico, hiponatremia e

Miguel R. Rondón Nucete

hipernatremia, trastornos ácido-básicos, crisis hipertensivas, hiperkalemia e hipokalemia, hipercalcemia e hipocalcemia, injuria renal aguda, complicaciones intradialíticas, emergencias hipertensivas en la mujer embarazada, urgencias en trasplante renal.

En cada uno de los temas tratados se hace una introducción, epidemiología, etiología, patogenia, diagnóstico, tratamiento, lo cual puede variar de acuerdo al tema a desarrollar y el objetivo es que la exposición del temario sea lo más didáctica posible. Se espera que este esfuerzo redunde en la formación médica del equipo de salud y en nuestros pacientes para prevenir sus dolencias y restablecer su salud si fuera el caso.

El autor

Balance hídrico. Alteraciones del equilibrio de los líquidos corporales

FISIOLOGIA DEL BALANCE HIDRICO

Introducción

El ingreso y la excreción de agua son controlados por mecanismos homeostáticos lo cual permite mantener dentro de un estrecho margen la tonicidad de los líquidos corporales. La excreción de agua a nivel del túbulo colector renal es controlada por la acción de la vasopresina u hormona antidiuretica (HAD). Los cambios de tonicidad son los responsables de controlar la secreción de vasopresina a través de osmoreceptores localizados en el hipotálamo. En estado de equilibrio, el ingreso de agua es igual a sus pérdidas. El ingreso de agua se regula por la necesidad de mantener una osmolalidad plasmática fisiológica entre 285 a 290 mOsm/kg. La habilidad para concentra o diluir la orina permite la excreción de un volumen de orina muy flexible. De tal manera que si existe un gran ingreso de agua los mecanismo de dilución permiten la

excreción de grandes volúmenes de orina por día y si el ingreso de agua es pobre el volumen de orina es muy bajo hasta 500 ml/día (1).

VASOPRESINA

La vasopresina interviene críticamente en la concentración de la orina es decir es determinante. Es una hormona octipeptida sintetizada y liberada por los núcleos supraópticos, paraventricular y magnocelular en el hipotálamo. La vasopresina es liberada bajo estímulos osmóticos y estímulos no osmóticos.

Las soluciones salinas hipertónicas y el manitol que son sustancias que solo se encuentran en los fluidos extracelulares, disminuyen el volumen celular actuando como osmoles efectivos y aumentan el movimiento osmótico de agua desde la célula. Esto estimula la liberación de la vasopresina. Estas células consideradas como osmoreceptoras, se encuentran muy cerca del núcleo supra óptico del hipotálamo anterior y son sensibles a los cambios de la osmolalidad plasmática y permiten la liberación de vasopresina a través de una vía en la cual se activan los canales TRPV4 (receptores de potencial transitorio). En los humanos, el umbral osmótico para la liberación de vasopresina es de 280 a 290 mOsm/Kg (2). Es un sistema muy preciso que no permite variaciones mayores de la osmolalidad plasmática – 1 a 2%- a pesar de los grandes cambios en la ingesta de agua.

Existen otros estímulos no osmóticos para la liberación de la vasopresina, como por ejemplo la insuficiencia cardíaca, la cirrosis y los vómitos que disminuyen el volumen efectivo circulante que origina descargas desde los nervios aferentes parasimpáticos en los baroreceptores del seno carotideo y estimula la secreción de vasopresina. Las náuseas, el dolor postoperatorio, el embarazo y la hipovolemia son estímulos no osmóticos de la liberación de vasopresina.

Los receptores V1a (hepático y vascular), V1b (pituitaria anterior) y V2 receptores renales se unen a la vasopresina acoplada a la proteína G. En el túbulo colector se localiza el receptor V2 el cual aumenta la permeabilidad al agua por intermedio de la acuaporina 2 (AQP2) que forma parte de una familia de transportadores de agua (3). La AQP2 se localiza solo en las membranas plasmáticas apicales y en las vesículas intracelulares de las células principales del túbulo colector. Los estudios en seres humanos y animales de experimentación han demostrado que la AQP2 es esencial para la concentración de la orina (3). La regulación de la AQP2 tanto en el corto plazo como a largo plazo se encuentra bajo el control de la vasopresina. El aumento en el número de canales de AQP2 por célula incrementa la permeabilidad del túbulo colector al agua. La pérdida de la capacidad funcional de la AQP2 se observa en la diabetes insípida primaria y en varias enfermedades asociadas a los defectos en la concentración de la orina como en la diabetes insípida nefrogénica adquirida, en la poliuria postobstructiva, y en la insuficiencia renal aguda y crónica (3).

BALANCE HÍDRICO Y SED

El estímulo más importante para la sed es la hipertonicidad, el deseo de ingerir agua se produce con cambios en la osmolalidad plasmática de solo 2 a 3%. La sed se produce cuando el nivel osmótico se encuentra entre 290 a 295 mOsm/kg de agua y por encima de este nivel se produce la liberación de la vasopresina. A este nivel es cuando se alcanza la máxima concentración de la orina. Otros estímulos para la sed son la angiotensina II, la hipovolemia y la hipotensión. Entre los límites impuestos por el umbral osmótico para la sed y la secreción de vasopresina, la osmolalidad plasmática puede ser regulada muy eficazmente por pequeños ajustes osmoregulados en el volumen urinario y la ingesta de agua. El nivel exacto en el cual se produce este balance depende de varios factores, como por ejemplo las pérdidas insensibles a

través de la piel y los pulmones, las ganancias provenientes de la ingesta de agua, de la alimentación y el agua metabólica.

DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN URINARIO

El volumen urinario posee dos componentes. El clearance osmolar (C_{osm}) el cual es el volumen necesario para excretar solutos de acuerdo a su concentración en el plasma. El clearance del agua libre (C_{agua libre}) es el volumen de agua que debe ser añadido (positivo C_{agua}) o retirado (negativo C_{agua}) de la orina isotónica para crear una orina hipotónica o hipertónica. El volumen urinario comprende una porción de orina isotónica (C_{osm}) más el clearance del agua libre (C_{agua libre}) donde el volumen urinario es igual a C_{osm} más el clearance de agua libre. Por tanto el clearance del agua libre es igual al volumen menos la porción de orina isotónica (C_{osm}). La porción de orina isotónica (C_{osm}), el clearance de los solutos es determinado por el flujo urinario, la osmolalidad urinaria y la osmolalidad plasmática (P_{osm}), como sigue:

$C_{osm} = \{U_{osm} \times V / P_{osm}\}$, por tanto:

$$\begin{aligned} \text{Clearance agua libre} &= V - \{U_{osm} \times V / P_{osm}\} \\ &= V \{1 - U_{osm} / P_{osm}\} \end{aligned}$$

Al analizar estas relaciones se observa la siguiente:

- a. En una orina hipotónica ($U_{osm} < P_{osm}$) el C_{agua libre} es positivo.
- b. En una orina isotónica ($U_{osm} = P_{osm}$) el valor del C_{agua libre} es cero.
- c. En una orina hipertónica ($U_{osm} > P_{osm}$) el C_{agua libre} es negativo, por ejemplo el agua es retenida.

Si no hay ingreso de agua acompañando a la excreción de agua libre en un paciente poliúrico el paciente presentará hipernatremia; por el

contrario la incapacidad para eliminar agua libre con ingesta excesiva de agua el paciente presentara hiponatremia.

Estas ecuaciones pueden fallar en predecir la importancia clínica de importantes alteraciones en la tonicidad plasmática y en la natremia como consecuencia del factor urea. Como se sabe la urea es un componente importante de la osmolalidad urinaria, sin embargo como la urea fácilmente atraviesa las membranas celulares la urea no crea un gradiente osmótico transcelular y no establece movimientos de agua entre los compartimientos líquidos del organismo. Por otra parte la urea no modifica la natremia o la liberación de vasopresina. Como resultado los cambios en la natremia predicen mejor el clearance del agua libre y la ecuación sería la siguiente:

$$\text{Clagualibre} = V (1 - \text{NaU} + \text{KU}/\text{NaP})$$

Si el sodio urinario (Na U) más el potasio urinario (KU) es menor que el sodio plasmático, el clagualibre es positivo y el sodio plasmático aumenta. Si el NaU más el KU es mayor que el NaP entonces el clearance del agua libre es negativo y el sodio plasmático disminuye. Clínicamente para el manejo de las alteraciones del sodio la ecuación anterior es más fisiológica.

TONICIDAD, OSMOLALIDAD, CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE SODIO

El sodio plasmático (Na⁺) y la tonicidad son mantenidos dentro de márgenes muy estrechos, gracias al mecanismo de contracorriente de los riñones que permite la concentración y dilución de la orina y que actúa en forma concertada con los osmoreceptores hipotalámicos a través de la liberación de vasopresina (4). Si existe una alteración en la capacidad de diluir la orina más una ingesta excesiva de agua se tendrá hiponatremia.

Una alteración en la capacidad de concentrar la orina más una ingesta inadecuada de agua se tendrá hipernatremia.

La actividad osmótica total del plasma depende fundamentalmente del sodio plasmático junto con sus aniones acompañantes. Para calcular la osmolalidad del suero se utiliza la siguiente formula o ecuación:

$$\text{OsmP} = 2 [\text{Na}^+] + \text{BUN (mg/dl)}/2.8 + \text{glucosa (mg/dl)}/18$$
, se entiende que el BUN es el nitrógeno ureico que es igual a la urea/2.14 mg por dl.

Si se agregan otros solutos al espacio extracelular la osmolalidad estimada aumenta. Los solutos que son permeables a través de las membranas celulares no originan movimientos de agua y causan hipertonicidad sin deshidratación celular como en la intoxicación por etanol y en la uremia. Por el contrario en la cetoacidosis diabética con aumento de la glucosa en sangre, la cual no se mueve fácilmente a través de las membranas celulares en ausencia de insulina, el agua se mueve de las células al espacio extracelular originando deshidratación celular y disminución del sodio plasmático. Esta disminución del sodio plasmático no refleja cambios en el agua total del cuerpo sino más bien los movimientos del agua del espacio intracelular al extracelular. La pseudohiponatremia ocurre cuando la fase solida del plasma, generalmente correspondiente a un 6 a 8%, es aumentada debido a los lípidos o las proteínas como en el caso de la hipertrigliceridemia o en las paraproteinemias. La osmolalidad plasmática es normal en las pseudohiponatremias.

Para calcular el contenido de agua en el plasma, si no existe un equipo adecuado (potentiometer) se puede utilizar la siguiente formula (5):

$$\text{Contenido de agua en el plasma (\%)} = 99.1 - (0.1 \times L) - (0.07 \times P)$$
, en donde L son los lípidos totales y P la concentración de proteínas.

DISTRIBUCIÓN Y ESTIMACIÓN DEL AGUA TOTAL DEL ORGANISMO

El ser humano está constituido en promedio por 60% de agua; el restante 40% se distribuye como sigue: 18% de proteínas, 15% de grasa y 7% de minerales. El contenido de agua varía en los diferentes tejidos; por ejemplo, el tejido muscular tiene alrededor de 75%, en tanto que el tejido adiposo tiene sólo 10%. El porcentaje de agua también cambia de acuerdo con la edad, el sexo y la constitución corporal. En el recién nacido llega a 70%, en tanto que en las personas de la tercera edad es sólo del 50%. En relación con el sexo, el porcentaje de agua en los varones es mayor que en las mujeres debido al mayor contenido de grasa en el cuerpo femenino. En la obesidad, el contenido de agua puede ser tan bajo como 45%. Debido a estas variaciones, el límite de normalidad se sitúa entre 50 y 70%; en el adulto masculino sano de 70 kg es de 60%, que es el ejemplo utilizado para los valores fisiológicos normales.

El agua corporal se distribuye en dos compartimientos principales: el líquido intracelular (LIC) y el líquido extracelular (LEC), que se localizan, como sus nombres lo indican, en el interior y el exterior de las células, respectivamente.

El LEC a su vez se divide en dos compartimientos: el interior del árbol circulatorio, que constituye el líquido intravascular o plasma sanguíneo, y el exterior de los vasos sanguíneos, que forma el líquido intersticial que se encuentra entre las células. Los porcentajes de agua en cada uno de estos compartimientos son los siguientes: líquido intracelular, 40% del peso corporal; líquido extracelular, 20% del peso corporal, el cual a su vez se divide en plasma, 5% del peso corporal; líquido intersticial, 15% del peso corporal.

Para calcular el agua corporal se considera que 1 kg 1 L; por lo tanto, en un sujeto adulto de 70 kg el agua se encuentra distribuida de la siguiente manera: agua corporal total, 42 L; líquido intracelular, 28 L; líquido extracelular, 14 L; líquido intravascular o plasma, 3.5 L, y líquido intersticial, 10.5 L.

Existen otros compartimientos líquidos en el organismo que reciben en conjunto el nombre de líquidos transcelulares, entre los cuales se incluyen líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial y humor acuoso. Estos líquidos corresponden al líquido extracelular, y tienen en común que están muy bien delimitados.

Referencias

1. Verbalis J, Berl T. Disorders of water balance. In: Brenner BM, Ed. *The Kidney*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2008:459-504.
2. Bichet D. Nephrogenic and central diabetes insipidus. In: Schrier R, ed. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:2055-2081.
3. Nielsen S, Frøkiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: From molecules to medicine. *Physiol Rev*. 2002; 82:205-244.
4. Halterman R, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Brady H, Wilcox C, eds. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. Philadelphia: Saunders; 1999:257-269.
5. Nguyen MK, Ornekian V, Butch AW, Kurtz I. A new method for determining plasma water content: application in pseudohyponatremia. *Am J Physiol*. 2007; 292:1652-1656.

Miguel R. Rondón Nucete

Hiponatremia. Hipernatremia

HIPONATREMIA

INTRODUCCIÓN

Se habla de hiponatremia cuando el Na^+ plasmático es menor de 135 mEq/L y se iguala a una baja osmolalidad plasmática y una vez que se haya descartado una pseudohiponatremia y una hiponatremia translocacional la cual significa que la disminución del sodio plasmático no refleja cambios en el agua total del organismo pero si más bien el movimiento de agua del espacio intracelular al espacio extracelular. En las hiponatremias el problema es una alteración en la excreción de agua (1) y cuando los mecanismo de dilución de la orina se encuentran alterados se produce entonces la verdadera hiponatremia (2). En la hiponatremia participan factores intrarenales tales como: disminución de la tasa de filtración glomerular, aumento en el fluido tubular proximal con aumento en la reabsorción de sodio, si existe una disminución de la llegada del filtrado glomerular distal a los segmentos dilucionales de la nefrona. La hiponatremia se puede deber también a una alteración en el transporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y en el

túbulo contorneado distal. Puede producirse hiponatremia en el caso de una secreción inapropiada de la vasopresina.

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA DE LAS HIPONATREMIAS

Las hiponatremias verdaderas pueden ser hipovolémicas, normovolemicas o hipervolemicas. Previamente se deben descartar la pseudohiponatremia y la hiponatremia hipertónica o translocacional.

HIPOVOLEMIA, HIPONATREMIA

Hipovolemia: la hiponatremia se acompaña de una disminución del sodio total del organismo.

En estos casos los pacientes tienen deficiencia del sodio total corporal y de agua, la falta de sodio es mayor que el déficit de agua. Se observa esta situación en el caso de pérdidas gastrointestinales y renales de agua y solutos acompañados de agua libre o ingreso de líquidos hipotónicos. El mecanismo primario es la liberación no osmótica de la vasopresina estimulada por la contracción de volumen a pesar del estado de hipotonicidad. Se hace necesario determinar el sodio urinario para diagnosticar esta situación. En la Tabla 2.1 se señalan las principales etiologías de la hiponatremia con hipovolemia.

Tabla 2.1 Etiologías de la hiponatremia con hipovolemia y de acuerdo al sodio urinario

Hipovolemia
Agua corporal total
Sodio corporal total
Sodio Urinario > 20 mEq/L
Perdidas Renales
Exceso de diuréticos

Deficiencia de mineralo corticoides Nefropatía perdedora de sal Bicarbonaturia con acidosis tubular renal y Alcalosis metabólica Cetonuria Diuresis osmótica Pérdida de sal de origen cerebral
Sodio urinario < 20 mEq/L Pérdidas extrarrenales Vómitos Diarreas Tercer espacio en quemaduras, trauma, pancreatitis

Tomado y modificado de (3)

PÉRDIDAS GASTROINTESTINALES Y TERCER ESPACIO

El riñón responde a la contracción de volumen producida por los vómitos y la diarrea conservando sodio y cloro. Lo mismo ocurre cuando se desarrolla un tercer espacio con secuestro de líquidos como en el íleo intestinal, la cavidad peritoneal con peritonitis, en la pancreatitis y en los grandes quemados. En estos casos la orina es hiperosmolar y el sodio urinario es menor de 10 mEq/L. En el caso de un paciente con vómitos y alcalosis metabólica, la excreción de bicarbonato aumenta y el sodio urinario puede ser mayor de 20 mEq/L, pero el cloro urinario es menor de 10 mEq/L. También el sodio urinario puede estar elevado en la enfermedad renal crónica ya que la conservación renal del mismo está alterada.

DIURÉTICOS

La utilización de diuréticos puede originar una hiponatremia hipovolémica con elevación del Na⁺ urinario. Los diuréticos del asa (por ejemplo la furosemida) inhiben la reabsorción del Na⁺ y del Cl⁻ en la rama

ascendente gruesa del asa de Henle. De esta manera el intersticio medular no se hace hipertónico. Por tanto ni siquiera la contracción de volumen conduce a la liberación de vasopresina, la respuesta a la vasopresina se encuentra disminuida y el agua libre es excretada. En el túbulo distal actúan los diuréticos tiazídicos, los cuales obstaculizan la dilución de la orina más que la concentración de la misma y así limitan la excreción de agua libre. La hiponatremia se puede presentar entre los primeros catorce días luego de iniciada la terapia con diuréticos. Los pacientes más susceptibles son las mujeres con bajo peso y los adultos mayores.

Los mecanismos responsables de la hiponatremia inducida por los diuréticos son:

1. La liberación de la vasopresina es estimulada por la hipovolemia y se disminuye la llegada del filtrado glomerular a los segmentos de dilución.
2. La excreción de agua alterada en forma continua obstaculiza la dilución urinaria máxima en los segmentos corticales de dilución.
3. La hipokalemia (potasio plasmático disminuido) estimula la ingesta de agua en forma directa ya que altera la sensibilidad de los osmoreceptores y se produce la sed. Los pacientes con la hiponatremia inducida por diuréticos pueden aparecer como normovolémicos ya que las manifestaciones físicas de la hipovolemia son enmascaradas por la retención de agua.

NEFROPATÍA PERDEDORA DE SAL

Los pacientes portadores de una ERC estadio V (TFG < de 15 ml/minuto) y con una enfermedad tubulointersticial pueden perder sal. Existirá hiponatremia e hipovolemia. En la acidosis tubular renal proximal (tipo II) hay pérdida de sodio y potasio, a pesar de que la alteración renal es moderada, pero al existir bicarbonaturia se pierde Na⁺.

DEFICIENCIA DE MINERALOCORTICOIDES

En esta situación, el Na^+ urinario está por encima de los 20 mEq/L con elevación plasmática de urea, creatinina y K^+ . Hay hiponatremia con contracción del volumen extracelular, el cual se convierte en un estímulo no osmótico para la liberación de vasopresina.

DIURESIS OSMÓTICA

La excreción renal de sodio y la depleción de volumen se debe a un soluto osmóticamente activo y no reabsorbible. Cuando se produce ingesta de agua, en un paciente diabético con elevada glucosuria, luego de la liberación de un obstrucción urinaria es decir una diuresis bajo la influencia de la urea, y en un paciente con diuresis bajo el manitol, en todos estos casos hay pérdida de sodio y agua y por tanto hiponatremia e hipovolemia. El sodio urinario es superior a los 20 mEq/L. En la cetoacidosis diabética, en la inanición y en la cetoacidosis alcohólica, se agrava la pérdida urinaria de sodio por la acción de los cuerpos cetónicos, el 6-hidroxibutarato y el acetoacetato.

PÉRDIDA DE SODIO DE ORIGEN CEREBRAL

En pacientes con hemorragia subaracnoidea ha sido diagnosticada esta situación y se ha señalado que esta sobre diagnosticada (4). Se ha sugerido que el péptido natriuretico cerebral aumenta el volumen urinario y la excreción de sodio (3). Existe pérdida de sodio por los riñones, contracción de volumen y liberación de vasopresina.

NORMOVOLEMIA, HIPONATREMIA

Puede existir normovolemia que se asocia al sodio corporal total normal. En estos pacientes no hay signos físicos de aumento del sodio

corporal total. En los pacientes hospitalizados se observa con mucha frecuencia este síndrome. En la Tabla 2.2 se señalan sus principales etiologías.

Tabla 2.2 Etiologías de la hiponatremia con normovolemia y sodio corporal total normal

Normovolemia, sin edemas
Agua corporal total aumentada (↑)
Sin cambios en el sodio corporal total
Sodio urinaria (Na ⁺) mayor de 20 mEq/L)
Deficiencia de glucocorticoides
Hipotiroidismo
Psicosis
Medicamentos
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

Tomado y modificado de (3)

DEFICIENCIA DE GLUCOCORTICOIDES

Los pacientes con primaria o secundaria insuficiencia adrenal poseen la excreción de agua alterada por insuficiencia de glucocorticoides. La deficiencia de la hormona adrenocorticotropa es la responsable de las alteraciones en la excreción de agua y se acompaña de un aumento de la vasopresina. La administración de corticoesteroides puede corregir esta deficiencia. Existe además una disminución de la llegada del filtrado glomerular a los segmentos dilucionales de la nefrona.

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo severo se acompaña de hiponatremia, en general son pacientes con criterios clínicos de coma mixedematoso. La vasopresina se libera por la influencia de una disminución del débito cardiaco. Si existe una caída de la tasa de filtración glomerular (TFG), se disminuye la excreción de agua libre ya que llega menos filtrado

glomerular a la nefrona distal. No se conoce el mecanismo exacto pero se ha sugerido que es un mecanismo independiente de la vasopresina. La hiponatremia se corrige con tiroxina.

Psicosis

La psicosis puede causar hiponatremia por sí misma y algunos medicamentos para su tratamiento también pueden causar hiponatremia. Se observa un defecto moderado en la osmoregulación que trae como consecuencia liberación de vasopresina e hipoosmolalidad y una mayor respuesta renal a la vasopresina. Mayor percepción de la sed. Estos pacientes con intoxicación acuosa son más propensos a desarrollar rabdomiolisis (5).

HIPONATREMIA POSTQUIRÚRGICA

La hiponatremia postquirúrgica se produce en la mayoría de los casos como consecuencia de la infusión excesiva de soluciones salinas hipotónicas y glucofisiológicas, libres de electrolitos y la acción de la vasopresina que obstaculiza la excreción de agua. Dentro de las 24 horas siguientes a la inducción de la anestesia se puede originar hiponatremia debido a la producción por los riñones de agua libre de electrolitos en presencia de vasopresina (6). Luego de cirugía ginecológica y en mujeres jóvenes es muy raro que la hiponatremia se acompañe de edema cerebral que origina convulsiones e hipoxia con sintomatología neurológica grave. No se conoce exactamente la patogenia de esta síndrome, sin embargo en pacientes de alto riesgo se deben tomar medidas de prevención, lo cual es muy difícil de identificar antes de la cirugía. Los sueros hipotónicos deben ser evitados, uso restringido de fluidos isotónicos e investigar el sodio plasmático si se sospecha la existencia de hiponatremia.

HIPONATREMIA INDUCIDA POR EL EJERCICIO

Se observa sobre todo en corredores de grandes distancias. Los riesgos de hiponatremia aumentan cuando el índice de masa corporal (IMC) es menor de 20 kg/m², en corredores que excedan las 4 horas, y una ganancia de peso exagerada durante la carrera (7). A pesar de un sodio plasmático normal o bajo en los corredores de maratones de grandes distancias se encontraron niveles elevados de vasopresina sobre todo si el ingreso voluntario de agua es mayor que las pérdidas (8).

HIPONATREMIAS DEBIDAS A MEDICAMENTOS

Actualmente las hiponatremias se deben en su gran mayoría a los medicamentos (9). Los medicamentos que más causan hiponatremia son los diuréticos seguido de los antidepresivos. Así mismo la desmopresina un análogo de la vasopresina puede originar hiponatremia, además drogas que aumentan la liberación de vasopresina o que incrementan su acción. El uso de desmopresina para la nicturia de los adultos mayores y la enuresis de los jóvenes se acompaña de hiponatremia (10). El uso moderno de la globulina inmune intravenosa (GIIV) se asocia a hiponatremia, siendo el mecanismo de producción multifactorial, se han descrito pseudohiponatremias e hiponatremia hipertónica (11). En la Tabla 2.3 se señalan algunos medicamentos de uso corriente que se pueden asociar a hiponatremia.

Tabla 2.3 Medicamentos de uso diario que se asocian a hiponatremia (9)

Diuréticos
Antidepresivos
Antiepilépticos
Hipotensores modernos
Antibióticos
Inhibidores de la bomba de protones

SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE LA HORMONA ANTIDIURETICA (SSIHA)

En este síndrome la secreción inadecuada de la vasopresina, la cual se debe a una alteración de la osmoregulación origina la concentración de la orina. El SSIHA se debe por ejemplo a lesiones en el sistema nervioso central (SNC), como hemorragias, tumores, infecciones en las cuales existe un aumento en la secreción de vasopresina. El neuroblastoma olfatorio, los cánceres del duodeno y páncreas y del pulmón provocan producción ectópica de la vasopresina. En los adultos mayores es posible una causa idiopática del SSIHA en quienes la hiponatremia es multifactorial (12).

Varios estudios muestran que en el SSIHA existe una secreción anormal de la vasopresina (13). Se ha postulado así mismo que puede existir una mutación en el receptor de la vasopresina en un denominado síndrome nefrogénico de antidiuresis (14). En la Tabla 2.4 se señalan los criterios esenciales para el diagnóstico del SSIHA (15) haciendo hincapié en que no es necesario determinar vasopresina plasmática ($> 10 \text{ ng/l}$), ya que una orina hipertónica $>300 \text{ mOsm/Kg}$ señala la presencia de vasopresina y una orina hipotónica $<100 \text{ mOsm/kg}$ su ausencia.

Tabla 2.4 Criterios esenciales para el diagnóstico del SSIHA

Disminución de la osmolalidad efectiva del fluido extracelular (270 mOsm/kg de H_2O)
Concentración urinaria alterada, $>100 \text{ mOsm/kg}$ de H_2O
Normovolemia
Sodio urinario aumentado con ingesta y excreción de agua y sal normal
Ausencia de uso de diuréticos
Ausencia de insuficiencia renal, pituitaria, tiroidea o adrenal

Test alterado de la carga de agua (incapacidad para eliminar al menos el 90% de una carga de agua de 20 ml/Kg en 4 horas y/o

incapacidad para diluir la orina con una osmolalidad menor de 100 mOsm/kg. Se recomienda no hacerlo si la hiponatremia es severa
Disminución de la concentración plasmática de ácido úrico (3)

HIPERVOLEMIA, HIPONATREMIA

La hiponatremia se presenta en la hipervolemia si el agua corporal total es mayor que el sodio corporal total, como se observa en la cirrosis, síndrome nefrótico, en la enfermedad renal crónica terminal y en la insuficiencia cardíaca, caracterizadas todas por la alteración en la excreción de agua.

En la Tabla 2.5 se señalan las principales etiologías de la hiponatremia con hipervolemia y en relación al sodio urinario

Tabla 2.5 Principales etiologías de la hiponatremia con hipervolemia y en relación al sodio urinario

Agua corporal total ↑↑
Sodio corporal total ↑
Sodio urinarios > 20 mEq/L Insuficiencia renal aguda o crónica
Sodio urinarios < 20 mEq/L Cirrosis Síndrome nefrótico Insuficiencia cardíaca congestiva

CIRROSIS

El volumen del líquido extracelular se encuentra aumentado en estos pacientes con insuficiencia hepática, existe ascitis y edema. El volumen plasmático se encuentra aumentado como consecuencia de la dilatación venosa esplacnica. Los pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática son portadores de varices digestivas y existe un aumento del

gasto cardiaco. La vasodilatación conduce a una disminución de la presión arterial media (PAM) y si el daño hepático progresa, aumentan la renina plasmática, la norepinefrina, la vasopresina y las endotelinas. Progresivamente la PAM disminuye así como el sodio plasmático. En animales de experimentación se ha observado una sobre expresión de las AQP2 regulada por la vasopresina en el túbulo colector (16).

SÍNDROME NEFRÓTICO

En algunos niños con síndrome nefrótico debido a la enfermedad por cambios mínimos, la hipoalbuminemia y la disminución de la presión oncótica plasmática hace que se modifiquen los componentes de la ley de Starling y se origina una contracción del volumen intravascular. Existe un defecto en la excreción renal de sodio en muchos pacientes con síndrome nefrótico y por tanto existe un incremento en el volumen efectivo circulante. Experimentalmente se ha observado que las AQP2 y la AQP3 están pobremente reguladas en el túbulo colector (16).

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL

En los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica el número de nefronas funcionantes disminuye notablemente, en ellos existe un importante aumento de la excreción fraccional de sodio para mantener el balance del sodio. Cuando el riñón no tiene la capacidad de excretar el sodio ingerido aparecen los edemas. Si la cantidad de agua ingerida excede el umbral de excreción se desarrolla un balance positivo de agua e hponatremia. Cuando la TFG es de unos 5 ml/minuto solo se filtran unos 7.5 litro por día y solo 2.2 litros del filtrado glomerular alcanza los segmentos dilucionales de la nefrona, lo cual representa la cantidad de agua libre de solutos que puede ser excretada por día (3).

INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA (ICC)

Los pacientes con insuficiencia cardiaca y edematizados presentan una disminución de la presión arterial media (PAM) y del gasto cardiaco por tanto tienen el volumen efectivo intravascular disminuido. Esta reducción activa los baroreceptores aórticos y carotídeos y se produce liberación de vasopresina a través de vías no osmóticas. Además esta disminución del volumen intravascular efectivo estimula el eje renina-angiotensina y se libera norepinefrina que a su vez disminuye aún más la TFG. Por tanto esta disminución de la TFG conduce a un incremento de la reabsorción en el túbulo proximal y disminuye la cantidad de agua que llega al túbulo distal. Por otra parte un gasto cardiaco disminuido y elevados niveles de angiotensina II son importantes estímulos de la sed. En el caso de que la ICC mejore con la reducción de la postcarga, los niveles plasmáticos de la vasopresina disminuyen y se mejora la excreción del agua. La hiponatremia se asocia a la severidad de la ICC y a la sobrevida del paciente, un sodio plasmático menor de $.120 \text{ mEq/L}$ se asocia a una ICC severa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPONATREMIA

Cuando la natremia es menor de 125 mEq/L la sintomatología de la hiponatremia se caracteriza por cefalea, bostezos, letargo, náuseas, ataxia reversible, convulsiones, psicosis todo como un resultado del edema cerebral. Se puede presentar como consecuencia de este edema cerebral severo, aumento de la presión intracraneal, herniación cerebral, depresión respiratoria y muerte. El edema cerebral se produce cuando la hiponatremia se instala rápidamente y constituye una emergencia médica. Es frecuente en los adultos mayores que han sido intervenidos quirúrgicamente y quienes han recibido diuréticos y soluciones intravenosas hipotónicas. La instalación del edema cerebral se asocia a la adaptación cerebral a la hipotonicidad. Al disminuir la osmolalidad extracelular se provoca ingreso de agua al interior de la célula, las cuales

aumentan de volumen y se produce el edema cerebral. Las acuaporinas 4 (AQP4) son responsables del movimiento de agua a través de la barrera hematoencefalica.

La sobre expresión de la AQP4, conduce a una mayor edematización del cerebro en la hiponatremia (17). La presión intracraneal se eleva como consecuencia del edema y se puede presentar un síndrome neurológico. Los mecanismos de la regulación de volumen previenen el edema cerebral en muchos pacientes hiponatremicos.

En las primeras horas, 1 a 3, desde el inicio de la hiponatremia se observa una disminución del volumen extracelular cerebral ya que existe un movimiento de fluidos dentro del líquido cefalorraquídeo y que luego pasa a la circulación sistémica. Una vez que comienza la hiponatremia la perdida de sodio y cloro extracelulares se inicia a los 30 minutos. Si la hiponatremia se prolonga en el tiempo por más de unas 3 horas, el cerebro se adapta mediante la perdida de electrolitos incluidos el potasio y solutos orgánicos, lo cual se traduce en una disminución de la osmolalidad cerebral con el resultado de pérdida de agua. Esos mecanismos de adaptación hacen que muchos pacientes entre ellos los adultos mayores, a pesar de una hiponatremia severa tengan pocos síntomas. Las mujeres en etapa premenstrual, los corredores de maratones, mujeres de edad avanzada tomando tiazidas, niños, pacientes psiquiátricos con polidipsia, pacientes hipoxemicos son más propensos a presentar edema cerebral agudo durante la hiponatremia (18). El manejo eficiente de estos pacientes se basa en evitar soluciones hipotónicas sobre todo en los periodos postoperatorios.

La mielinólisis central pontina (MCP) es un síndrome de desmielinización osmótica que en la mayoría de casos se produce tras una rápida corrección de la hiponatremia. Existen una serie de situaciones que

se asocian a un mayor riesgo, como el alcoholismo, la malnutrición, el uso prolongado de diuréticos y el trasplante hepático.

Confusión, delirio, alucinaciones, problemas de equilibrio, dificultad para deglutir. Disminución de la lucidez mental, somnolencia, letargo, respuestas deficientes, debilidad en la cara, los brazos o las piernas que generalmente afecta ambos lados del cuerpo. No hay un tratamiento específico para la MCP, se tratan sus síntomas y su evolución es prolongada.

Este padecimiento se consideraba fatal y en la actualidad, pacientes con formas severas o moderadas de MCP se recuperan neurológicamente bien (19).

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA

Para el tratamiento de la hiponatremia se debe tomar en consideración, sus síntomas y la duración de la misma. Una hiponatremia aguda que se desarrolla en 48 horas debe ser rápidamente tratada para evitar secuelas neurológicas debidas al edema cerebral. Recordar que si se corrige rápidamente una hiponatremia crónica existe el riesgo de una desmielinización osmótica.

HIPONATREMIA AGUDA SINTOMÁTICA

Se observa en pacientes hospitalizados, quienes reciben hidratación con sueros hipotónicos y se puede acompañar de convulsiones y otros síntomas y signos neurológicos. El edema cerebral es un riesgo por lo cual debe ser tratada rápidamente. Se corregirá el sodio plasmático 2 mEq/L/hora hasta la desaparición de los síntomas. La corrección se completará administrando solución hipertónica de ClNa al 3% a razón de 1 a 2 ml/h/Kg (20). Se administrara furosemida a la dosis de 40 mg IV que mejora la eliminación de agua libre y colabora en la normalización del

sodio plasmático. Cuando el paciente presenta convulsiones, obnubilación y coma el ClNa al 3% se administrara a razón de 4 a 6 ml/h/kg. Estos pacientes recibiendo soluciones salinas hipertónicas deben ser vigilados estrechamente y se determinaran los electrolitos cada 2 a 3 horas.

Se han propuesto varias fórmulas para estimar el aumento sodio plasmático luego de la administración de soluciones intravenosas, aun cuando tienen tendencia a subestimar la tasa de corrección (21). Una de estas fórmulas es la siguiente:

Cantidad de sodio necesaria (mEq)= (Sodio ideal-sodio real) x (0.6 o 0.5) x kg de peso.

Como se conoce, en condiciones normales el agua corporal total es igual en el hombre al 60% de la masa magra y en la mujer al 50%.

HIPONATREMIA CRÓNICA SINTOMÁTICA

Si la hiponatremia se ha instalado hace más de 48 horas o si no se conoce su duración, el tratamiento debe hacerse con cuidado. Se recomienda la siguiente conducta (19):

- a) Los niveles del sodio plasmático se deben aumentar en un 10% o cerca de 10 mEq/L ya que el agua cerebral es incrementada en solo un 10% en la hiponatremia severa crónica
- b) La administración de sodio por hora debe hacerse obligatoriamente a la velocidad de 1 a 1.5 mEq/L
- c) No se debe incrementar los niveles de sodio plasmático en más de 12 mEq/L/24 horas siendo la meta de 6 a 8 mEq/L.

Una vez obtenidos los niveles normales de natremia el tratamiento consiste en restricción hídrica.

HIPONATREMIA CRÓNICA ASINTOMÁTICA

Existen alteraciones que semejan los efectos tóxicos del alcohol que desaparecen al tratar la hiponatremia. Son pacientes con riesgo de caídas y fracturas (22). Estos pacientes deben ser investigados sobre hipotiroidismo, insuficiencia adrenal y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se debe controlar que medicamentos recibe. La hiponatremia puede ser moderada en este tipo de pacientes pero no evita las caídas.

En pacientes que cumplan adecuadamente el tratamiento, la restricción de líquidos es la primera medida para tratar una hiponatremia crónica asintomática. Se debe determinar el sodio y el potasio urinario para conocer exactamente la restricción líquida que requiere un paciente en particular (23). Si la concentración del sodio plasmático permanece bajo, < 130 mEq/L o el defecto en la dilución de la orina es importante que obligue a una restricción líquida de menos de 1 litro por día se debe pensar en aumentar la excreción de solutos o a la inhibición farmacológica de la vasopresina.

Para aumentar la excreción de solutos y agua libre se debe incrementar la ingesta de solutos (24).

Se administraran unos 2 a 3 gramos de sal adicional y además proteínas y un diurético de asa por ejemplo 40 mg. IV de furosemida estas medidas son efectivas para corregir la hiponatremia. Urea, administrar VO 15-60 g/d (0,25-0,5 g/kg/d) repartida en varias tomas, produce diuresis osmótica, aumento de la excreción de agua libre y aumento de la natremia. Indicaciones principales: hiponatremia moderada y severa por un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiuretica (SSIHA), cuando la restricción del aporte de líquidos no es eficaz o aceptable.

En las guías europeas actuales no se recomienda el uso de vaptanes y demeclociclina, derivada de la tetraciclina en el tratamiento de hiponatremia (25).

HIPONATREMIA HIPOVOLÉMICA

Se debe determinar el sodio plasmático y restringir los líquidos en mujeres mayores si se les administra tiazidas. Las tiazidas se suspenderán si aparece la hiponatremia. En la hiponatremia hipovolemica no son frecuentes los síndromes neurológicos ya que el sodio y el agua evitan cualquier cambio osmótico en el cerebro. Se hace necesario normalizar el volumen extracelular con coloides o cristaloides los cuales impiden la liberación no osmótica de la vasopresina. Según criterios los antagonistas de la vasopresina no deberían ser usados en estos pacientes (26).

HIPONATREMIA HIPOVOLÉMICA

En la ICC se deben restringir obligatoriamente el sodio y el agua. Los IECAS y los diuréticos serán utilizados. De esta manera se aumenta el gasto cardíaco y disminuyen los procesos neurohumorales que limitan la excreción de agua. Los diuréticos de asa disminuyen la reabsorción de agua al disminuir la acción de la vasopresina en el túbulo colector. Evitar las tiazidas ya que pueden agravar la hiponatremia al alterar la dilución de la orina. Los antagonistas V1 de la vasopresina elevan el sodio plasmático en pacientes con ICC y se asocian con mejores resultados a largo plazo (27).

En los pacientes con cirrosis se debe indicar restricción sódica y de agua. Los antagonistas de los receptores V2 de la vasopresina estimulan la excreción de agua y aumentan el sodio plasmático (28). El clearance del agua libre es aumentado por los diuréticos de asa una vez que el balance del sodio es conseguido. En la cirrosis la respuesta a los vaptanes es

menos importante que en el SSIHA o en la ICC. Los antagonistas de los receptores V2 de la vasopresina no originan hipotensión en los pacientes con insuficiencia hepática.

HIPERNATREMIA

La hiperosmolaridad plasmática refleja una elevación del sodio plasmático por encima de 145 mEq/l, es decir hipernatremia. La depleción de agua y la hiperosmolaridad son evitados por los mecanismos de concentración renal. Al disminuir la tasa de filtración glomerular (TFG), la llegada de solutos es menor y pueden existir alteraciones en la concentración de la orina. La incapacidad para lograr la hipertonicidad intersticial por menor reabsorción de sodio y cloro en la porción gruesa ascendente del asa de Henle como sucede con los diuréticos del asa también pueden ocasionar trastornos de la concentración de la orina. Además un aporte pobre en proteínas que limite la acumulación en la medular renal de la urea o alteraciones en el flujo sanguíneo medular también puede provocar trastornos en la concentración urinaria. Una insuficiencia en la producción de vasopresina o una falta de respuesta a la misma se acompañan de hipernatremia. Para prevenir la hipernatremia el más importante mecanismo de defensa es la sed.

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA DE LAS HIPERNATREMIAS

Las hipernatremia se pueden clasificar de acuerdo a si existe, hipovolemia, normovolemia o hipervolemia (29).

Hipovolemia: hipernatremia asociada con disminución del sodio total. En la Tabla 2.6 Se puede observar las características y etiología de esta situación (hipernatremia) y de acuerdo al sodio urinario

Tabla 2.6 Etiología de las hipernatremias hipovolémicas y de acuerdo al sodio urinario

Hipovolemia
Agua total del organismo↓↓
Sodio total del cuerpo ↓
Sodio urinario > 20 mEq/L
Pérdidas renales Diuréticos de asa u osmóticos Liberación de una obstrucción Enfermedades renales por lesión glomerular, tubulointersticial o vascular
Sodio urinario < 20 mEq/L
Pérdidas extrarenales Fístulas Quemaduras Diarreas Sudoración excesiva

Los pacientes con hipernatremia hipovolémica tienen perdida de sodio y agua, pero pierden más agua que sodio. Estos pacientes presentan signos de hipovolemia, es decir hipotensión ortostatica, signo del pliegue cutáneo, taquicardia, venas del cuello no turgentes, alteración del estado mental. Existe perdida de agua hipotónica de los riñones o del tracto gastrointestinal en este caso el sodio urinario es bajo, es decir menor de 20 mEq/L.

Normovolemia: hipernatremia asociada con sodio corporal total normal

En la Tabla 2.7 Se observa las características etiológicas de la hipernatremia con normovolemia

Tabla 2.7 Etiología de la hipernatremia con normovolemia

Normovolemia sin edemas
Agua corporal total ↓

Sodio corporal total normal
Sodio urinario variable
Pérdidas renales Diabetes insípida Hipodipsia
Pérdidas extrarenales Pérdidas insensibles: cutáneas, respiratorias

En general los pacientes portadores de hipernatremia por pérdida de agua, aparecen normovolemicos con sodio corporal total normal ya que sin sodio la pérdida de agua no origina una importante contracción de volumen. Para que la hipernatremia no se produzca cuando hay pérdida de agua debe estar acompañada de la ingesta de agua. La ingesta de agua inferior a lo necesario (hipodipsia) no es común, la hipernatremia aparece en aquellas personas que tienen alterada la percepción de la sed como son los niños muy pequeños y los adultos mayores y de esta manera no ingieren el agua necesaria. En el caso de hipertermia o en estados hipercatabólicos la pérdida de agua ocurre a través de la piel y el aparato respiratorio y están asociados a una osmolalidad urinaria elevada ya que la respuesta renal a la vasopresina es normal. Los ingresos determinan la concentración del sodio urinario. La pérdida renal de agua que conduce a una hipernatremia normovolemica resulta o bien de una incapacidad para producir o secretar vasopresina, es decir diabetes insípida central, o bien a la incapacidad para el túbulo colector de responder a la vasopresina es decir diabetes insípida nefrogenica. La sed y la respuesta apropiada del paciente para ingerir agua son los mecanismos fisiológicos para evitar el desarrollo de la hiperosmolalidad. Las poliurias se pueden deber a un incremento del clearance del agua libre (Clagualibre) o a un aumento del clearance osmolar (Closmolar). El aumento del clearance del agua libre se presenta debido a la alta ingestión de agua como en las polidipsias psicógenas o en las alteraciones de los mecanismos para la concentración de la orina, diabetes insípidas. Un aumento del clearance osmolar se presenta con el uso de diuréticos, pérdida renal de sal, exceso en la ingesta

de sal, vómitos (bicarbonaturia), administración de álcalis, administración de manitol: como diurético, en el caso del edema cerebral y para el lavado de la vejiga, luego de procedimientos urológicos.

DIABETES INSÍPIDA

Las alteraciones en la acción de la vasopresina son responsables de la diabetes insípida, la cual se caracteriza por poliuria y polidipsia. Los pacientes con diabetes insípida central y nefrogenica y la polidipsia primaria se acompañan de poliuria y polidipsia. Para su diagnóstico diferencial se toman en consideración sus caracterizas clínicas, la determinación de los niveles plasmáticos de vasopresina, la respuesta al test de privación del agua, seguido de la administración de vasopresina (30). En la Tablas 2.8 y 2.9 se hace referencia a los diferentes tipos de diabetes insípida, central o nefrogénica y sus causas.

Tabla 2.8 Tipos etiológicos de diabetes insípida central

Diabetes insípida central (DIC)
De origen familiar (1) Autosómico dominante presenta sólo DIC Autosómico recesivo, se asocia con diabetes mellitus, sordera, atrofia nervio óptico
Adquiridas Post traumática Postquirúrgica Tumores Histiocitosis Tuberculosis, sarcoidosis Aneurismas Meningitis Encefalitis Síndrome de Guillain-Barré Idiopáticas

Tabla 2.9 Tipos etiológicos de diabetes insípida nefrogénica

Diabetes insípida nefrogenica congénita, mutaciones en los genes que regulan acuaporinas y receptores de la vasopresina. Existen mutaciones en AVPR2 y el gen Xq28 que codifica los receptores de la vasopresina (AVPR) (31)
Diabetes insípida nefrogenica adquirida - Enfermedad renal crónica - Hipokalemia, hipercalcemia - Enfermedad de células falciformes - Malnutrición proteica - Uso terapéutico de litio - Uso terapéutico de demeclociclina (Tetraciclina) - Embarazo (secreción placentaria de vasopresina) (3)

Para el tratamiento de la DIC se utilizan agentes farmacológicos y terapia de reemplazo hormonal. El Pitressin (vsopresina acuosa) es útil en problemas agudos. Utilizar con precaución en cardiópatas y pacientes con enfermedad vascular periférica por sus efectos vasoconstrictores. Para pacientes crónicos con DIC se utilizará la desmopresina a la dosis de 10 a 20 µg intranasal cada 12 a 24 horas según la necesidad del paciente. La desmopresina oral a la dosis de 0.1 a 0.8 mg cada 12 horas. En caso de DIC parcial se pueden utilizar además de la desmopresina la clorpropamida, el clofibrato y la carmabazepina que aumentan la liberación de la vasopresina.

HIPERNATREMIA ASOCIADA CON AUMENTO DEL SODIO CORPORAL TOTAL

No es una forma común de hipernatremia se observa en pacientes que han recibido soluciones hipertónicas de ClNa o que han recibido bicarbonato de sodio. Puede presentarse en el caso del tratamiento del edema cerebral con soluciones hipertónicas de ClNa (39). También se observa en pacientes con hipoalbuminemia, edema e insuficiencia renal aguda que son incapaces de concentrar la orina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERNATREMIA

Los adultos mayores, los niños, los pacientes hospitalizados, los pacientes psiquiátricos, la diabetes no controlada y las alteraciones poliúricas primarias, son pacientes y situaciones que tienen un mayor riesgo de hipernatremia (18). Los síntomas y signos más comunes se refieren al sistema nervioso central: convulsiones (muy común en niños), espasticidad, hiperreflexia, irritabilidad, alteración del estado mental, contracturas musculares. Además náuseas, vómitos, hipertermia, sed intensa y dificultad respiratoria. Es posible que estos pacientes presenten secuelas neurológicas y la mortalidad en niños puede alcanzar hasta un 70%. Una hipernatremia mayor de 160 mEq/L en adultos se asocia con una mortalidad del 75% en ocasiones debido más a la enfermedad de base que a la propia hipernatremia.

TRATAMIENTO DE LA HIPERNATREMIA

Es posible hacer prevención sobre todo en pacientes hospitalizados con alteraciones en el mecanismo de la sed y en la incapacidad para ingerir agua libre (33). Se debe vigilar estrechamente el sodio plasmático y vigilar la administración de agua libre en los casos de recuperación de una injuria renal aguda (fase poliúrica), en los quemados, en el caso de diabetes mal controlada, estados hipercatabólicos, administración de soluciones hipertónicas.

Recordar que la hipernatremia siempre refleja un estado hiperosmolar por tanto se debe recuperar la tonicidad plasmática (18). En los pacientes hipovolemicos corregir el déficit de volumen y luego corregir el déficit de agua con soluciones glucofisiológicas y tomando en consideración las pérdidas de agua. En los pacientes normovolemicos corregir el déficit de agua y a largo plazo el tratamiento de la diabetes insípida central o nefrogenica. En los pacientes hipervolemicos eliminar

Miguel R. Rondón Nucete

sodio, administrar furosemida y de ser necesario hemodiálisis en los pacientes portadores de injuria renal aguda.

Una rápida corrección de la hipernatremia puede originar edema cerebral y convulsiones, por lo cual se recomienda su corrección en 48 horas corrigiendo el sodio plasmático a la tasa de 2 mEq/l/h.

Referencias

1. Caputo D, Bazerque F, Ayus JC. Agua y sodio. Fisiopatología. En: Ayus JC, Tejedor A, Caramelo C, eds. Agua, electrolitos y equilibrio ácido base. Aprendizaje .mediante casos clínicos. Buenos Aires: Editorial Médica panamericana; 2007:31-45.
2. Cogan M. Normal water homeostasis. In: Cogan M, ed. Fluid and Electrolytes. Norwalk, Conn: Lange; 1991:98-106.
3. Berl T, Parikh Ch. Disorders of water metabolism. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology, 5 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 94-110.
4. Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: What difference? J Am Soc Nephrol. 2008; 19: 194-196.
5. Morita S, Inokuchi S, Yamamoto R, Inoue S, Tamura K, Ohama S, et al. Risk factors for rhabdomyolysis in self-induced water intoxication (SIWI) patients. J Emerg Med. 2010; 38: 293-296.
6. Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer CD, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: A phenomenon of desalination. Ann Intern Med. 1997; 126:20-25.
7. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, Mannix RC, Wypij D, Binstadt BA, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. N Engl J Med. 2005; 352:1550-1556.
8. Hew-Butler T, Jordaan E, Stuempfle KJ, Speedy DB, Siegel AJ, Noakes TD, et al. Osmotic and nonosmotic regulation of arginine

vasopressin during prolonged endurance exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2072-2078.

9. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52:144-153
10. Palmer BF, Sterns RH. Fluid, electrolytes, and acid-base disturbances. *NephSAP.* 2009; 8:70-167.
11. Daphnis E, Stylianou K, Alexandrakis M, Xylouri I, Vardaki E, Stratigis S, et al. Acute renal failure, translocational hyponatremia and hyperkalemia following intravenous immunoglobulin therapy. *Nephron Clin Pract.* 2007; 106:143-148.
12. Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatremia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J.* 2010; 40:574-580.
13. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007; 356:2064-2072.
14. Decaux G, Vandergheynst F, Bouko Y, Parma J, Vassart G, Vilain C. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in adults: High phenotypic variability in men and women from a large pedigree. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:606-612.
15. Verbalis J. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and other hypo-osmolar disorders. In: Schrier R, ed. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:2012-2054.

16. Nielsen S, Frøkiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: From molecules to medicine. *Physiol Rev.* 2002; 82:205-244.
17. Yang B, Zador Z, Verkman AS. Glial cell aquaporin-4 overexpression in transgenic mice accelerates cytotoxic brain swelling. *J Biol Chem.* 2008; 283: 15280-15286.
18. Thurman J, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Wilcox C, ed. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008:337-352.
19. Louis G, Megarbane B, Lavoue S, Lassalle V, Argaud L, Poussel JF, et al. Long-term outcome of patients hospitalized in intensive care units with central or extrapontine myelination. *Crit Care Med.* 2012; 40: 970-972.
20. Hew-Butler T, Loi V, Pani A, Rosmer MH. Exercise-Associated Hyponatremia: 2017 Update. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4:21.
21. Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, Cappuccio JD, Kouides RW, Sterns RH. Hypertonic saline for hyponatremia: risk of inadvertent overcorrection. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2:1110-1117.
22. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM.* 2008; 101:583-588.
23. Furst H., Hallows KR, Post J, Chen S, Kotzker W, Goldfarb S, et al. The urine/plasma electrolyte ratio: A predictive guide to water restriction. *Am J Med Sci.* 2000; 319:240-244

24. Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:1076-1078.
25. <https://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.II.19.1.3>.
26. Jovanovich A, Berl T. Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. *Kidney Int.* 2013; 83:563-567.
27. Rossi J, Bayram M, Udelson JE, Lloyd-Jones D, Adams KF, Oconnor CM, et al. Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: Insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a VasopressinAntagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial. *Acute Card Care.* 2007; 9:82-86.
28. Berl T, Schrier RW. Vasopressin antagonist in physiology and disease. In: Singh A, Williams G, eds. *Textbook of Nephro-Endocrinology.* San Diego: Academic Press; 2009:249-260.
29. Berl T, Schrier R. Disorders of water metabolism. In: Schrier R, ed. *Renal and Electrolyte Disorders.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:1-44.
30. Lanese D, Teitelbaum I. Hyponatremia. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, Eds. *The Principles and Practice of Nephrology.* 2nd ed. St Louis: Mosby; 1995:893-898.
31. Gross P, Heduschka P. Inherited Disorders of Sodium and Water Handling. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology,* 5 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 579-589.

32. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL 3rd, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology*. 2008; 70:1023-1029.
33. Polderman KH, Schreuder WO, van Schijndel RJ, Thijs LG. Hypernatremia in the intensive care unit: An indicator of quality of care? *Crit Care Med*. 1999; 27: 1105-1108.

Acidosis y alcalosis metabólica

(Trastornos del equilibrio ácido-básico)

INTRODUCCIÓN

El equilibrio ácido-básico del organismo es regulado de tal manera que mantiene un pH arterial entre 7.35 y 7.45 y un pH intracelular entre 7.0 y 7.3. Esta regulación ocurre en el contexto de una permanente producción de ácidos provenientes del metabolismo la cual es acompañada de procesos amortiguadores intra y extracelulares con el apoyo de mecanismos reguladores respiratorios y renales. El objetivo de este capítulo no es hacer una exhaustiva revisión de estos mecanismos que son fundamentalmente del campo de la fisiología, sino presentar esas alteraciones ácido-básicas en un contexto clínico. Se señalan esos mecanismos en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1 Mecanismos implicados en la regulación del pH intra y extracelular

Producción neta de ácidos
En circunstancias normales la producción diaria de ácidos no volátiles es de 1 mmol de iones H ⁺ por kilo de peso (1)

Aparato respiratorio regula la tensión de CO ₂ (pCO ₂)
Riñones regulan concentración de bicarbonato
En la practica el pH realmente depende de la relación HCO ₃ ⁻ /PaCO ₂

ACIDOSIS METABÓLICA

Existe acidosis metabólica cuando el pH arterial esta disminuido más disminución del bicarbonato sérico (HCO₃⁻). La compensación respiratoria resulta en una disminución de la presión del dióxido de carbono arterial (PaCO₂).

Una vez que el diagnóstico de la acidosis metabólica ha sido establecido se calcula el anión gap (brecha anionica) según la siguiente fórmula:

$$\text{Anion gap} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{CO}_3\text{H}^-])$$

El anión gap en el individuo normal es entre 8 a 12 mEq/L.

La importancia de su cálculo radica en que permite diferenciar las acidosis metabólicas en dos tipos principales: acidosis metabólicas con anión gap elevado, lo que indica que la acidosis está causada por ganancia de ácidos, o con anión gap normal, ocasionadas por pérdida de bicarbonato, ya que la etiología y el tratamiento difieren.

También se debe determinar el anión gap urinario (AGU) el cual nos permite conocer indirectamente la excreción de amonio y según la siguiente fórmula:

$$\text{AGU} = (\text{Na} + \text{U} + \text{K} + \text{U}) - \text{Cl} - \text{U}$$

De tal manera que en las acidosis metabólicas de origen renal la excreción de amonio es baja y en las acidosis metabólicas extrarenales la

excreción de amonio se encuentra elevada. El AGU es normalmente de valor positivo entre 30 a 50 mEq/L.

En la Tabla 3.2 se establecen algunos criterios para el diagnostico de la acidosis metabólica de acuerdo al anión gap y AGU.

Tabla 3.2 Criterios diagnósticos de la etiología de la acidosis metabólica de acuerdo al anión gap y anión gap urinario

Bicarbonato plasmático disminuido
Solicitar gases arteriales para excluir una alcalosis respiratoria crónica
Calcular anión gap plasmático
Anión Gap normal
Calcular AGU
Valor positivo - Acidosis tubular renal proximal tipo 2 - Acidosis tubular renal distal hipokalemica tipo 1 - Acidosis tubular renal hiperkalemica tipo 4 - Acidosis de la enfermedad renal crónica
Valor negativo - Diarrea - Derivaciones reno-digestivas - Pérdida externa de secreciones pancreáticas o biliares
Si el anión gap esta elevado - De origen renal - Acidosis por uremia - De origen extrarenal - Acidosis láctica - Cetoacidosis diabética - Cetoacidosis por inanición - Cetoacidosis alcohólica - Envenenamiento (Etilen glicol, metanol, salicilatos) - Acidosis piroglutamica

En el presente texto se expondrán aquellas situaciones que son una verdadera emergencia y no se desarrollarán las acidosis tubulares renales.

ACIDOSIS METABÓLICA CON ANION GAP ELEVADO

De origen renal

ACIDOSIS METABÓLICA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

La acidosis metabólica en la enfermedad renal crónica se debe a la incapacidad renal para excretar los iones hidrogeniones en asociación con la acumulación de ácidos orgánicos y la pérdida de bicarbonato sobre todo en las nefritis tubulointersticiales. Puede existir disnea como resultado de los mecanismos compensatorios respiratorios. La acidosis agrava la hiperkalemia, inhibe el anabolismo proteico, acelera la pérdida de calcio de los huesos en donde los iones hidrogeniones son amortiguados (2). La corrección de la acidosis puede retardar la progresión de la enfermedad renal crónica (3). Si el bicarbonato plasmático está por debajo de 22mEq/L se debe administrar bicarbonato por vía oral, a menos que existan contraindicaciones. Sin embargo la asociación con una carga mayor de sodio puede agravar una hipertensión arterial, y la retención de líquidos. La acidosis severa sintomática es una indicación formal de diálisis (4).

De origen extrarenal

ACIDOSIS LÁCTICA

El ácido láctico es el producto final en el metabolismo anaeróbico de la glucosa y es producido por la reducción reversible del ácido pirúvico por la deshidrogenasa láctica y el NADH. Como muestra la siguiente fórmula:



El lactato se puede incrementar por tres razones (6). La primera sería un aumento en la producción de piruvatos, la segunda sería el aumento de la relación NADH/NAD⁺ y la tercera sería el aumento combinado de los piruvatos y la relación NADH-NAD⁺, esta última causa se observa en las acidosis lácticas severas.

Se pueden distinguir dos tipos de acidosis láctica. La tipo A como sucede en la hipotensión, sepsis, anemia severa, hemorragias, hipoperfusión tisular aguda, envenenamiento por monóxido de carbono, falla cardiopulmonar se debe a la poca perfusión de los tejidos o hipoxia aguda. En la tipo B no existe una hipoperfusión franca o hipoxia y se observa en los defectos congénitos del metabolismo de la glucosa del lactato, enfermedades malignas, drogas y toxinas, diabetes mellitus, hepatopatías (7).

El tratamiento se orienta a corregir la enfermedad de base, y oxigenación para mejorar la perfusión tisular. El uso de alcalinos no es universalmente aceptado, ya que la administración de bicarbonato puede deprimir aún más la función cardíaca y agravar la acidemia.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

La acumulación de los ácidos acetoacético y el β-hidroxibutírico, es la responsable de la cetoacidosis diabética la cual se desarrolla como consecuencia de la deficiencia de insulina y el incremento relativo o absoluto de glucagón (8). En el hígado la vía de la gluconeogénesis se encuentra estimulada al máximo. Así se produce diuresis osmótica y depleción de volumen por la hiperglicemia.

La acetoacidosis se produce como consecuencia de la excesiva producción de cetoácidos que excede la capacidad de excreción renal de los mismos y se elevan los cetoácidos plasmáticos. La acumulación de iones hidrogeniones (H^+) en el compartimiento extracelular disminuye la concentración de HCO_3^- , mientras los aniones cetoácidos aumentan su concentración. En las etapas tempranas de la cetoacidosis, cuando el volumen extracelular es todavía normal, los cetoácidos que se producen son rápidamente excretados por los riñones bajo la forma de sales de sodio y potasio. La excreción de estas sales es equivalente a la pérdida potencial de HCO_3^- . Esta pérdida de HCO_3^- en la orina al mismo tiempo que los riñones retienen $ClNa$ origina una acidosis metabólica con anión gap normal.

El tratamiento se basa en la administración de insulina IV y la administración de líquidos para corregir la depleción de volumen. Suministrar magnesio y fosfatos. El potasio solo se administrará si existe hipokalemia verdadera. Se administrará bicarbonato si la acidosis es severa (9).

CETOSIS POR INANICIÓN

El ayuno prolongado condiciona la producción aumentada de ácidos cetónicos, es decir cuerpos cetónicos que a su vez conducen a una acidosis metabólica con anión gap moderadamente elevado. La inanición conduce a un déficit de insulina y a un exceso de glucagón. Los cuerpos cetónicos se pueden elevar hasta 5 a 6 mmol/L (VN: 0.1 a 0.8 mmol/L) y el bicarbonato plasmático no es menor en general de 18 mEq/L. Una cetoacidosis más grave no se desarrolla debido a que los cuerpos cetónicos estimulan los islotes pancreáticos para liberar insulina y de esta manera la lipólisis es detenida. No hay una terapéutica específica para la cetoacidosis por inanición.

CETOACIDOSIS ALCOHÓLICA

Aparece en pacientes que abusan del etanol en forma crónica, mal nutridos y que a menudo tienen náuseas y vómitos. En estos pacientes disminuye la insulina aumenta el glucagón, se acelera la movilización de ácidos grasos y gran producción hepática de ácidos cetónicos. En estos pacientes la suspensión del alcohol, combinada con depleción de volumen e importante ayuno trae como consecuencia el aumento de los niveles de las catecolaminas, lo cual moviliza las grasas periféricas en forma importante y por tanto existe gran producción de ácidos cetónicos y una acidosis metabólica grave. Por otra parte el etanol origina acumulación del NADH (Nicotinamida Adenina Dinucleotido de Hidrogeno) y al aumentar NADH/NAD⁺ (Nicotin Adenin Dinucleotido) aumenta la relación entre el β -hidroxibutirato y el acetoacetato y por tanto más severa es la cetoacidosis. El tratamiento se basa en administrar glucosa, estimular la liberación de insulina para disminuir la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo y disminuir la producción hepática de ácidos cetónicos.

INTOXICACIÓN POR ETILENGLICOL

La intoxicación por etilenglicol origina una acidosis metabólica severa anion gap elevado. La dosis letal es de aproximadamente 100 a 120 ml. Los ácidos glicólico, fórmico y oxálico se generan por el metabolismo del etilen glicol por la aldehidodeshidrogenasa. El etilen glicol se encuentra en muchos solventes y anticongelantes y su ingestión puede ser accidental o con fines suicidas. Los síntomas son variados y se señalan en la Tabla 3.3 siendo los efectos iniciales de tipo neurológico y a medida que progresa puede existir una injuria renal aguda.

Tabla 3.3 Manifestaciones clínicas de la intoxicación por etilenglicol

Borrachera o ebriedad

Taquipnea
Convulsiones
Shock
Coma
Edema pulmonar NC
Dolor abdominal
IRA
Cristales de oxalato de calcio en orina

IRA: Injuría Renal Aguda; NC: No Cardiogénico

INTOXICACIÓN POR METANOL

El metanol también es metabolizado por la aldehidodeshidrogenasa y produce formoaldehído que se transforma en ácido fórmico. Su dosis letal es de 60 a 250 ml y se encuentra en barnices, y se conoce también como alcohol metílico, siendo su ingestión por accidente o con fines suicidas. En la Tabla 3.4 se señalan las manifestaciones clínicas de la intoxicación por metanol

Tabla 3.4 Manifestaciones clínicas de la intoxicación por metanol

Etilismo agudo
Dolor abdominal (Pancreatitis)
Convulsiones
Injuría Renal Aguda
Ceguera
Hemorragia cerebral
Síndrome parkinsoniano
Tratamiento

Ambas intoxicaciones constituyen una emergencia médica. Para el manejo de estas intoxicaciones es bueno calcular la brecha osmolar según la siguiente fórmula:

$\text{Omolalidad} = 2 \times \text{Na}^+ + \text{BUN}/2.8 + \text{glucosa}/18 + \text{concentración de etanol}/4.6$

El BUN, la glucosa y la concentración de etanol se miden miligramos por decilitro. Se debe incluir el etanol ya que muchas intoxicaciones suceden durante la ingestión de etanol. La brecha osmolar normal es menor de 10 mOsm/L.

La ingestión de 15-30 ml de una solución al 100% de uno de los dos agentes tóxicos puede desencadenar una grave intoxicación, con acidosis metabólica, con incremento del anión gap ($> 16 \text{ mEq/l}$) y del hueco osmolar ($> 25 \text{ mOsm/kg}$), predominantemente en las intoxicaciones por metanol (10).

El tratamiento de estas intoxicaciones, consiste en medidas generales de apoyo para mantener la estabilidad hemodinámica y la oxigenación y la ventilación correctas, el uso de anti-convulsionantes y la corrección de la acidosis metabólica. Las indicaciones de hemodiálisis (HD) son: valores plasmáticos $> 0,5 \text{ g/l}$, para ambos tóxicos, acidosis metabólica con pH arterial $< 7,1$ refractaria al tratamiento farmacológico con bicarbonato, la presencia de ceguera o de insuficiencia renal. La HD depura el tóxico y sus metabolitos y normaliza el medio interno. En la intoxicación por metanol, la administración de ácido folínico incrementa la degradación del ácido fórmico en H_2O y CO_2 , y puede reducir la gravedad de las lesiones oculares. En la intoxicación por etilenglicol el tratamiento con piridoxina y tiamina incrementa la degradación del ácido glioxálico.

Además de las medidas de soporte vital, los intoxicados pueden ser tratados con FOMEPIZOL O 4-METILPIRAZOL, el cual inhibe la aldehideshidrogenasa y previene la formación de los metabolitos tóxicos (11). Si estos recursos no están disponibles se utilizara el etanol el cual

tiene gran afinidad por la aldehidodeshidrogenasa y es más eficaz cuando sus niveles plasmáticos son de 100 a 200 mg/dl. En este caso se requiere una vía venosa central ya que una solución de alcohol absoluto disuelto al 10% en solución glucosada al 5% es hiperosmolar (2.000 mOsm/kg).

Salicilatos

El ácido acetilsalicílico (aspirina) puede causar toxicidad aguda accidental o intencional. La producción de ácido láctico aumenta cuando en niveles tóxicos de aspirina se altera la unión en la fosforilación oxidativa. La producción de cetoácidos puede estar aumentada en niños. Aparece una acidosis metabólica con unión gap aumentado cuando se acumulan el ácido láctico, los cetoácidos, el ácido salicílico y otros ácidos orgánicos. El centro respiratorio es directamente estimulado por los salicilatos. La disminución de la presión del dióxido de carbono (PaCO_2) y el aumento de la ventilación contribuyen al desarrollo de una alcalosis respiratoria que es más evidente en los adultos.

Además de las medidas de soporte vital, para el tratamiento de la toxicidad por salicilatos, la primera medida es corregir la acidosis metabólica y elevar el pH urinario. Cuando se incrementa el pH sistémico, la fracción ionizada del ácido salicílico aumenta lo cual impide la acumulación de la droga en el sistema nervioso central.

Por otra parte una orina con pH alcalino favorece la excreción urinaria ya que la fracción ionizada de la droga no es reabsorbible por los túbulos renales. Si la toxicidad es grave y los niveles plasmáticos de la droga son superiores a 80 mg/dl, está indicada la hemodiálisis para acelerar la eliminación de la droga.

ACIDOSIS PIROGLUTAMICA

El ácido piroglutámico también conocido como 5-oxoprolina.

Es un componente como intermediario en el metabolismo del glutatión. La acidosis metabólica con anión gap elevado ha sido descrita en pacientes que reciben dosis terapéuticas de paracetamol conocido también como acetaminofen (12). Si la acidosis es severa los pacientes presentan alteraciones del estado mental caracterizadas por confusión hasta el coma. Se debe sospechar una acidosis por ácido piroglutámico en pacientes que han ingerido recientemente acetaminofen y presentan una acidosis con anión gap elevado.

ACIDOSIS METABÓLICA DE ORIGEN EXTRARENAL CON ANION GAP NORMAL Y ANION GAP URINARIO DE VALOR NEGATIVO

Diarrea

Las secreciones intestinales distales al estómago son ricas en bicarbonato (HCO_3), la pérdida acelerada de este puede conducir a una acidosis metabólica. Al existir la depleción de volumen el riñón recibe señales y de esta manera se reabsorbe una mayor cantidad de Cl-Na^+ , así, esta mayor reabsorción más la pérdida intestinal de bicarbonato de sodio originan una acidosis metabólica con anión gap normal. La respuesta renal es la de aumentar la eliminación de ácidos aumentando la excreción urinaria de amonio (5). En el túbulo proximal debida a la hipokalemia por las pérdidas intestinales y a la disminución del pH plasmático se estimula la síntesis de amonio. El amonio actúa como un amortiguador urinario y permite una mayor excreción de iones hidrogeniones a través de la nefrona distal. El tratamiento de la diarrea asociada a una acidosis metabólica implica en primer caso tratar la diarrea. Se debe administrar potasio alcalino que permite tratar la acidosis y la hipokalemia.

DERIVACIONES RENODIGESTIVAS

La derivación del uréter dentro de un asa intestinal se utiliza en el caso de una vejiga neurogénica o en el caso de una cistectomía. Se puede desarrollar una acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap normal como consecuencia de la absorción por el intestino de cloruro de amonio (ClNH_4). El amonio por la circulación portal se transforma en urea en el hígado y se evita la encefalopatía por hiperamoinemia. Este proceso metabólico consume bicarbonato y por tanto puede haber acidosis metabólica. Puede existir una alteración en la acidificación de la orina que agrava la acidosis.

CONCLUSIÓN

Para el tratamiento de la acidosis metabólica usualmente se utiliza el bicarbonato de sodio o el citrato (9). El bicarbonato de sodio el más utilizado en nuestro medio se puede administrar por vía oral o por vía endovenosa.

El citrato se administra por vía oral, como citrato de sodio, citrato de potasio o ácido cítrico, solos o en combinación. El citrato no debe administrarse con medicamentos que contengan aluminio ya que se puede absorber rápidamente como aluminio libre y provocar en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) una encefalopatía aluminica.

El déficit de bicarbonato en milimoles se puede estimar con la siguiente formula (1):

Déficit de HCO_3^- = $(0,5 \times \text{Peso magro}) \times (\text{Bicarbonato deseado} - \text{HCO}_3^-)$.

Suministrar el 50% de la dosis calculada en las primeras 4 horas; reevaluar a las 2 horas los gases arteriales y administrar el resto en las

siguientes 24 horas. Recordar que el uso excesivo de bicarbonato puede conducir a sobrecarga de volumen, hipernatremia e hipokalemia; además acidosis cerebral severa, coma y muerte (13).

ALCALOSIS METABOLICA

INTRODUCCIÓN

La excesiva retención de álcalis conduce a una alcalosis metabólica, que se caracteriza por una concentración de bicarbonato mayor de 28 mEq/L o una concentración de dióxido de carbono mayor de 30 mEq/L. La presión arterial de CO₂ (PaCO₂) se aumenta como consecuencia del aumento del pH debido a la elevación del HCO₃⁻ que origina hipoventilación. Por tanto la elevación del HCO₃⁻, del pH y de la PaCO₂ coexisten en la alcalosis metabólica. Para que se produzca una alcalosis metabólica sostenida debe existir un factor adicional que altera la excreción de bicarbonato ya que cuando el bicarbonato se eleva el riñón responde eliminado el exceso de álcalis.

PATOGENIA

Cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es inferior a 30 ml/minuto (VN: 90 a 120 ml/minuto) y se administra bicarbonato se puede producir una alcalosis metabólica (AM). Por lo demás la AM sostenida se debe siempre a una alteración en la regulación de los transportadores que controlan la excreción de ácido y la reabsorción de bicarbonato por los riñones. La más notables de la alteración de esta regulación es la anormal estimulación para el transporte de iones en el túbulo colector (14). Esta estimulación es en general secundaria a las anormalidades en la reabsorción del Na⁺ y Cl⁻ que se producen antes de que la orina alcance el túbulo colector. La alcalosis metabólica puede ocurrir por señales anormales o alteraciones genéticas en la estimulación del túbulo colector

para el transporte de iones. En la Tabla 3.5 se citan las diferentes posibilidades en cuanto a la patogenia de la AM

Tabla 3.5 Patogenia de la alcalosis metabólica

Estimulación primaria del transporte de iones en el túbulo colector (Na ⁺ uptake, H ⁺ y K ⁺ secreción) Debida a los mineralocorticoides Mutaciones en CENaTC o de su vía de señales
Estimulación secundaria del transporte de iones en el túbulo colector (Na ⁺ uptake, H ⁺ y K ⁺ secreción) Pérdidas extrarenales de Cl ⁻ y perdidas secundarias de K ⁺ Pérdidas renales de Cl ⁻ y pérdidas secundarias de K ⁺ Farmacológicas, diuréticos Mutaciones en los genes de los cotrasportadores Cl ⁻ -Na ⁺ Administración de álcalis cuando la excreción de HCO ₃ está alterada como en la ERC

CENaTC: Canales Epiteliales de Sodio en el Túbulo Colector; ERC: Enfermedad Renal Crónica

Tomado y modificado de (15)

ETIOLOGÍA

En general y tomando en consideración su patogenia se clasifican en tres grupos (14).

1. Pérdida sostenida de cloro e hipovolemia por vómitos, aspiración nasogástrica, uso de tiazidas y diuréticos de asa, uso en exceso de mineralocorticoides, hipomagnesemia, posthipercápnica (13).
2. El exceso de mineralocorticoides puede inducir y mantener una alcalosis metabólica, como en el síndrome de Cushing e hiperaldosteronismo primario. También pueden existir anomalías en el transporte de iones en el túbulo colector que simulan un exceso de actividad de los mineralocorticoides.

3. Administración de álcalis o ingestión de los mismos sobre todo cuando existe una disminución importante de la TFG, es decir menor de 30 ml/minuto.

En las Tablas 3.6 y 3.7 se señalan las causas de alcalosis metabólica por estimulación primaria y secundaria del transporte de iones en el túbulo colector.

Tabla 3.6 Causa de alcalosis por estimulación primaria del transporte de iones en túbulo colector

Exceso de mineralocorticoides
Hiperaldosteronismo primario por adenoma o hiperplasia
Síndrome de Cushing
Tumor secretante de corticotropina
Tumor secretante de renina
Estimulación de la secreción de aldosterona por la ACTH (16)
Síndromes adrenogenitales
Tratamiento con 9-alfa-fluorocortisol
Inhalación de 9 α -fluoroprednisolona
Exceso aparente de mineralocorticoides
Regaliz
Carbenoxolona
Síndrome de Liddle
Deficiencia de 11 β -hydroxisteroidea deshidrogenasa
Elevadas dosis de glucocorticoides
Metilprednisolona

Tomado y modificado de (15)

Tabla 3.7 Causa de alcalosis por estimulación secundaria del transporte de iones en túbulo colector causas comunes y poco comunes

Pérdida digestiva de Cl ⁻ (frecuente)
Vómitos
Aspiración nasogastrica

Diarreas con pérdida de Cl ⁻ (poco frecuente) Diarrea congénita ligada al Cl ⁻ Adenoma vellosa del colon Ileostomía de alto gasto
Uso de diuréticos (frecuentes) Tiazidas Diuréticos de asa
Incapacidad para reabsorber Cl ⁻ ligado al Na ⁺ Síndrome de Bartter (17) Síndrome de Gitelman (18)
Otras causas Recuperación de una hipercapnia crónica Gastrocistoplasia Fibrosis quística Deficiencia severa de potasio

Tomado y modificado de (15)

CLÍNICA

La alcalosis metabólica ligera o moderada es bien tolerada con poca sintomatología clínica digna de destacar. En pacientes con enfermedad coronaria cardíaca el efecto adverso más importante es la hipokalemia por su peligro de arritmias (19). Un bicarbonato plasmático superior a 45 mEq/L la presión de oxígeno (PaO₂) disminuye a menos de 50 mm de Hg debido a la hipoventilación, se observa hipocalcemia como consecuencia de la alcalemia.

Si la alcalosis es más grave por ejemplo superior a 50 mEq/L el paciente puede presentar; convulsiones, tetania, delirio o estupor. La alcalemia, la hipokalemia, la hipocalcemia y la hipoxia son responsables del estado mental del paciente.

DIAGNÓSTICO

EXÁMENES (13)

Los exámenes de laboratorio en la alcalosis metabólica revelan aumento de pH y de la concentración de bicarbonato en el plasma, aumento compensatorio de PaCO₂. Con frecuencia se observa una hipokalemia debido al intercambio transcelular por hidrogeniones.

1. Gases arteriales. Revelan un aumento del pH por encima de 7.45, un bicarbonato mayor de 26 mEq/L y la PaCO₂ mayor de 40 mm de Hg.
2. Electrolitos (Na, K, Ca y Cl). Para constatar alteraciones asociadas con la alcalosis metabólica como la hipokalemia, la hipocloremia e hipocalcemia. Recordar que un paciente con alcalosis metabólica aguda es muy susceptible a la tetania.
3. Electrocardiograma. Para detectar arritmias cardíacas.
4. Urea y creatinina.

TRATAMIENTO

Diagnosticar y tratar específicamente la causa de la alcalosis metabólica. Si existe una fuente exógena de álcali (bicarbonato, citrato, lactato o acetato) se debe suspender la fuente que puede estar exacerbando dicha alcalosis.

ALCALOSIS METABÓLICA CLOROROSENSIBLE

Se debe administrar cloro en forma de ClNa, ClK, o ambos es útil para el manejo de las alcalosis con cloro urinario bajo. La administración

de líquidos que contienen cloro con potasio disminuye la alcalosis permitiendo la excreción renal del exceso de bicarbonato.

Los pacientes con succión nasogástrica o vómitos pueden beneficiarse de anti-H₂ o inhibidores de H/K-ATPasa (omeprazol) que disminuyan la secreción ácida gástrica, además de corregir el déficit de cloro existente.

El tratamiento de la alcalosis metabólica en pacientes edematosos por ejemplo con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es más complejo puesto que el cloro urinario está reducido dado que la perfusión renal está disminuida, por tanto la administración de soluciones que contengan cloro no aumentará la excreción de bicarbonato, ya que el volumen de sangre arterial efectivo reducido no se corregirá con este tratamiento. Aquí la administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica, acetazolamida (500 mg una al día oral o iv), puede ser útil si la función renal es normal. Si existe hipopotasemia, el uso de diuréticos ahorradores de K como el amiloride o la espironolactona son recomendables. La hemodiálisis o la hemofiltración venovenosa continua, con baño bajo en acetato, bajo en bicarbonato o alto en Cl, se recomienda en pacientes con insuficiencia renal, sobrecarga de volumen y alcalosis metabólica.

Cuando existe una alcalosis metabólica severa, con sintomatología neurológica, se debe administrar CIH IV por vena central, para disminuir la concentración plasmática de bicarbonato.

La cantidad necesaria para reducir la concentración de bicarbonato plasmática se estima según la siguiente fórmula: $0.5 \times \text{Peso corporal} \times \text{disminución de bicarbonato deseada en mEq/L}$, ya que el volumen de distribución del bicarbonato es más o menos el 50% del peso corporal total. La mitad de la dosis estimada se administra en 4 horas y el resto hasta completar las 24 horas, solicitando gases arteriales cada 2 a 4 horas (20).

El cloruro de amonio (NH_4Cl) y el hidrocloreuro de Arginina no deben utilizarse por el riesgo de encefalopatía y de hiperkalemia (21).

ALCALOSIS METABÓLICA CLORUORESISTENTE

En estos casos lo fundamental es tratar la causa. Si por ejemplo existe exceso de mineralocorticoides o un hiperaldosteronismo primario se debe administrar una dieta baja en sodio (2 gramos/día) para disminuir la perdida urinaria de potasio, espironolactona (200 a 400 mg al día), o bien si aparecen efectos secundarios como ginecomastia, impotencia o reducción de la libido en los varones puede utilizarse amiloride de 5 a 20 mg al día. Así mismo en el caso del hiperaldosteronismo primario se extirpará el adenoma causante de la anomalía teniendo en cuenta la gravedad de la hipertensión arterial y el riesgo quirúrgico (20).

En el caso de hipopotasemia severa suplementos de potasio. En el síndrome de Bartter el tratamiento más efectivo son los inhibidores de las prostaglandinas como por ejemplo Indometacina 150 - 200 mg/día (20), que disminuye en forma importante la pérdida de Cl^- (15).

ACIDOSIS RESPIRATORIA (HIPERCAPNIA PRIMARIA)

INTRODUCCIÓN

La acidosis respiratoria se caracteriza por un aumento de la PaCO_2 (Presión de dióxido de carbono) en los fluidos orgánicos y del CO_2 y disminución del pH. Se presenta un incremento secundario del bicarbonato plasmático el cual forma parte de la acidosis respiratoria (22). Los niveles de la PaCO_2 pueden ser mayores de 45 mm de Hg. Los pacientes con acidosis respiratoria que viven a grandes altitudes pueden tener una PaCO_2 baja (23). En pacientes cardiopatas con muy bajo gasto cardiaco y función respiratoria conservada puede ocurrir eucapnia

arterial o aun hipocapnia junto a una severa hipercapnia venosa (24,25). En la acidosis respiratoria aguda, es decir menos de 24 horas no se eleva el HCO_3^- , esté no puede amortiguar la elevación brusca del dióxido de carbono a no ser que se complique con una alcalosis metabólica. En la acidosis respiratoria crónica, es decir mayor de 36 horas el riñón regenera bicarbonato y existe una elevación progresiva del bicarbonato plasmático. Además si en una acidosis respiratoria crónica, el HCO_3^- es menor de 28 mEq/L puede existir una acidosis metabólica asociada.

ETIOPATOGENIA

Las causas de la acidosis metabólica (13) se clasifican en:

1. Enfermedades tóraco-pulmonares
 - a. Enfermedades respiratorias agudas y síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
 - b. Obstrucción aguda de la vía respiratoria por aspiración, tumores y espasmo laríngeo o bronquial.
 - c. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 - d. Neumonías severas.
 - e. Edema agudo del pulmón.
2. Limitación de la caja torácica
 - a. Enfermedades neuromusculares como Guillain-Barré, traumatismo medular alto, crisis de miastenia grave y medicamentos (curare, succinilcolina).
 - b. Disfunción del ventilador mecánico.
 - c. Paro cardiorespiratorio.
 - d. Varios: Traumatismo torácico, síndrome de apnea-sueño (síndrome de Pickwick), neumotórax, hidrotórax, cifoescoliosis y esclerosis sistémica progresiva.
3. Lesiones del sistema nervioso central

- a. Depresión del centro respiratorio: sobredosis de sedantes, narcóticos o anestésicos.
- b. Lesiones del tallo cerebral por accidente cerebrovascular y traumatismo craneoencefálico.

El aparato respiratorio es el responsable de mantener una ventilación normal (normocapnia o eucapnia) al ajustar la ventilación alveolar (VA) por minuto equiparándola a la tasa de producción de CO₂. Los principales elementos son los sistemas respiratorios que generan un gradiente de presión que garantizan el intercambio de aire al cual se opone otros sistemas.

La hipercapnia se produce cuando la ventilación alveolar se reduce o no logra aumentar adecuadamente en respuesta a una elevación de la producción de CO₂. La reducción de la ventilación alveolar se debe a una disminución de la ventilación minuto o un aumento en la ventilación del espacio muerto sin un aumento compensatorio apropiado de la ventilación minuto.

Puede haber insuficiencia ventilatoria cuando el aparato respiratorio soporta una carga excesiva frente a una competencia neuromuscular para conseguir un esfuerzo inspiratorio eficaz. Cuando aumenta la carga de la ventilación minuto (p. ej., como ocurre en la sepsis) un aparato respiratorio comprometido no puede cumplir con este aumento de la demanda y la competencia neuromuscular determina la capacidad para sostener la ventilación alveolar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ACIDOSIS RESPIRATORIA

La hipercapnia clínica casi siempre se acompaña de hipoxemia, por tanto es difícil precisar si las manifestaciones específicas se deben a la elevación de la PaCO₂ o a la disminución de la PaO₂

No obstante, se deben tener presentes las disfunciones neurológicas, cardiovasculares y renales para un diagnóstico adecuado y una terapéutica eficaz (23,26).

Desde el punto de vista neurológico la sintomatología es variada por ejemplo se observa ansiedad marcada, desaliento total, desorientación, confusión, incoherencias, agresividad. En la hipercapnia crónica el paciente presenta un estado semejante al uso de narcóticos, pérdida de la memoria, irritabilidad, somnolencia. Aparición de convulsiones, cefalea, visión borrosa edema de papila. El coma hipercápnico ocurre en pacientes portadores de exacerbaciones de insuficiencia respiratoria crónica que reciben oxígeno terapia con alto flujo de O₂ (27).

La sintomatología cardiovascular de la hipercapnia aguda leve o moderada se caracteriza por piel caliente y enrojecida, pulso saltón, sudoración, aumento del gasto cardiaco y puede haber presión arterial normal o elevada. Cuando la hipercapnia es severa existe disminución del gasto cardiaco e hipotensión arterial. Las arritmias cardiacas pueden aparecer en aquellos pacientes con hipercapnia aguda o crónica que reciben digoxina.

Desde el punto de vista renal, un incremento agudo de la Pa CO₂ superior a 70 mm de Hg origina vasoconstricción renal e hipoperfusión, por el contrario elevaciones leves y moderadas se acompañan de vasodilatación renal. Durante la hipercapnia sostenida hay retención de sal y agua sobre todo en el caso de enfermedades pulmonares como el cor pulmonar. Además de los efectos de la ICC sobre el riñón existe una estimulación del sistema nervioso simpático y del eje renina-aldosterona-angiotensina con la consecuencia de un aumento de la resistencia vascular renal y un aumento de los niveles de la hormona antidiurética y el cortisol (27).

DIAGNÓSTICO

Si se sospecha una acidosis respiratoria se deben determinar: pH, PaO₂, SaO₂, Pa CO₂, HCO₃, es decir en nuestro medio los denominados gases arteriales. Estos deben señalar un pH menor de 7.35, un bicarbonato plasmático mayor de 28 mEq/L, y una Pa CO₂ por encima de 45 mm de Hg. Si estas determinaciones revelan una hipercapnia asociada a la acidemia al menos un elemento de la acidosis respiratoria debe estar presente (28). Sin embargo la hipercapnia se puede asociar con un pH normal y aun alcalino si otras alteraciones acido-básicas están presentes.

La clínica, los resultados de los exámenes de laboratorio son de interés para resolver si el aumento de la PaCO₂ es de origen primario o se trata de una respuesta adaptativa frente a una alcalosis metabólica.

TRATAMIENTO

La administración de oxígeno es de suma importancia en el tratamiento de la acidosis respiratoria ya que la retención de CO₂ en estos pacientes siempre se acompaña de hipoxemia (29). En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica la administración de O₂ puede agravar la hipercapnia.

Se debe tratar o mejorar la enfermedad de base responsable de la hipercapnia. Se debe asegurar una vía aérea libre que permita la oxigenación la cual se hará por catéter nasal (bigote nasal) a un flujo de 5 litros por minuto para otros solo 2 a 3 litros (13). La intubación endotraqueal y el soporte ventilatoria mecánico se utilizará cuando la oxigenación no puede ser asegurada por procedimientos no invasivos y la hipercapnia progresa y el paciente presenta obnubilación o si el paciente es incapaz de toser y está libre de secreciones. Se deben tratar eficazmente si existen las infecciones pulmonares, utilizar

broncodilatadores y eliminar secreciones, todo lo cual es beneficioso para el paciente. Se debe tratar de mantener un pH sanguíneo de aproximadamente 7.30 mediante la administración de bicarbonato si se indica una hipoventilación programada (1).

ALCALOSIS RESPIRATORIA (HIPOCAPNIA PRIMARIA)

INTRODUCCIÓN

La alcalosis respiratoria se caracteriza por una disminución de la PaCO₂, que origina un aumento del pH en el contexto clínico de una hiperventilación pulmonar. La disminución secundaria del HCO₃⁻ que se observa en la hipocapnia aguda y crónica forma parte de la alcalosis respiratoria. Las reservas totales de CO₂ están disminuidas y la Pa CO₂ es menor de 35 mm de Hg. Existen dos tipos de alcalosis respiratoria la aguda que es sintomática, se acompaña por ejemplo de parestesias, taquipnea y la crónica que es asintomática.

ETIOPATOGENIA

Las causas más frecuentes de alcalosis respiratorio son (13):

1. Hiperventilación psicógena.
2. Hiperventilación por hipoxia, como consecuencia de embolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca, ascenso a grandes alturas y edema pulmonar agudo.
3. Hiperventilación neurogénica central, producto de accidentes cerebrovasculares, encefalitis, meningitis, tumor cerebral, traumatismo craneoencefálico, intoxicación por salicilatos y xantina.

4. Varios: Coma hepático, delirium tremens, septicemias y ventilación mecánica.

La alcalosis respiratoria es un desorden del equilibrio ácido-básico normal muy frecuente en las embarazadas y en habitantes de grandes alturas (30). Es un trastorno también frecuente en pacientes en estado crítico ya sea solo o formando parte de alteraciones mixtas del equilibrio ácido-básico. En estos pacientes si la PaCO_2 , está por debajo de 20 a 25 mm de Hg es un signo de muy mal pronóstico. La presencia de hipocapnia traduce una transitoria o persistente hiperventilación alveolar relativa con producción predominante de CO_2 que origina un balance negativo de CO_2 (28). La hipocapnia primaria también puede ocurrir por pérdidas extrapulmonares de CO_2 como en la diálisis u otros procedimientos de circulación extracorpórea (maquina corazón-pulmón).

Un aumento del trabajo ventilatoria origina la hiperventilación alveolar en los pacientes y que se refleja en la hipocapnia primaria. Esto se debe a señales que se originan en el pulmón, en los quimiorreceptores periféricos (carótida, aorta), en los quimiorreceptores del cerebro o en otros centros cerebrales.

Las hepatopatías, la sepsis, los medicamentos y la voluntad aumentan la respuesta de los quimiorreceptores cerebrales al CO_2 . La hipoxemia es el estímulo más importante para la ventilación alveolar, requiere para producirse que la PaCO_2 sea menor de 60 mm de Hg. La alteración de los mecanismos ventilatorios, la hiperventilación psicógena, y las lesiones del sistema nervioso central originan la hiperventilación alveolar.

La adaptación a la hipocapnia aguda se caracteriza por una disminución importante del HCO_3^- debida a la acción de amortiguadores no vinculados al bicarbonato y de origen extrarenal. La adaptación a la

hipocapnia crónica implica también una disminución del HCO_3^- pero relacionada con la excreción de iones H^+ por el túbulo renal (31).

En conclusión en las más importantes alteraciones del equilibrio ácido-básico existen unos cambios primarios relacionados con la PaCO_2 o modificaciones en la concentración de HCO_3^- y a continuación existe una segunda respuesta que trata de compensar esos cambios. Esta segunda respuesta trata de minimizar la acidosis corporal debida a los primeros cambios. Si no existe esa segunda respuesta es necesario investigar una alteración del equilibrio ácido-básico adicional (31).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan confusión mental, delirio, parálisis de extremidades, dolor torácico, parestesias. Espasmo carpo-pedal, lipotimias. En niños prematuros la hipocapnia aguda puede originar daño cerebral permanente.

DIAGNÓSTICO

Historia clínica completa, gases arteriales, para confirmar la presencia de hiperventilación. Los resultados revelan pH mayor de 7.45, PaCO_2 menor de 35 mm de Hg, HCO_3^- disminuido. Solicitar calcemia, funcionalismo renal, función pulmonar, radiografía de tórax.

TRATAMIENTO

El tratamiento está orientado hacia la enfermedad causante de la alcalosis respiratoria. La hipocapnia renal sea espontanea o deliberada, en los pacientes hospitalizados puede originar daño permanente o transitorio en el cerebro y en los sistemas cardiovasculares y respiratorio (32).

Respirar dentro de una bolsa de papel, o el uso de una máscara que provoca la respiración del dióxido de carbono otra vez, ayuda algunas veces a reducir los síntomas. Oxígeno terapia en el caso de una alcalosis respiratoria debida a una hipoxemia severa. En pacientes que presentan hipoxemia y alcalosis respiratoria en grandes alturas, entre nosotros “mal de paramo”, se puede utilizar la acezolamida 250 a 500 mg dos veces al día (30).

TRASTORNOS MIXTOS DEL EQUILIBRIO ÁCIDOBÁSICO

En la Tabla 3.8 se señalan los trastornos mixtos del equilibrio acido-básico.

Tabla 3.8 Trastornos mixtos del equilibrio acido básico

Acidosis metabólica y acidosis respiratoria
Alcalosis metabólica y alcalosis respiratoria
Alcalosis metabólica y acidosis respiratoria
Acidosis metabólica y alcalosis respiratoria
Acidosis metabólica y alcalosis metabólica
Acidosis metabólica mixta
Alcalosis metabólica mixta
Desordenes triples

Los trastornos mixtos del equilibrio acido-básico se refieren a la presencia simultánea de dos o más trastornos del equilibrio acido-básico.

Algunas entidades clínicas se asocian frecuentemente con alteraciones mixtas del equilibrio acido-básico: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia pulmonar, paro cardiorespiratorio, sepsis, intoxicación por drogas, diabetes mellitus. En la enfermedad renal crónica terminal, con cierta frecuencia, se presentan este tipo de trastornos mixtos graves (33).

Si se mide la PaCO_2 , y excede 5 mm de Hg de su valor estimado la acidosis metabólica se asocia a una acidosis respiratoria. Este trastorno mixto puede observarse en pacientes con diarrea, hipokalemicos con parálisis de músculos respiratorios o en la acidosis tubular renal (ATR), en pacientes con injuria renal severa e insuficiencia hipercapnica respiratoria, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia circulatoria y en el caso del paro cardiorespiratorio no tratado. El tratamiento y de acuerdo a la gravedad del cuadro implica, oxigenoterapia, broncodilatadores, antibióticos, esteroides, intubación y diálisis, y administración de álcalis lo cual debe evitarse si la PaCO_2 es mayor de 50 mm de Hg.

La alcalosis metabólica combinada con la alcalosis respiratoria se observa en enfermos con hipocapnia primaria y enfermedad hepática alcohólica, en pacientes con vómitos, con aspiración nasogastrica, en pacientes con hipokalemia severa, uso de diuréticos, en pacientes que reciben álcalis si existe ERC. Durante el embarazo, en pacientes con ICC que reciben diuréticos. El contexto clínico señalará el tratamiento, por ejemplo en pacientes con depleción de volumen soluciones de ClNa y suspender los diuréticos, tratar la hipokalemia, inhibidores del secreción gástrica, diálisis con soluciones bajas en bicarbonato, acetazolamida, hacer respirar al paciente en una bolsa o recipiente cerrado, ventilación mecánica en caso de parálisis de los músculos respiratorios.

La alcalosis metabólica con acidosis respiratoria se observa con frecuencia en los pacientes portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y que reciben diuréticos, con un pH de 7.44, una PaCO_2 en 55 mm de Hg, HCO_3^- 6 mEq/L, Na^+ 135 mEq/L, K^+ 3.8 mEq/L, Cl^- 84 mEq/L, y un anión gap de 15 mEq/L. Las circunstancias clínicas guiarán el tratamiento que se basa en corregir la depleción de volumen, la hipokalemia, inhibir secreciones gástricas, acetazolamida, diálisis con bajo contenido en HCO_3^- .

La acidosis metabólica asociada a una alcalosis respiratoria se observa en pacientes con hipertermia, hipotensión, septicemia a gram negativos, hipoxemia, edema pulmonar, hiperventilación mecánica. En niños y adultos asmáticos y el uso de esteroides a dosis elevadas. Si la causa es una intoxicación por salicilatos, provocar emesis, forzar diuresis, alcalinizar la orina, diálisis. Además y de acuerdo a la clínica: administrar álcalis y manejo de la enfermedad de base.

La acidosis metabólica y alcalosis metabólica es un trastorno mixto que se observa en la cirrosis hepática por alcoholismo, paciente que desarrollan cetoacidosis y acidosis láctica sobre todo en pacientes que presentan vómitos y reciben diuréticos. En la cetoacidosis diabética luego del tratamiento con bicarbonato. En este padecimiento el pH fluctúa entre 7.36 a 7.40, la PaCO_2 entre 31 y 40 mm de Hg y el HCO_3^- entre 17 y 24 mEq/L. La clínica guiará el tratamiento, se debe tratar la enfermedad de base y cada uno de los trastornos del equilibrio ácido-básicos presentes (34).

La acidosis metabólica mixta se puede observar en pacientes con cetoacidosis diabética o alcohólica en pacientes urémicos, en pacientes con diarreas severas con pérdidas importantes de HCO_3^- . Estos pacientes muestran un pH de 7.12, una PaCO_2 en 16 mm de Hg y un bicarbonato en 5 mEq/L. Se debe tratar la causa subyacente y la acidosis con reposición de bicarbonato en 24 a 48 horas.

La alcalosis metabólica mixta se presenta en pacientes con un aumento primario del bicarbonato, quienes reciben diuréticos, presentan vómitos, con hipokalemia severa y exceso de mineralocorticoides. Se debe tratar la causa subyacente y tratar la alcalosis.

Las alteraciones en la concentración de bicarbonato o de PaCO_2 se acompañan de una respuesta compensadora en el otro elemento. Si la

compensación es adecuada o no, permitirá detectar si existe un segundo o tercer trastorno asociado, en lo que constituyen los trastornos mixtos que son muy frecuentes en la práctica clínica y que implican una mayor gravedad.

Para detectar los trastornos mixtos debe tenerse en cuenta que una compensación nunca conseguirá normalizar el pH. La gasometría y el anión gap permiten distinguir fácilmente la existencia o no de un trastorno mixto.

En los trastornos triples hay dos alteraciones metabólicas más una acidosis respiratoria o alcalosis y se puede observar en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en la hipotensión severa, en la sepsis, en la insuficiencia cardíaca avanzada, en la reanimación cardiopulmonar.

Su tratamiento y la prioridad de las actuaciones a seguir dependerá de la causa y del trastorno ácido-base predominante, teniendo siempre en cuenta las alteraciones electrolíticas asociadas.

Clínicamente estos pacientes con trastornos triples presentan confusión, convulsiones, coma, angina de pecho, edema de papila bilateral, cefaleas, vómitos, tetania, arritmias cardíacas debido a la alcalosis importante.

Referencias

1. Palmer BF. Normal Acid-Base Balance. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 142-148.
2. Alpern RJ, Sakhaee K. The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: homeostatic mechanisms produce significant morbidity. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29:291-302
3. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:2075-2084.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1-150.
5. Garibotto G, Sofia A, Robaudo C, Saffioti S, Sala MR, Verzola D, et al. Kidney protein dynamics and ammonia genesis in humans with chronic metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15:1606-1615.
6. Madias N. Lactic acidosis. *Kidney Int*. 1986; 29:752-774.
7. Hoffman R, Kirrane B, Marcus S. A descriptive study of an outbreak of clenbuterol-containing heroin. *Ann Emerg Med*. 2008; 52:548-553.
8. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, Kudva YC, Muller LA, Xu J, et al. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care*. 2008; 31:643-647.

9. Sabatini S, Kurtzman N. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:692-695.
10. Adroge HJ, Madias ME. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med.* 1998; 338:26-34.
11. Kraut J, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: Clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:208-225.
12. Brooker G, Jeffery J, Nataraj T, Sair M, Ayling R. High anion gap metabolic acidosis secondary to pyroglutamic aciduria (5-oxoprolinuria): Association with prescription drugs and malnutrition. *Ann Clin Biochem.* 2007; 44:406-409.
13. Caraballo A. Alteraciones del equilibrio ácido.básico. En: Caraballo A. editor. *Manual de emergencias médicas, tercera edición.* Universidad de los Andes, Consejo de Publicaciones, Mérida, Venezuela; 2010: 96-99.
14. Gennari FJ. Pathophysiology of metabolic alkalosis: a new classification based on the centrality of stimulated collecting duct ion transport. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58:626-636
15. Gennari FJ. Alcalosis metabólica. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 160-168.
16. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S et al. A chimaeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature.* 1992; 355:262-265.

17. Guay-Woodford LM. Bartter syndrome: unraveling the pathophysiologic enigma. *Am J Med.* 1998; 105:151-161
18. Simon DB, Lifton RP. The molecular basis of inherited hypokalemic alkalosis: Bartter's and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol.* 1996; 271:961-966
19. Hulter HN, Sebastian A, Toto RD, Bonner EL Jr, Ilnicki LP. Renal and systemic acid-base effects of the chronic administration of hypercalcemia-producing agents: calcitriol, PTH, and intravenous calcium. *Kidney Int* 1982; 21:445-458.
20. Hulter HN. Pathogenesis and management of metabolic alkalosis. *Curr Opin Crit Care* 1996; 2:424-431.
21. Bushinsky DA, Gennari FJ. Life-threatening hyperkalemia induced by arginine. *Ann Intern Med.* 1978; 89:632-634.
22. Adrogué HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int.* 2009; 76: 1239-1247.
23. Epstein SK, Singh N. Respiratory acidosis. *Respir Care.* 2001; 46:366-383.
24. Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Assessing acid-base status in circulatory failure: Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med.* 1989; 320:1312-1316.
25. Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Arteriovenous acid-base disparity in circulatory failure: Studies on mechanism. *Am J Physiol.* 1989; 257:1087-1093

26. Madias NE, Adrogué HJ. Respiratory acidosis and alkalosis. In: Greenberg A, ed. *Primer on Kidney Diseases*. 5th ed. Philadelphia Elsevier Saunders; 2009: 91–97.
27. Madias NE, Adrogué HJ. Respiratory acid-base disorders. In: Seldin and Giebisch's *The Kidney*. 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2013:2113–2138.
28. Adrogué HJ, Madias NE. Respiratory Acidosis, Respiratory Alkalosis, and Mixed Disorders. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 169-181.
29. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. et al. Meta-analysis: Ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med*. 2009; 151:566-576.
30. Palmer BF. Evaluation and treatment of respiratory alkalosis. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60:834-838
31. Adrogué HJ, Madias NE. Secondary responses to altered acid-base status: The rules of engagement. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 2:920-923.
32. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med*. 2002; 347:43-53.
33. Madias NE, Perrone RD. Acid-base disorders in association with renal disease. In: Schrier SW, Gottschaid CW, eds. *Diseases of the Kidney*. 5th ed. Boston: Little, Brown; 1993:2669–2699.
34. Leung JM, Landow L, Franks M, Soja-Strzepa D, Heard SO, Arieff AI, et al. Safety and efficacy of intravenous Carbicarb in patients

undergoing surgery: Comparison with sodium bicarbonate in the treatment of mild metabolic acidosis. Crit Care Med. 1994; 22:1540-1549.

Crisis hipertensivas

INTRODUCCIÓN

La marcada elevación de la presión arterial, a menudo superior a 180.120 mm de Hg, se pueden clasificar como una emergencia o como una urgencia hipertensiva. En una emergencia está peligrando en ese momento la vida del paciente (a cortísimo plazo: minutos u horas), mientras que en la urgencia, peligra, pero no agudamente, sino crónicamente. Es decir a mediano o largo plazo. (1). En la emergencia hipertensiva hay daño del órgano blanco u órgano diana, como por ejemplo isquemia coronaria, aneurisma disecante de la aorta, edema pulmonar, encefalopatía hipertensiva, hemorragia cerebral, eclampsia. En la emergencia hipertensiva la presión arterial (PA) debe ser reducida mediante medicación parenteral en 20 a 40 mm de Hg en los próximos 10 a 30 minutos, con la finalidad de limitar el daño a los órganos blancos y de ser posible en una unidad de cuidados intensivos (2). En la urgencia hipertensiva existe elevación de la PA pero no hay daño en los órganos

dianas. La reducción de la PA es gradual durante horas y con medicación oral (3).

El principio fundamental para tratar a un paciente como emergencia hipertensiva es la presencia de disfunción del órgano diana o blanco.

Muchos pacientes acuden a las emergencias con niveles elevados de presión arterial; sin embargo, solo una pequeña proporción de pacientes requerirá tratamiento de emergencia con terapia parenteral intravenosa (IV) inmediata.

Los pacientes que presentan una PA agudamente elevada (PA sistólica > 200 mm Hg o PA diastólica > 120 mm Hg) sin síntomas de disfunción de órgano final, deben iniciar su tratamiento médico como urgencia, no como una emergencia hipertensiva.

Por lo tanto, debe tenerse en cuenta el equilibrio entre la hipertensión y el beneficio de una disminución inmediata de la PA en contra del riesgo de una disminución significativa en la perfusión del órgano diana o blanco.

La emergencia hipertensiva puede ocurrir en varios contextos clínicos, pero lo más común es que se desarrolle en pacientes crónicos no tratados o en pacientes con pobre control de su hipertensión arterial (HTA). En muchos de estos pacientes crónicos la elevación de la PA no altera la perfusión del órgano debido a la autorregulación. La autorregulación que aparece en el cerebro y en los riñones se refiere a la capacidad que tienen los vasos de relajarse o de contraerse en respuesta a modificaciones en la presión de perfusión y por eso mantienen la perfusión del órgano normal. Los canales de calcio tipo L son los responsables de este mecanismo en el cerebro y en los riñones (4). En este capítulo se desarrolla el tema de las crisis hipertensivas, su etiopatogenia,

epidemiología, diagnóstico y tratamiento con el objetivo de un manejo acertado de los pacientes con esta grave patología.

ETIOPATOGENIA

La hipertensión arterial primaria o esencial y la secundaria se pueden complicar de una emergencia o de una urgencia hipertensiva, pero se pueden presentar de novo, es decir en sujetos no hipertensos (5). Las manifestaciones clínicas de una emergencia hipertensiva pueden ser de tipo neurológico, cardíaco, renal u obstétrico. En algunos casos diferenciar si la elevación tensional es la causa o consecuencia de la emergencia hipertensiva es difícil. Por tanto un diagnóstico preciso y una evaluación de la crisis hipertensiva es necesaria para instituir un tratamiento adecuado.

La patogenia de las crisis hipertensivas es variable por ejemplo, en la glomerulonefritis aguda, en pacientes con esclerodermia, en la estenosis de la arteria renal en estos casos la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está muy aumentada. En el feocromocitoma, la intoxicación por cocaína, en las lesiones de la medula espinal la elevación de la PA se debe a un exceso de liberación de catecolaminas.

La lesión de los órganos blancos o diana se produce en el caso de las emergencias hipertensivas cuando los mecanismos autorregulatorios no son capaces de mantener una presión de perfusión normal en ciertos lechos vasculares, cuando la PA se eleva por encima de los rangos autorregulatorios (6). El daño endotelial resultante origina pérdida de las propiedades antitrombóticas del endotelio, con activación de la cascada de la coagulación y de las plaquetas, con aumento de la permeabilidad de la pared vascular, proliferación de las células del musculo liso vascular con isquemia tisular y finalmente necrosis fibrinoide.

Estos cambios van unidos a la activación del sistema hormonal con la liberación de sustancias vasoactivas, SRAA, catecolaminas, endotelinas, vasopresina, que mantienen un círculo vicioso caracterizado por la elevación de la PA y daño vascular (3).

La necrosis fibrinoide es el típico cambio estructural que se produce en las pequeñas arterias y arteriolas del riñón y del cerebro. Puede existir edema cerebral. En la esclerodermia la emergencia hipertensiva se asocia a una microangiopatía trombótica. Otros mecanismos pueden alterar la autorregulación por ejemplo el uso de furosemda, el uso de bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridinicos y la enfermedad progresiva arteriolar en la circulación cerebral y renal. En la Figura 4.1 demuestra una lesión típica de necrosis fibrinoide.

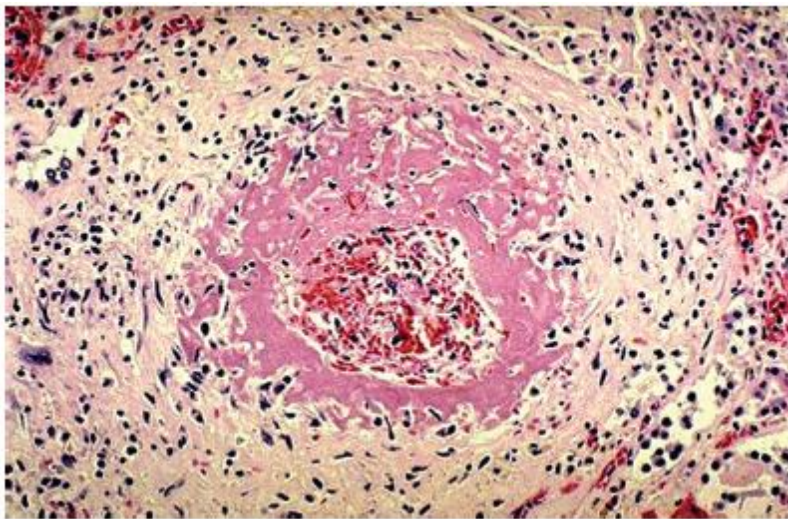


Figure 4.1 Necrosis fibrinoide, la gráfica muestra un material homogéneo de color rosado, en la arteria renal interlobar de un paciente con una emergencia hipertensiva severa.

Tomado de (2)

EPIDEMIOLOGIA

Se estima que entre un 1% a un 2% de los sujetos hipertensos pueden desarrollar una crisis hipertensiva (7). En un trabajo de Zamplagione B et al (8),” de 14.000 pacientes que acudieron al departamento de emergencia el 76% por urgencias hipertensivas y el 24 % por emergencias hipertensivas, siendo la presentación clínica más frecuente el infarto cerebral (24.%), seguido del edema pulmonar agudo (22%), encefalopatía hipertensiva (16%), insuficiencia cardíaca aguda (14%), infarto al miocardio (12%), hemorragia cerebral (5%), eclampsia (5%) y aneurisma disecante de la aorta (2%)”. En los Estado Unidos de América se hospitalizan al año de 1 a 2 casos por millón de habitantes (6).

DIAGNÓSTICO

La primera pregunta que se debe hacer es si se trata de una emergencia hipertensiva o es una urgencia hipertensiva, ya que la conducta terapéutica es diferente como se ha señalado en la introducción de este capítulo. Es muy importante conocer la severidad de las lesiones – si existen – de los órganos blancos. En algunos casos los antecedentes guiarán el diagnostico en otros casos cuando existe por ejemplo alteración del estado mental la evaluación del paciente para el diagnóstico será más extensa. En todo caso en la Tabla 4.1 se estimó prudente elaborar una guía para el diagnóstico de una crisis hipertensiva.

Tabla 4.1 Guía diagnostica evaluadora de los pacientes con crisis hipertensivas.

Elaboración de una historia clínica completa con el diagnóstico y tratamiento que recibe
Síntomas y signos de lesión cerebral cardíaca, renal y visual
Señalar la ingesta de vasopresores y drogas ilícitas
Toma de la presión arterial (dos brazos y una pierna)

Examen físico
Cardiaco, vascular, pulmonar, neurológico, fondo de ojo
Exámenes de laboratorio
Hematología completa, examen completo de orina, creatinina, urea, electrolitos.
ARP, aldosterona, catecolaminas si hay sospecha de HTA secundaria
Electrocardiograma, radiografía del tórax
Investigaciones adicionales
Ultrasonido abdominal y Doppler renal bilateral, RM cerebral, ecocardiografía, TC tóraco- abdominal o RM.

ARP: Actividad de Renina Plasmática; HTA: Hipertensión Arterial; RM: Resonancia Magnética; TC: Tomografía Computarizada

Tomado y modificado de (2)

Un examen físico cuidadoso de los sistemas cardíacos, pulmonares, vascular periférico y neurológico es necesario, haciendo hincapié en el estado mental del paciente. El examen del fondo de ojo es mandatorio para descartar exudados, hemorragias, y edema de papila. Se busquen signos de hipertensión arterial secundaria: un soplo abdominal hace pensar en hipertensión renovascular; ausencia o retardo del pulso radio-femoral hace sospechar una coartación aortica; una masa abdominal nos orienta en caso de aneurisma de aorta abdominal o riñones poliquísticos; un exoftalmos hace sospechar un hipertiroidismo; estrías abdominales y obesidad central se investigará un síndrome de Cushing; pacientes con datos de anemia hemolítica y trombocitopenia orienta hacia causas de microangiopatía trombótica.

En cuanto a exámenes complementarios se refiere, se debe solicitar una hematología completa, examen completo de orina, urea, creatinina, electrolitos (9). Es recomendable conocer las cifras de creatinina en los tres últimos meses lo cual ayuda para diferenciar un proceso renal agudo de uno crónico. Una glomerulonefritis se debe sospechar cuando el paciente

presenta hipertensión arterial severa, deterioro agudo de la función renal, hematuria y cilindros hemáticos en sedimento urinario.

Si existe la sospecha de una hipertensión arterial secundaria se tomaran muestras para la actividad de renina plasmática (ARP), aldosterona, catecolaminas y metanefrinas plasmáticas antes de iniciar el tratamiento. Recordar que el labetalol puede originar falsos positivos en relación a los valores de catecolaminas y metanefrinas.

Se ordenara una radiografía de tórax y un electrocardiograma que permite descartar un infarto agudo del miocardio e informa sobre el tamaño de la silueta cardíaca. El ultrasonido Doppler renal bilateral informa sobre anormalidades en el tamaño de los riñones o en su perfusión en pacientes con sedimento urinario patológico.

Se practicarán: tomografía axial computarizada y resonancia magnética para diferenciar un accidente cerebro vascular hemorrágico o trombótico. Para diagnosticar una disección de aorta o un feocromocitoma se solicitarán ecocardiografía, ultrasonido abdominal, tomografía computarizada o resonancia magnética.

TRATAMIENTO

Recomendaciones generales para el tratamiento de la crisis hipertensiva

1. Un paciente con una emergencia hipertensiva debe ser tratado en una unidad de cuidados intensivos (UCI).
2. Evitar la hipoperfusión de los tejidos.
3. El descenso rápido de la PA con la nifedipina puede causar infarto cerebral (10).

4. El objetivo del tratamiento hipotensor, no es el de normalizar rápidamente la PA, sí el de prevenir la lesión de los órganos blancos, evitando la hipoperfusión.
5. La reducción puede ser de un 20 a un 25% en la primera hora, luego otro 25% en las 6 horas siguientes y lograr una PA de 140.90 mm de Hg en las próximas 24 a 48 horas, de acuerdo a las condiciones clínicas del paciente.
6. A menudo estos pacientes tienen depleción de volumen, por tanto se deben evitar la administración de diuréticos e hidratar oportunamente al paciente lo cual garantiza una buena perfusión tisular y evita el descenso brusco de la PA.
7. Los pacientes con un ACV, disección aortica y en los que se deban usar agentes anticoagulantes deben recibir recomendaciones adicionales, por ejemplo en la disección aortica la PA sistólica debería ser un poco menor de 100 mm de Hg si el paciente lo tolera (7).
8. Una vez que la PA arterial se estabilice durante una 12 a 24 horas la medicación intravenosa se reduce gradualmente y se inicia la VO habitualmente con bloqueadores de los canales de calcio (BCCa), α y β bloqueadores, bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y tomando en consideración las investigaciones sobre la etiología secundaria de la HTA.

MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS

En la Tabla 4.2 se citan los medicamentos utilizados hoy en día para el tratamiento de las crisis hipertensivas y se señalan algunos nuevos agentes

Tabla 4.2 Medicamentos útiles en el tratamiento de las crisis hipertensivas

Nitroprusiato de sodio
Biturato de clevidipine
Nicardipina
Fenoldopam
Nitroglicerina
Labetalol
Nitroprusiato de sodio Mecanismo de acción: vasodilatador Indicaciones: Cualquier emergencia hipertensiva, riesgo de intoxicación por tiocianato y cianide. Evitar en insuficiencia renal y hepática Dosis: 0.25 a 10 µg/Kg/minuto IV, proteger recipiente Se ha sugerido abandonar su uso en las emergencias hipertensivas (11).
Biturato de clevidipine Mecanismo de acción: vasodilatador, bloquea canales de Ca⁺⁺ Indicaciones: Emergencias hipertensivas en general, ser cuidadoso en los casos de estenosis aortica e insuficiencia cardíaca aguda Dosis: 1 a 2 mg/hora en infusión IV aumentando cada 5 a 10 minutos hasta 16 mg/hora
Nicardipina Mecanismo de acción: Vasodilatador, bloquea los canales de Ca⁺⁺ Indicaciones: Emergencias hipertensivas en general. No utilizar en la insuficiencia cardíaca aguda Dosis: 5 a 15 mg IV cada hora
Fenoldopam Mecanismo de acción: vasodilatador, agonista de los receptores 1 de la dopamina Indicaciones: Emergencias hipertensivas en genera, evitar en pacientes con glaucoma Dosis: 0.1 a 0.3 µg/kg/min en infusión IV
Nitroglicerina Mecanismo de acción: vasodilatador, aumenta receptores de los nitratos Indicaciones: Especialmente en la isquemia coronaria y en el edema pulmonar Dosis: 5-100 µg/min en infusión IV

Labetalol
Mecanismo de acción: inhibidor adrenérgico. Bloqueador α_1 - y β
Indicaciones; Emergencias hipertensivas en general. Evitar en la insuficiencia cardíaca aguda
Dosis: 20 a 80 mg en forma de bolos cada 10 minutos o 0.5 a 2 mg/min en infusión IV

En la Tabla 4.3 se señalan los medicamentos de uso corriente en el tratamiento de las urgencias hipertensivas

Tabla 4.3 Tratamiento de las urgencias hipertensivas

Captopril
Mecanismo de acción: Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina I
Indicaciones: Urgencias en general. No administrar durante el embarazo
Dosis: 25 mg sublingual cada 1 a 2 horas
Efectos secundarios: Angioedema, tos, elevación de azoados
Furosemida
Mecanismo de acción: diurético de asa
Indicaciones: particularmente en pacientes con sobrecarga de volumen
Dosis: 20 a 40 mg VO cada 2 a 3 horas
Efectos secundarios: depleción de volumen, hiponatremia, hipokalemia
Clonidina
Mecanismo de acción: Agonista α_2 central
Indicaciones: Hipertensión resistente. Evitar en pacientes con bradicardia sinusal. No suspender en forma brusca
Dosis: 0.1 a 0.2 mg VO cada 1 a 2 horas
Efectos secundarios: efecto rebote al suspenderse, bradicardia, sedación
Isradipina
Mecanismo de acción: Bloqueador de los canales de calcio (BCCa)
Indicaciones: pacientes con cifras de PA constantes. Evitar en caso de enfermedad del nódulo sinusal
Dosis: 5 a 10 mg VO cada 4 a 6 horas
Efectos secundarios: cefalea, taquicardia, edema periférico, rubor
Labetalol

Mecanismo de acción: bloqueador α_1 -, β
 Indicaciones: hipertensión arterial inducida por el embarazo (HIE)
 Dosis: 200 a 400 mg VO cada 2 a 3 horas
 Efectos secundarios: broncoespasmo, bloqueo cardiaco, insuficiencia cardíaca congestiva

En la Tabla 4.4 se hace referencia a las situaciones clínicas específicas, las cuales deben recibir tratamiento inmediato para prevenir evoluciones letales de una emergencia hipertensiva

Tabla 4.4 Especificas situaciones clínicas que deben recibir tratamiento de la emergencia hipertensiva

Cardíacas
Isquemia coronaria aguda, infarto al miocardio
Insuficiencia cardiaca, edema pulmonar
Aneurisma disecante de aorta (ADA)
Renales
Glomerulonefritis aguda
Enfermedad sistémica con daño renal
Estenosis de la arteria renal
Crisis renal esclerodermica
Neurológicas
Encefalopatía hipertensiva
ACV isquémico
Hemorragia intracerebral
Exceso de catecolaminas
Feocromocitoma
Abuso de cocaína
HTA perioperatoria
Cirugía cardíaca
Otras cirugías
HTA postoperatoria
Cirugía cardíaca
Otras cirugías
Embarazo

Eclampsia
En las emergencias cardíacas las drogas de elección: Nitroglicerina, Nicardipina, Clevidipine, Fenoldopam (ADA), Labetalol, Nitroprusiato de sodio (ADA), diuréticos. Se deben evitar: Dióxido, hidralazina, β bloqueadores.
En las emergencias hipertensivas renales las drogas de elección son: Fenoldopam, Nicardipina, Labetalol, Clevidipine, Diuréticos Se deben evitar: Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, los esteroides y los diuréticos.
En las emergencias hipertensivas cerebrales las drogas de elección son: Nicardipina, Fenoldopam, Labetalol, Clevidipine, Nitroprusiato de sodio, Urapidil.
En el caso de exceso de catecolaminas las drogas de elección son: Fentolamina, Labetalol, β bloqueadores Se deben evitar los diuréticos.
En la HTA perioperatoria o postoperatoria las drogas de elección son: Nitroglicerina, Nicardipina, Clevidipine, Labetalol, Fenoldopam, Urapidil.
En la eclampsia las drogas de elección: Labetalo, Alfametildopa, Sulfato de Magnesio, Nifedipina de acción prolongada. Se deben evitar: Nitroprusiato de sodio, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II.

Los objetivos a lograr con esta terapéutica son los siguientes (2):

1. En el caso de las emergencias cardíacas los objetivos son: mantener una buena perfusión tisular, disminuir la postcarga y disminuir la lesión de la pared vascular alcanzando una presión arterial sistólica (PAS) entre 100 y 120 mm de Hg.
2. En el caso de las emergencias renales los objetivos son: disminuir las resistencias vasculares y la sobrecarga de volumen sin disminuir el

flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. En el caso de la crisis esclerodérmica disminuir la PA menos de 140/90 mm de Hg y a largo plazo mantener una PA menor de 130.85 mm de Hg.

3. En el caso de las emergencias cerebrales disminuir la presión arterial media (PAM) menor de 130 mm de Hg, disminuir en un 25% la PA en 1 a 2 horas, mantener el flujo sanguíneo cerebral y una PAS no mayor de 120 mm de Hg.

4. En el caso del exceso de catecolaminas los objetivos son: evitar la estimulación simpática para evitar las elevaciones paroxísticas de la PA.

5. En el caso de las emergencias peri o postoperatorias evitar la lesión de órganos blancos y las complicaciones quirúrgicas.

6. En el caso de la eclampsia los objetivos son alcanzar una presión arterial diastólica menor de 90 mm de Hg y garantizar el flujo sanguíneo placentario.

Referencias

1. Sinert RHC: \Users\PERSONAL\Desktop\emergencias hipertensivas.html, January 2, 2018.
2. Sarafidis PA, Bakris GL. Evaluation and treatment of hypertensive urgencies and emergencies. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 439-446.
3. Sarafidis PA, Georgianos PI, Malindretos P, Liakopoulos V. Pharmacological management of hypertensive emergencies and urgencies: Focus on newer agents. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012; 21:1089-1106.
4. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 347:1256-1261.
5. Elliott WJ. Clinical features and management of selected hypertensive emergencies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004; 6:587-592.
6. Elliott WJ. Clinical features in the management of selected hypertensive emergencies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006; 48:316-325.
7. Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies: An update. *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17:569-580.
8. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension*. 1996; 27:144-147.

9. Agabiti-Rosei E, Salvetti M, Farsang C. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Treatment of hypertensive urgencies and emergencies. *J Hypertens*. 2006; 24:2482-2485.
10. Messerli FH, Grossman E. The use of sublingual nifedipine: a continuing concern. *Arch Intern Med*. 1999; 159:2259-2260.
11. Varon J. The diagnosis and treatment of hypertensive crises. *Postgrad Med*. 2009; 121:5-13.

Hipopotasemia. Hiperpotasemia

INTRODUCCIÓN

El potasio (K^+) se constituye en el más importante catión intracelular del cuerpo humano. El 98% del K^+ se localiza en el interior de la célula. Su contenido es proporcional a la masa muscular. El potencial eléctrico transmembrana depende fundamentalmente del 2% restante que es extracelular. El K^+ se localiza preferentemente en el interior de la célula del tejido muscular estriado (más del 80% del total) además se encuentra en menor cantidad en el hígado, hueso, piel y hematíes (1).

La concentración plasmática normal de potasio- en nuestro medio- es de 3.5 a 5.5 mEq/L. El balance del potasio es el resultado del balance externo entre la cantidad del catión ingerida, la excretada y la distribución transcelular. Los requerimientos mínimos diarios de potasio son de aproximadamente 1.600 a 2.000 mg (40 a 50 mmol, 40 mg = 1 mmol). Su principal vía de eliminación es la renal (2). El riñón es capaz de modificar su excreción a menos de 5 mEq/día en presencia de depleción de potasio. Aproximadamente el 80% del potasio ingerido es excretado por

los riñones, el 15 % por el tracto gastrointestinal y el 5 % restante por el sudor (3, 4).

No es raro encontrar en la práctica clínica, alteraciones del metabolismo del potasio, de gravedad variable, desde la hipopotasemia leve inducida por diuréticos a la hiperpotasemia grave de consecuencias letales. Tanto la hipo como la hiperpotasemia ocasionan alteraciones de la polarización de la membrana celular, que dan lugar a diversas manifestaciones clínicas, siendo las más graves las que afectan al sistema cardiovascular llegando a la fibrilación ventricular (5,6). El propósito de este capítulo es el de presentar la fisiología del potasio y las dos complicaciones del potasio, hipopotasemia e hiperpotasemia, su etiopatogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento.

FISIOLOGÍA DEL POTASIO

En el túbulo contorneado proximal de la nefrona, casi todo el potasio del filtrado glomerular es reabsorbido, en el túbulo contorneado distal cierta cantidad de potasio reingresa en el fluido tubular (7). La acción de la aldosterona en cantidad suficiente conduce a la reducción de la pérdida de iones sodio a expensas de incrementar la pérdida de iones potasio, esto sucede en caso de una deficiencia corporal de potasio y sodio (8). En condiciones de normalidad se eliminan diariamente entre 30 a 40 mEq de K⁺, sin embargo su eliminación se modifica mucho más que cualquier otro constituyente de la orina. Por ejemplo en una orina alcalina y con baja excreción urinaria de sodio se produce un incremento en la eliminación de potasio urinaria (9). En la actualidad y en base a estudios de grandes cohortes se recomienda que la excreción urinaria diaria de potasio deba ser de unos 90 mEq/día y de esta manera se previene la aparición de hipertensión arterial ya que una excreción urinaria elevada de potasio permite una mayor eliminación de sodio que como se sabe es factor de hipertensión arterial (10).

FACTORES REGULADORES DE LA HOMEOSTASIS DEL POTASIO

La concentración de potasio plasmática es el resultado de la relación entre la ingesta, la eliminación y la distribución transcelular. En la Tabla 5.1 se pueden observar los alimentos que contienen potasio y cuya ingesta debe ser controlada en la dieta diaria del paciente y de acuerdo al control por los Nutricionistas.

Tabla 5.1 Alimentos que contienen potasio

Más de 25 mEq/100gramos Higos secos y frutos del mar (mariscos)
Más de 12 mEq/100 gramos Frutos secos Dátiles Uvas pasas Nueces Cereales integrales Germen de Trigo Judías Verdes Aguacate
Más de 6.2 mEq/100 gramos Vegetales: espinacas, tomates, brócoli, cítricos, remolacha, zanahoria, coliflor, patata. Fruta: Plátano, kiwi, naranja, mango Carne: Vacuno, cerdo, ternera, cordero

Modificado de (1)

DISTRIBUCIÓN TRANSCELULAR DE POTASIO

El 98% del contenido total de potasio se localiza en el espacio intracelular (140 mEq/L) y el 2% restante en el espacio extracelular (3,5-5 mEq/L). Existe una gran gradiente de concentración entre el intracelular (concentración de 100 a 150 meq/ L) y el extracelular (concentración de 4 meq/ L). Esta distribución asimétrica es responsable del potencial eléctrico

a través de la membrana celular y por ello afecta la excitación, contracción y conducción en células neuromusculares. La concentración extracelular de K^+ está estrictamente regulada. Pequeños cambios de concentración de K^+ extracelular provocan grandes cambios en la gradiente de concentración y consecuentemente en el potencial de reposo, que altera el potencial de acción (que a su vez depende del potencial de reposo y potencial umbral) (11). El contenido intracelular de potasio depende del equilibrio entre la salida pasiva del K^+ al espacio extracelular mediado por un gradiente electroquímico y el ingreso activo debido a la acción de la ATPasa sodio-potasio (Na-K-ATPasa). La bomba Na-K-ATPasa intercambia 2 moléculas de K^+ por 3 de Na^+ siendo la responsable del mantenimiento del gradiente transmembrana de ambos cationes (1). En el caso de un balance positivo del K^+ se incrementa la actividad de la bomba Na-K-ATPasa lo cual permite aumentar la excreción renal de potasio y el ingreso del mismo a las células musculares. Por el contrario si hay depleción de potasio la actividad de la Na-K-ATPasa disminuye y así hay menos ingreso de K^+ a las células. Son varios los factores que influyen en el balance interno del potasio y que es necesarios conocer para la prevención y el tratamiento de la hipo e hiperpotasemia (Tabla 5.2). En condiciones fisiológicas, los más importantes son la insulina y la estimulación β -adrenérgica (11). Ambos aumentan la captación de potasio por la célula mediante la estimulación de la bomba sodio potasio adenin-tri-fosfatasa (Na-K-ATPasa), que está situada en la membrana celular (12).

Tabla 5.2. Factores que controlan el balance interno del catión K^+

Permiten el ingreso de potasio a la célula

Insulina

Estimulación β 2- adrenérgica

Agonistas α -adrenérgicos

Alcalosis

Bicarbonato

Hipotermia

Aldosterona

Hematopoyesis rápida
Permiten la salida del K ⁺ intracelular o disminuyen su ingreso
Glucagón
Antagonistas no selectivos de los receptores β -2
Agonistas de los receptores α -1
Ejercicio intenso
Hipoaldosteronismo
Acidosis
Hiperosmolalidad
Somatostatina

Modificado de (1)

La Insulina disminuye el K⁺ plasmático y promueve la entrada del potasio a las células estimulando la Na-K-ATPasa (13). Esta acción es independiente del transporte de glucosa y es antagónica a la que ejerce el glucagón (1). La somatostatina actúa sobre el potasio ya que disminuye la secreción de insulina.

Las catecolaminas favorecen la entrada de potasio intracelular a nivel muscular y hepático por la estimulación de los β 2-adrenérgicos (14). Una hipokalemia transitoria ha sido observada después de la secreción de catecolaminas endógenas en una situación aguda como la cardiopatía isquémica (15), delirium tremens, un traumatismo craneal (16) o una intoxicación por teofilina. La hipokalemia puede ser severa (<1 mEq/L) después de la administración intravenosa de salbutamol, de terbutalina en los pacientes asmáticos, o de dobutamina en los cardiópatas sobre todo asociado a los diuréticos. Por otra parte y de forma inversa los agonistas α -adrenérgicos por ejemplo, la fenilefrina inhibe el ingreso de K⁺ al interior de la célula.

La aldosterona, además de aumentar la excreción renal de potasio y la secreción de este catión por las glándulas salivares, sudoríparas y por

el intestino, puede asimismo, favorecer la entrada de potasio a las células de varios tejidos (1,11).

Las modificaciones del pH extracelular se asocian a trastornos del equilibrio ácido-base, en general, la acidosis metabólica se asocia con hiperpotasemia y la alcalosis con hipopotasemia (17). Las alteraciones respiratorias del equilibrio ácido-base ejercen muy poco efecto en la distribución transcelular de potasio. En las acidosis inorgánicas (hiperclorémicas o con anión gap normal), los hidrogeniones del medio extracelular entran en la célula, y se produce una salida pasiva de potasio para mantener la electroneutralidad. Este fenómeno es menos acusado en las acidosis con anión gap aumentado producidas por ácidos orgánicos (ácido láctico, acetoacético, o β -hidroxibutírico), ya que estos aniones orgánicos son más permeables y penetran más fácilmente en las células, con lo que reducen el gradiente eléctrico favorable a la salida de potasio de la célula. A menudo la alcalosis metabólica se acompaña de hipokalemia por la entrada del potasio dentro de la célula, intercambiando los iones de H^+ que se distribuyen hacia los líquidos extracelulares. La asociación de varios factores explica casi la constancia de la hipokalemia en las alcalosis metabólicas, como por ejemplo toma de diuréticos, vómitos, hiperaldosteronismo, circunstancias que conllevan la pérdida de potasio y de iones de H^+ (14). En el caso de una hiperglicemia grave o cuando se administra manitol se origina una hiperosmolaridad del líquido extracelular, se favorece la salida de agua del espacio intracelular al extracelular, esta salida de agua arrastra pasivamente potasio hacia el líquido extracelular por un efecto conocido como arrastre por solvente (18).

CONTROL RENAL DEL BALANCE EXTERNO DEL POTASIO

El riñón es el más importante órgano que regula el balance corporal de K^+ ya que hace variar la excreción urinaria en relación al contenido total de potasio (19). En condiciones fisiológicas la kaliuria se

compara con la ingesta. Según Ariceta y col “la eliminación por las heces es menor, aunque importante en situación de sobrecarga de K^+ , en especial si se asocia con una disminución del filtrado glomerular (FG)” (1). El colon es responsable del 5 al 10% de la excreción externa de potasio. Por el sudor la pérdida de K^+ es mínima.

TRANSPORTE RENAL DE POTASIO

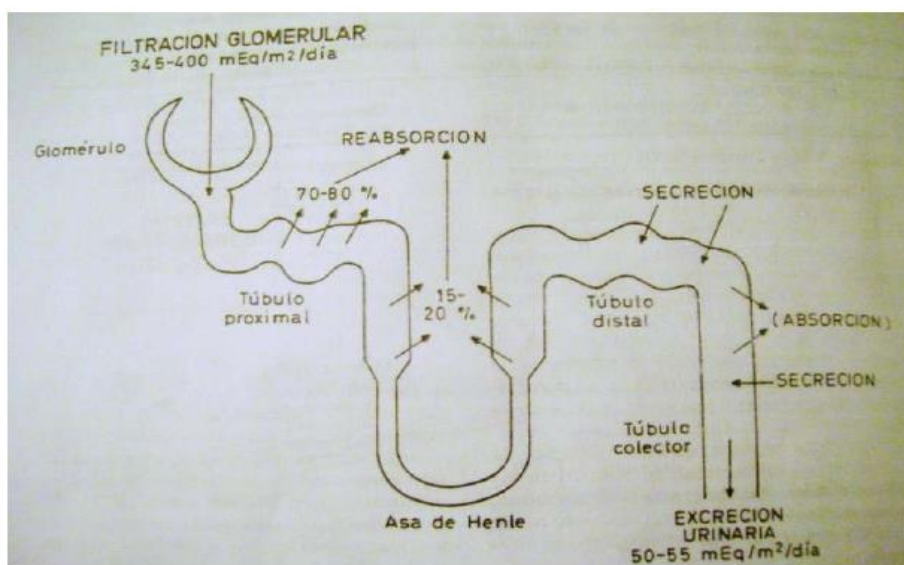


Figura 5.1 Transporte de potasio en los diferentes segmento de la nefrona

Tomado: <https://es.slideshare.net/drojitos/potasio-13253519>

La homeostasis renal del potasio se basa en la capacidad de secreción tubular del mismo. Dicho catión se filtra libremente a través del glomérulo unos 400 mEq/día y entre un 70 a un 80% y en forma pasiva se reabsorbe en los segmento S1 y S2 del túbulo contorneado proximal. La secreción neta de potasio se produce en la porción medular del túbulo proximal, el segmento S3, y en la rama descendente delgada del asa de Henle. En la porción ascendente del asa de Henle se reabsorbe entre un 15 a un 20% del potasio filtrado y con la participación del transportador

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$. La mayor parte del K^+ eliminado por la orina es secretado por las células del túbulo distal. Cuando se hace necesario conservar potasio (depleción), la secreción de potasio a nivel distal de la nefrona se reduce (20). Fisiológicamente el K^+ se secreta en la porción final del túbulo contorneado distal y en la porción cortical del túbulo colector. La pérdida urinaria de potasio es regulada por mecanismos que se localizan en el túbulo distal y en el túbulo colector. En las células principales del túbulo contorneado distal y túbulo colector se produce la secreción tubular de potasio. Para que esta secreción se lleve a cabo se requiere de la reabsorción de sodio a nivel apical por la acción de una bomba Na^+/K^+ regulada por la aldosterona y la difusión de K^+ se hace a favor de un gradiente químico recordando que a este nivel de la nefrona es electronegativa (Figura 5.1). Cuando existe depleción de potasio son las células intercaladas las responsables de reabsorber potasio mediante la acción de la ATPasa de H^+/K^+ intercambiando por un H^+ (Figura 5.2). Cuando existe sobrecarga de potasio se origina un aumento de la secreción distal de K^+ .

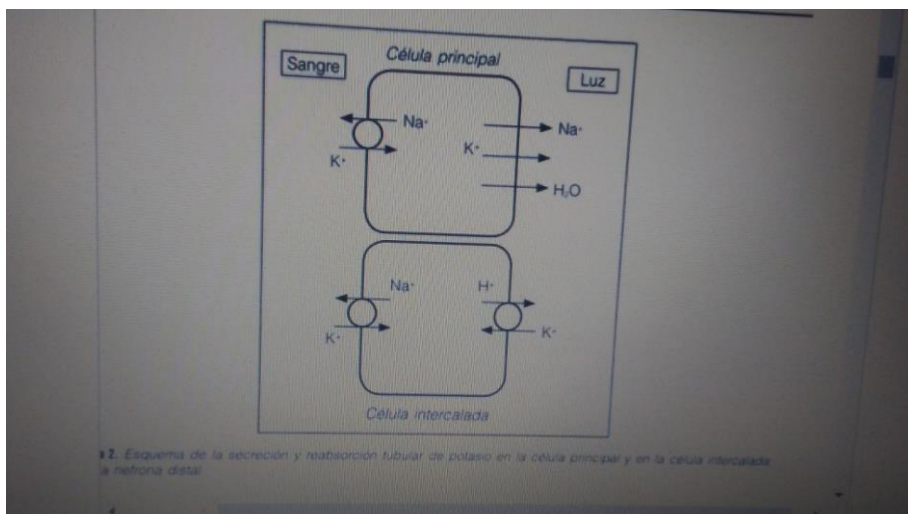


Figura 5.2 Secreción y reabsorción tubular de potasio en la nefrona distal en la célula principal y en la célula intercalada

Tomada con autorización de (1)

FACTORES QUE REGULAN LA ELIMINACIÓN RENAL DEL POTASIO

La homeostasis del K^+ se logra mediante la regulación de su secreción tubular por el riñón. La eliminación de K^+ por el riñón es decir la potasuria se encuentra en equilibrio con su nivel plasmático y con la cantidad de potasio en el organismo. Entre los factores que aumentan la secreción distal se encuentran el aumento del volumen urinario, el incremento en la nefrona distal del sodio, el hiperaldosteronismo. Un volumen urinario disminuido, menos Na^+ distal y el hipoaldosteronismo disminuyen la eliminación renal de K^+ . Existen otros factores que intervienen en la excreción renal de potasio y que se pueden observar en la Tabla 5.3

Tabla 5.3 Factores que regulan la eliminación renal de potasio

Factores que aumentan la eliminación distal
Hiperpotasemia
Sobrecarga de potasio en la dieta
Aumento del sodio distal
Hiperaldosteronismo
Exceso de vasopresina
Aumento de la electronegatividad intraluminal
Aumento de la carga distal de bicarbonato (aniones no reabsorbibles)
Alcalosis
Acidosis metabólica crónica
Factores que disminuyen la eliminación distal
Hipopotasemia
Disminución del potasio en la dieta
Disminución del sodio distal
Hipoaldosteronismo
Déficit de vasopresina
Disminución de la electronegatividad intraluminal
Incremento de la reabsorción de sodio
Acidosis metabólica aguda

La secreción distal de potasio puede verse influenciada por diversos factores (Tabla 5.3): un aumento en el aporte distal de sodio facilita el intercambio y por tanto la eliminación renal de potasio. La aldosterona aumenta la reabsorción distal de sodio y la secreción de potasio. La secreción de aldosterona por las glándulas adrenales, se inhibe en la hipopotasemia y se estimula en la hiperpotasemia (5). El aumento de aniones no reabsorbibles (bicarbonato, sulfato o fosfato) en la nefrona distal, incrementa la electronegatividad intraluminal, y estimula la secreción de potasio.

EXPLORACIÓN FUNCIONAL RENAL DE LA EXCRECIÓN RENAL DE POTASIO

Según Ariceta y col (1)" la exploración funcional de la excreción renal de potasio se hace mediante los siguientes parámetros: cuantificación del potasio urinario, porcentaje de la excreción fraccional de K⁺ y gradiente transtubular de potasio y agrega una más la administración aguda de furosemida en el caso de alteraciones tubulares específicas".

La cuantificación del potasio urinario representa la excreción diaria de K⁺ expresada en mEq/L por el volumen urinario (UkxV). En adultos normales es de 50 a 100 mEq/L diarios y en los niños mayores de un año es de 0.4/mEq/Kg/día. Se debe recordar que su interpretación depende de la ingesta de potasio en la dieta y del balance corporal del catión K⁺.

El porcentaje de la excreción fraccional de K⁺ se refiere a la cantidad de potasio filtrado que es eliminado por la orina. Normalmente es de un 10 a un 20% y se calcula de la manera siguiente:

$$EFK = \frac{K \text{ en orina} \times \text{Creatinina en sangre}}{K \text{ en sangre} \times \text{Creatinina en sangre}} \times 100$$

Si la filtración glomerular (FG) disminuye, la excreción fraccional de potasio se eleva en forma exponencial.

El gradiente transtubular de potasio (GTTK) refleja la actividad de la aldosterona en el túbulo renal y se calcula de la manera siguiente:

$$\text{GTTK} = \frac{\text{K en orina} \times \text{osmolalidad plasmática}}{\text{potasio en sangre} \times \text{osmolalidad urinaria}}$$

MANEJO RENAL DEL POTASIO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

La homeostasis del K⁺ y sus niveles plasmáticos están bien conservados hasta que la filtración glomerular se haya reducido sustancialmente. Este mecanismo adaptativo es debido a que se incrementa la cantidad de potasio que es excretado por la orina a nivel del túbulo distal y túbulo colector de cada nefrona sana. También aumenta secreción intestinal de potasio pero en cantidades limitadas.

Como se sabe los pacientes con ERC tienen un menor número de nefronas y así la máxima capacidad para secretar potasio es limitada. Por otra parte los pacientes portadores de ERC reciben medicamentos como los IECAS, los ARAII y los β -bloqueadores los cuales alteran el manejo renal del potasio, al disminuir la sensibilidad renal al mismo que trae como consecuencia aumento de los niveles plasmáticos de K⁺. Niveles de K⁺ iguales o mayores de 6 mEq/L y con cambios al ECG deben ser tratados de forma agresiva.

HIPOPOTASEMIA

INTRODUCCIÓN

La hipopotasemia se define cuando la concentración del potasio sérico es inferior a 3.5 mEq/litro. La hipokalemia es un desorden electrolítico frecuente, se encuentra en los pacientes hospitalizados en cifras que oscilan entre un 7 y un 11%. Es más frecuente en pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos. Las causas más frecuentes son las pérdidas digestivas y por el uso de diuréticos (21) se pierde potasio con administraciones poco controladas. Otras causas son: corticoterapia prolongadas, anorexia mental, anastomosis uretero-sigmoidea.

La hipomagnesemia se identifica en forma simultánea con la hipokalemia, en particular en pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con diuréticos.

Las variaciones de la tasa de potasio sérico y del capital potásico son inconstantemente paralelas. Numerosas influencias pueden hacer variar la kalemia, independientemente de las modificaciones del potasio total. Así, una alcalosis metabólica, una sobrecarga de insulina con glucosa, los agentes betaadrenérgicos y ciertas intoxicaciones tienden a desplazar el potasio extracelular hacia las células y disminuir la kalemia. La tolerancia clínica de la hipokalemia depende tanto de la velocidad de su instalación como de la circunstancia subyacente. Las hipokalemias sintomáticas graves se observan sobre todo entre los pacientes de edad avanzada, cardiopatas, pacientes que reciben varios medicamentos y que tienen varios factores favorecedores asociados.

ETIOPATOGENIA

Los mecanismos por los cuales se produce la hipokalemia son tres: el primero es la disminución de los aportes de potasio, rara vez es la causa única de la hipokalemia, se asocia a otras causas: escasa alimentación, anorexia nerviosa, geofagia, alcohólicos crónicos con regímenes ricos en hidratos de carbono (22). El segundo mecanismo se refiere a las pérdidas excesivas de potasio Tabla 5.4 y el tercer mecanismo es el aumento del ingreso de potasio en las células Tabla 5.5.

Tabla 5.4 Causas de hipokalemia por perdidas excesivas de K+

Pérdidas digestivas
Pérdidas renales
Diuréticos
Dosis elevadas de penicilina G, gentamicina, ampicilina
Déficit de Mg++
Alcalosis metabólica o respiratoria
Exceso de mineralocorticoides
Síndrome de Bartter
Síndrome de Liddle
Cetoacidosis diabética
Leucemias agudas o crónicas

Tabla 5.5 Etiología de las hipokalemias por transferencia excesiva de potasio a las células

Elevación del pH extracelular
Insulina
Agentes β-adrenérgicos
Parálisis periódica familiar

1. En cuanto a la hipokalemia por perdidas excesivas de potasio se encuentran:

1.1 Las pérdidas digestivas

Frecuentemente la hipokalemia se debe a vómitos y a una aspiración continua digestiva. Como existe una alcalosis metabólica asociada, se incrementa la pérdida de K^+ . Las pérdidas de potasio por diarrea, puede ser una de las causas importantes particularmente en niños. La diarrea se acompaña de acidosis metabólica. En el caso de los vómitos, aspiración digestiva continua y diarrea, la depleción de volumen resultante desencadena un hiperaldosteronismo secundario que aumenta las pérdidas renales de potasio (23). Los tumores vellosos que pueden originar pérdidas de agua cada día de hasta 6 litros y con 300 mEq de K^+ (24).

1.2 Las pérdidas renales

En general las causas más comunes son el uso de diuréticos, patologías acompañadas de hiperaldosteronismo secundario y las nefropatías familiares con excesiva kaliuresis.

1.2.1 Los diuréticos

En los adultos la causa más frecuente es el uso no controlado de diuréticos. Los diuréticos tiazídicos, del asa u osmóticos pueden provocar una hipopotasemia. Estos medicamentos son responsables de provocar una depleción de volumen es decir hipovolemia la cual se asocia a un hiperaldosteronismo secundario y a una alcalosis metabólica hipocloremica y de esta manera se incrementa la pérdida renal de K^+ . Se origina así una hipomagnesemia lo que conlleva a un aumento del potasio urinario (25). Ha sido demostrado que existe un incremento de la incidencia de arritmias ventriculares asociadas a la hipokalemia inducida por los diuréticos (26). Los pacientes de mayor edad son más susceptibles a los riesgos implícitos de la hipokalemia- como por ejemplo muerte súbita- debido al uso mal controlado de diuréticos (27,28).

Con el uso de penicilina G, ampicilina, carbenicilina, la oxacilina, la ticarcilina, la gentamicina, la rifampicina, la polimicina B y la anfotericina

B se ha descrito casos de hipokalemia por favorecer la secreción distal de potasio.

1.2.2 La hipomagnesemia

Es una causa frecuente de pérdida de potasio por le orina. Se puede observar: en el síndrome de mala absorción, en el alcoholismo agudo y crónico, en la cetoacidosis diabética, síndromes diarreicos, uso de diuréticos. La pérdida tubular de Mg^{++} luego de la administración de medicamentos como: aminoglicosidos, ciclosporina A, cisplatino, inhibidores de la bomba de protones (29). Ciertas tubulopatias hereditarias como la hipomagnesemia familiar aislada o en el síndrome de Gitelman se observa pérdida renal de K^{+} .

El ión Mg^{++} es esencial para la actividad de la bomba $ATPase Na^{+} - K^{+}$ implicada en el transporte activo del potasio en los túbulos renales. La hipomagnesemia conduce a una depleción intracelular y una perdida urinaria de potasio. Por otra parte la hipomagnesemia estimula la secreción de renina y de aldosterona, que colaboran en la pérdida de potasio.

Por todo lo expuesto, siempre es de buen criterio clínico ante una hipokalemia verificar los niveles plasmáticos de Mg^{++} .

1.2.3 La alcalosis metabólica.

La excreción urinaria de potasio se incrementa en el caso de una alcalosis respiratoria o metabólica aguda. Durante la alcalosis metabólica crónica en la cual se produce kaliuresis aumentada a lo largo de varios días se pueden llegar a un déficit de 300 a 500 mEq de K^{+} (24).

1.2.4 Exceso de mineralocorticoides

No es una causa my frecuente. En los hipermineralcorticismos primitivos se observa una hipertensión arterial, hipertermia,

hipokaliemia y una alcalosis metabólica. La aldosterona es la responsable en al menos el 90% de los casos.

Un adenoma suprarrenal o a una hiperplasia bilateral de las suprarrenales puede ser responsable de un hiperaldosteronismo primario. Clínicamente se puede encontrar hipertensión arterial e hipokalemia severa. La hipertensión reno-vascular se acompaña de hipokalemia con alcalosis metabólica y niveles plasmáticos elevados de renina y aldosterona. La hipertensión arterial se puede malignizar.

1.2.5 Lesiones renales o enfermedades renales o patología renal

Determinadas tubulopatías congénitas que aparecen en la infancia se asocian con trastornos del metabolismo ácido-básico e hipokalemia. El síndrome de Fanconi (30) puede ser causado por genes defectuosos idiopáticos o como consecuencia de muchas otras afecciones renales como ciertos medicamentos (azatioprina, cidofovir, gentamicina, tetraciclina) en el trasplante de riñón en la enfermedad por precipitación de las cadenas ligeras en el mieloma múltiple en la amiloidosis primaria. En este síndrome hay una incapacidad total para reabsorber bicarbonato y se acompaña de bicarbonaturia, glucosuria, hiperfosfaturia y pérdida urinaria de sodio, potasio.

La acidosis tubular distal (ATRD) en la cual existe la incapacidad de acidificar la orina por debajo de un pH de 5.5 o 6 a pesar de la existencia de una acidosis metabólica sistémica. En los niños que presentan este trastorno, frecuentemente es una afección primaria heredada con diferentes patrones mendelianos. Ya se conocen los diferentes defectos genéticos de la ATRD autosómica dominante así como también de la forma recesiva acompañada o no de sordera nerviosa (31). Las formas secundarias de la ATRD se deben a múltiples enfermedades adquiridas o genéticas particularmente del tipo de la nefritis intersticial crónica (NIC) con lesión predominante a nivel de la nefrona distal.

El síndrome de Bartter es una afección familiar, no muy frecuente, descubierta a menudo en el niño. Han sido descritos tres defectos genéticos (23):

- Mutaciones del gen CLCNKB, que expresa el canal del cloro CLC-kb el cual se localiza en la porción ascendente del asa de Henle en su membrana basal.
- Mutaciones del gen SLC12AI el cual codifica el cotransportador luminal $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$
- Anomalías del gen KCNJ1 que expresa la síntesis del canal de potasio ROMK indispensable para la función óptima del cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$

Se observan talla baja, poliuria, hipokalemia con hiperkaliuria, presión arterial normal o ligeramente baja, hiperaldosteronismo y una elevación de la renina plasmática e hiperprostaglandinismo (PGE2). En este síndrome se observa un déficit en la reabsorción de ClNa en el asa ascendente de Henle o en el túbulo distal (32).

El síndrome de Liddle, poco frecuente, se observa hipertensión arterial, hipokalemia con hiperkaliuresis y una alcalosis metabólica. La retención de sodio se debe a un hiperaldosteronismo y una reninemia baja. Se debe a alteraciones genética en ciertas subunidades del canal epitelial del sodio de la membrana luminal del túbulo colector con aumento de la reabsorción de sodio (33).

El síndrome de Gitelman es una tubulopatía autosómica recesiva con pérdida distal de sodio. Se produce como consecuencia de mutaciones en el gen SLC12A3 que codifica la síntesis del cotransportador Na-Cl en el túbulo contorneado distal. En el síndrome de Gitelman existe

hipomagnesemia e hipocalciuria, en el síndrome de Barter la calciuria es normal o aumentada.

2. Etiología de las hipokalemias por transferencia excesiva de potasio a las células

2.1 Elevación del pH extracelular

Muy frecuentemente la alcalosis metabólica se acompaña de hipokaliemia por el ingreso del potasio dentro de la célula, intercambiando los iones de H^+ que se distribuyen hacia los líquidos extracelulares. Para explicar la hipokaliemia se asocian varios factores como: toma de diuréticos, vómitos, hiperaldosteronismo, circunstancias que conllevan la pérdida de potasio y de iones de H^+ .

2.2 Insulina

La administración de insulina en la cetoacidosis diabética favorece la entrada de potasio en las células musculares, hepáticas y una hipokaliemia, incluso si una hiperkaliemia estaba presente antes del tratamiento. También puede aparecer la hipokaliemia debido a aportes importantes de hidratos de carbono e insulina exógena (34).

2.3 Agentes β -adrenérgicos

La estimulación del β_2 - adrenérgicos por las catecolaminas permite la entrada de potasio en las células a nivel muscular y hepático. En situaciones agudas como en el infarto al miocardio, el delirium tremens, un traumatismo craneal en donde existe secreción de catecolaminas se han observado hipokalemias transitorias (35). La hipokaliemia se puede observar después de la administración intravenosa de salbutamol, de terbutalina en los pacientes asmáticos, o de dobutamina en los cardiopatas y sobre todo si se administran también diuréticos.

2.4 Parálisis periódica familiar

Se trata de una parálisis flácida en los miembros inferiores o del tronco, luego del ejercicio muscular intenso, o una comida rica en hidratos de carbono o con la administración de insulina o de adrenalina.

2.5 Hipotermia

La hipotermia, menos de 35° C de temperatura corporal, puede provocar el paso de potasio a nivel celular con trastornos del ritmo cardiaco.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La deficiencia de potasio, altera la relación entre el potasio extracelular e intracelular y origina alteraciones en el potencial de membrana de casi la totalidad de las células del organismo. Particularmente de las células cardíacas, las células de los vasos sanguíneos, de los nervios, de los músculos, del intestino y de los riñones. Los niños y los adultos jóvenes toleran mejor la hipokalemia que los adultos mayores. Se requiere una corrección urgente en pacientes con enfermedad coronaria, en pacientes que reciben digitálicos, ya que se incrementa el riesgo de arritmias cardíacas letales.

Cardiovasculares

Estudios epidemiológicos y experimentales muestran que la hipokalemia y una ingesta baja en potasio aumentan la prevalencia de la hipertensión arterial. La hipertensión arterial se produce como consecuencia de varios mecanismos, se estimula la retención de sodio que conlleva la expansión del volumen intravascular y existe además un aumento de la sensibilidad de la vasculatura a los vasoconstrictores endógenos (36). Se conoce que la retención de sodio se debe a una disminución de la expresión en el riñón de la isoforma del gen WNK1 lo

que origina el incremento del cotransportador Na-Cl en el túbulo contorneado distal y en túbulo colector (37). La hipokalemia puede originar taquicardia y fibrilación ventricular. Esta última es posible en pacientes que reciban digoxina. Se puede presentar muerte súbita en paciente con hipokalemias producida por diuréticos tiazídicos (38).

Hormonales

La hipokalemia provoca alteraciones en la secreción de la insulina e induce resistencia a la insulina, todo lo cual resulta en un pobre control de la glucosa en los pacientes diabéticos. Los diuréticos tiazídicos causan resistencia a la insulina la cual se debe a una disfunción endotelial como consecuencia de la hipokalemia y la hiperuricemia originada por las tiazidas (39).

Musculares

En la hipokalemia se altera la contracción muscular debido a que la misma hiperpolariza las células del musculo esquelético. El flujo sanguíneo musculo-esquelético, esta disminuido durante la hipokalemia y se ha sugerido que se debe a una alteración de la liberación local de óxido nítrico que luego de ejercicio intenso el paciente puede presentar rabdomiolisis (40).

Renales

La hipokalemia es responsable de importantes alteraciones en la función renal. Los mecanismo de concentración renal pueden estar alterados, se desarrollan quistes medulares, se presentan trastornos del equilibrio acido-básico, nefropatía tubulointersticial e hipertensión arterial como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo medular y del aumento de las resistencias vasculares renales. Se presenta

fibrosis intersticial más importante a nivel medular. Si la hipokalemia se prolonga en el tiempo la evolución es hacia la insuficiencia renal crónica. Una alcalosis metabólica se encuentra comúnmente como consecuencia de la hipokalemia y se debe a un aumento de la excreción renal neta de ácidos debida al incremento de la excreción renal de amonio (41). La alcalosis metabólica puede por sí misma aumentar la excreción de potasio y causar hipokalemia. Una hipokalemia severa produce parálisis de los músculos respiratorios y se origina acidosis respiratoria. La hipokalemia conduce a las alteraciones de la capacidad de concentrar la orina y existe poliuria la cual se incrementa por la diabetes insípida nefrogénica. Esta se debe a la expresión disminuida de varias proteínas como la acuaporinas 2 (AQP2) que se encarga del transporte de agua. También se involucran los transportadores de urea UT-A1, UT-A3 y UT-B que participan en la concentración de la orina y la reabsorción de agua.

Gastrointestinales

Puede provocar íleo por la disminución de la motilidad del músculo liso del intestino

Diagnóstico (42)

En primer lugar se debe descartar una pseudohipokalemia o una redistribución del potasio extracelular al potasio intracelular. Causan comúnmente la redistribución del potasio la insulina, la aldosterona y sus análogos sintéticos así como los agentes simpaticomiméticos tales como la teofilina y los agonistas β_2 -adrenoreceptores. Se debe sospechar un hiperaldosteronismo primario en los pacientes hipertensos con hipokalemia franca sin utilizar diuréticos o una hipokalemia verdadera con el uso de diuréticos. En ausencia de pseudohipokalemia y de redistribución potásica, la hipokalemia representa una disminución del potasio total del organismo y se debe a pérdidas renales, cutáneas o

gastrointestinales. Los diuréticos y la alcalosis metabólica frecuentemente originan hipokalemia. La hipokalemia inducida por la hipomagnesemia conlleva pérdida urinaria de potasio y se debe frecuentemente al uso de diuréticos. La acidosis tubular renal, la cetoacidosis diabética y la ureterosigmoidostomía son causas menos frecuentes de pérdidas renales de potasio. Cuando la causa de la hipokalemia no está clara se debe sospechar: aldosteronismo primario, uso no controlado de diuréticos, vómitos no informados, depleción concomitante de magnesio, síndromes de Bartter o de Gitelman. La pérdida excesiva de potasio se debe por ejemplo a excesiva sudoración, diarreas, vómitos, aspiración nasogástrica, fístula digestiva, uso continuado de laxantes. Para el diagnóstico etiológico de una hipopotasemia son de utilidad clave determinar el equilibrio ácido-básico y los iones urinarios. En la Tabla 5.6 se señala una orientación diagnóstica (23) ante una hipokalemia.

Tabla 5.6 Orientación diagnóstica ante una hipopotasemia

1) Investigar hipopotasemia sintomática ante un potasio < de 3.5 mEq/L
2) Determinar factores de riesgo y antecedentes familiares
3) Realizar ECG en pacientes con un potasio < a 2.5 mEq/L y/o en pacientes con factores de riesgo
4) Investigar ingesta de medicamentos y abuso de diuréticos, laxantes y enemas
5) Determinar electrolitos, urea, creatinina en sangre y orina, gases arteriales, glicemia. Existe acidosis o alcalosis metabólica
6) Cuantificar el potasio urinario si es menor de 10 mEq/L descartar aporte insuficiente o pérdidas digestivas. Si es mayor de 10 mEq/L confirma la pérdida urinaria y las alteraciones en el manejo renal del K ⁺
7) Efectuar el diagnóstico específico de cada causa subyacente

ECG: Electrocardiograma

TRATAMIENTO

Según Ariceta G y Col (23) “como norma general, el déficit de potasio rara vez representa una emergencia”. La hipopotasemia se

prefiere tratar por vía oral. La administración parenteral de K⁺ se reserva para la hipopotasemia severa asociada a compromiso cardíaco o neuromuscular. Se debe conocer que tanto la administración oral como la endovenosa (EV) tienen riesgo implícito de hiperkalemia sobre todo la vía endovenosa (EV). Se considera prudente un aumento lento del K⁺ plasmático y la vía oral se iniciará cuando la potasemia sea >2.5 mEq/l. En los adultos la dosis diaria recomendada es de 40 a 100 mEq. En el caso de ciertas tubulopatías, como en el síndrome de Bartter la cantidad diaria debe ser más elevada. En el tratamiento de la hipokalemia es menester tomar en consideración los alimentos que contengan K⁺ (Ver Tabla 5.1).

Es común administrar sales orales de K⁺.

Si la hipokalemia se asocia a una alcalosis metabólica se administrará cloruro de potasio (KCL) el cual ayuda a corregir el déficit de cloro.

En los pacientes con acidosis metabólica se administra bicarbonato de sodio o citrato potásico. En ocasiones es útil administrar diuréticos ahorradores de potasio como el triamtereno, amiloride, espironolactona. Si existe hipomagnesemia se administrara Mg⁺⁺ para corregir la hipopotasemia.

La vía endovenosa se utilizara en pacientes con hipopotasemia severa y compromiso cardíaco o neuromuscular o en caso de no ser posible la vía oral. Se administra K⁺ en soluciones salinas y en concentración no mayor de 40 mEq/L y a un ritmo menor de 20 mEq/hora con monitoreo cardíaco si se hace necesario. No se deben utilizar soluciones glucosadas ya que estas pueden agravar la hipokalemia por redistribución del K⁺ extracelular al interior de las células.

HIPERKALEMIA, HIPERPOTASEMIA

INTRODUCCIÓN

La Hiperkalemia se define como la elevación del K⁺ plasmático por encima de 5.5 mEq/L, siendo sus valores normales de 3.5 a 5.5 mEq/Litro. Ha sido clasificada en hiperkalemia leve de 5.5 a 6 mEq/L, moderada de 6 a 7.5 mEq/L y severa > de 7.5 mEq/L (23). Como es bien conocido el potasio se elimina preferentemente por los riñones mediante mecanismo que mantienen en forma constante la excreción de potasio. De manera tal que una hiperkalemia sugiere una alteración en los mecanismo de excreción de potasio por los riñones. También puede suceder que existe una pseudohiperkalemia o una anomalía en su distribución intracelular-extracelular que son relativamente poco frecuentes, en estos casos el K⁺ se desplaza del espacio intracelular al espacio extracelular. La hiperkalemia severa origina alteraciones cardíacas potencialmente mortales y es una emergencia médica de resolución inmediata. La hiperpotasemia se puede presentar hasta en un 10% de los pacientes hospitalizados. Es la más grave de las alteraciones electrolíticas, porque puede provocar arritmias ventriculares fatales en minutos. Se debe estar atentos en los pacientes que reciben fármacos que favorecen la hiperkalemia como son: los bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona, los inhibidores de la enzima de conversión, los antagonistas de los receptores de angiotensina, los inhibidores de la renina o diuréticos ahorradores de potasio. Por tanto es un trastorno iatrogénico y ciertamente prevenible (43). El electrocardiograma (ECG) es un examen primordial para apreciar la gravedad de la hiperkalemia, sea cual sea su nivel.

ETIOPATOGENIA

La hiperkalemia puede resultar de una pseudohiperkalemia, por una redistribución del potasio del organismo del espacio intracelular al

espacio extracelular o una hiperkalemia sobrevendrá más frecuentemente en caso de la insuficiencia renal cuando los mecanismos de excreción urinaria de potasio no son eficaces.

PSEUDOHIPERKALEMIA

La pseudohiperkalemia se refiere a la liberación de potasio en la sangre desde elementos celulares luego de la extracción de sangre. El origen más frecuente de la pseudohiperkalemia es la liberación de potasio a partir de glóbulos rojos lesionados. Existe hemoglobina libre en el plasma la cual es reportada como hemolisis por los laboratorios. Si existe hemolisis la determinación del K⁺ plasmático no se puede hacer correctamente y se hace necesario determinaciones de la kalemia repetidas. El uso prolongado de torniquetes en el brazo origina isquemia que produce incrementos anormales de los valores del potasio. La pseudohiperkalemia también puede estar presente cuando existe en familias anormalidades en la permeabilidad de la membrana para el potasio en los glóbulos rojos, en la artritis reumatoidea y en la mononucleosis infecciosa cuando existe hemolisis. En pacientes con severa leucocitosis o con trombocitosis se puede presentar liberación de potasio. La pseudohiperkalemia se demuestra si el potasio plasmático es mayor de 0.3 mEq/L en una muestra simultanea de plasma. En todo caso es necesario control del K⁺ en varias muestras de plasma para determinar el verdaderos K⁺ extracelular.

REDISTRIBUCIÓN

En la Tabla 5.7 se muestra la etiología de la hiperpotasemia por distribución alterada de potasio.

Tabla 5.7 Hiperkalemia por redistribución entre los espacios intracelular y extracelular

Déficit de insulina
Hiperglicemia
Hipertonicidad (Manitol, suero salino hipertónico)
Acidosis metabólica
Betabloqueantes no selectivos
Succinilcolina
Ejercicio intenso
Parálisis periódica hiperpotasémica familiar
Arginina
Intoxicación digitálica
Intoxicación por flúor
Infusión de ácido clorhídrico

La hiperkalemia se puede desarrollar rápidamente cuando hay redistribución de K⁺ del espacio intracelular al espacio extracelular. Esta situación se observa cuando existe hiperglicemia e hiperosmolaridad, acidosis metabólica, uso de beta-bloqueantes. También se desarrolla hiperkalemia inducida por la hiperosmolaridad en pacientes que reciban manitol. La intoxicación digitálica conduce a una hiperkalemia que debe ser corregida rápidamente.

INGESTA AUMENTADA DE POTASIO

En la Tabla 5.8 se observa las causas que pueden conducir a una hiperkalemia por un incremento en la ingesta de potasio puede ser un incremento exógeno u endógeno.

Tabla 5.8 Hiperkalemia por incremento de la ingesta de K⁺

Exógeno
Algunos tipos de sales dietéticas
Fármacos (KCL, penicilinas)
Transfusiones (sangre almacenada)

Endógeno

Hemolisis

Hemorragia digestiva

Ejercicio

Infección

Rabdomiolisis

Hipercatabolismo

Hipotermia irreversible

Lisis tumoral

Quemaduras

Cirugía

Para que exista hiperkalemia en estas circunstancias deben existir otros factores presentes que contribuyan a la hiperkalemia. Si existe, una función renal normal los riñones excretan el potasio ingerido diariamente. En el caso de una disminución de la función renal la excreción de potasio se reduce, de manera tal que la ingesta de ciertos medicamentos, la injuria renal aguda (IRA), la enfermedad renal crónica (ERC), o la ingesta excesiva de potasio contribuyen para que se desarrolle una hiperkalemia. Solo cuando la secreción renal de potasio está alterada se puede desarrollar una hiperkalemia crónica ya que los riñones normales son muy eficientes en excretar potasio. Se considera que son dos los mecanismos que afectan la excreción renal de potasio por una parte la disminución del número de nefronas sanas y por la otra parte factores intrínsecos que dificultan el manejo renal del potasio. En ausencia de otros factores que puedan contribuir a la hiperpotasamia, la excreción de potasio se conserva aceptable hasta que la tasa de filtración glomerular (TFG) disminuye entre 10 a 20 ml/minuto. Recordar que los niveles de creatinina en adultos mayores, amputados, caquéticos pueden subestimar el grado de alteración de la función renal, en pacientes con IRA o ERC. La disminución de la expresión y actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ puede originar hiperkalemia en el caso de la uropatía obstructiva y puede persistir por semanas una vez corregida la obstrucción (44).

Como se sabe el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) regula la excreción renal de potasio, de manera tal que aquellos medicamentos que interfieren con el SRAA o que inhiben los mecanismos celulares de la excreción renal de potasio pueden causar hiperkalemia Tabla 5.9.

Tabla 5.9 Medicamentos que pueden originar hiperkalemia por diferentes mecanismos

Medicamento	Mecanismo	Ejemplo
Ricos en K ⁺	Aumento ingesta	KCL
B-Bloqueadores	Inhiben liberación renina	Inhiben conversión AGI
Atenolol	IECAS	
Enalapril	ARAI	Inhiben receptores AGII
Losartan	Inhibidores director renina	Inhiben ARP
Aliskiren		
Heparina	Inhiben síntesis aldosterona	
Heparina	Antagonistas receptores Al	Bloquea receptores Al
Espironolactona	Diureticos ahorradores de K ⁺	Bloquean canales de sodio
Amilorida, triantere	Inhibidores de AINES y Cox-2	Inhiben prostaglandinas
Ibuprofen	Digitalicos glucósidos	Inihibe Na ⁺ -K ⁺ -ATPasa
Digoxina	Inhibidores calcineurina	Inhiben Na ⁺ -K ⁺ -ATPasa
Ciclosporina, tacrolimus		

AGI: Angiotensina I; AGII: Angiotensina II; AINES: drogas antiinflamatorias no esteroideas; AL: Aldosterona; ARAII: bloqueadores de los receptores de la angiotensina II; ARP: actividad renina plasmática;

Cox-2: ciclooxigenasa- 2; KCL: cloruro de potasio. Tomado y modificado de (42)

Las mutaciones en una las proteínas WNK1 o WNK2 conducen a un incremento de la reabsorción de sodio e inhiben la secreción de potasio en el túbulo contorneado distal y túbulo colector. Estas mutaciones dan origen a un pseudohipoaldosteronismo tipo 2, también conocido como síndrome de Gordon o síndrome del “shunt de cloro” caracterizado por hipertensión arterial, hiperkalemia, acidosis metabólica y con la TFG normal (45).

En la Tabla 5.10 se señalan las causas de hiperkalemia por excreción disminuida de potasio.

Tabla 5.10 Causas intrínsecas y extrarenales de hiperkalemia

Patología renal intrínseca
Injuria Renal Aguda (IRA)
Enfermedad renal crónica (ERC)
Secreción alterada de potasio
Uropatía obstructiva
Lupus Eritematoso sistémico (LES)
Anemia de células falciformes
Amiloidosis renal
Trasplante renal
Hipoaldosteronismo hiporreninémico
Idiopático
Glomerulonefritis aguda
IRA leve o moderada
Pseudohipoaldosteronismo tipo 1
Pseudohipoaldosteronismo tipo 2 o síndrome del “shunt de cloro”
Patología extrarenal
Hipoaldosteronismo Primario
Enfermedad de Addison
Hiperplasia renal congénita perdedora de sal

Adrenalectomía bilateral
Hemorragia suprarrenal
Fármacos ahorradores de potasio: espironolactona, triantereno, amiloride, antiinflamatorios no esteroideos, heparina, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, ciclosporina A, tacrolimus, trimetropin.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una hiperkalemia puede ser letal, presentar síntomas moderados o ser completamente asintomática. Los efectos agudos sobre la conducción cardíaca de la hiperkalemia son los responsables de los riesgos de muerte de estos pacientes. En la figura 5.3 se observan los cambios del ECG ante la elevación progresiva de los niveles plasmáticos del K+. La primera manifestación electrocardiográfica son ondas T altas y picudas más evidentes en las derivaciones precordiales pero observables en todas las derivaciones. A medida que la hiperkalemia avanza se observa un retardo en la conducción eléctrica cardíaca con incremento del intervalo PR, ensanchamiento del complejo QRS, aplanamiento de la onda P y fibrilación ventricular. La severidad de los cambios es mayor si se acompaña de hipocalcemia y/o hiponatremia. En la Tabla 5.11 se señalan otras manifestaciones clínicas de la hiperkalemia.

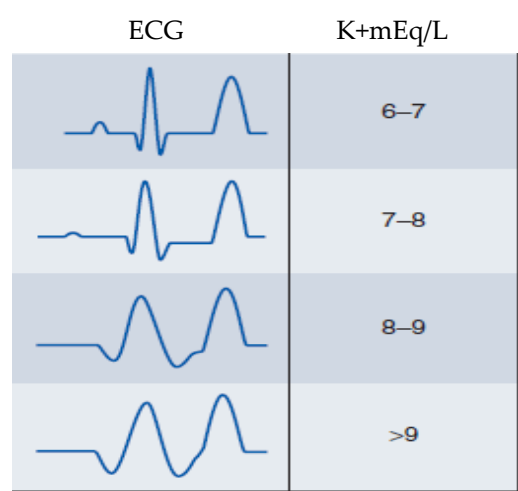


Figura 5.3 Manifestaciones del ECG ante los niveles progresivos de K+ plasmático
Tomado y modificado 42

Tabla 5.11 Otras manifestaciones clínicas de la hiperkalemia

Musculares
Debilidad muscular
Dolores musculares
Parestesias
Parálisis ascendente flácida
Parálisis del diafragma con insuficiencia respiratoria
Gastrointestinales
Nauseas
Vómitos
Íleo
Dolor abdominal
Endocrinas
Hiporeninemia
Secreción aumentada de prostaglandina F2- α
Secreción aumentada de kaliceína
Hiperinsulinismo
Aumento del glucagon
Alteraciones hidroelectrolíticas
Disminución de la excreción urinaria de amonio
Acidosis metabólica
Aumento de la natriuresis
Hemodinámicas
Hipotensión arterial

DIAGNÓSTICO

Se debe determinar la hiperkalemia en un tubo con heparina para diagnosticar una falsa hiperkalemia, si no se encuentran manifestaciones al ECG. Si estas existen lo lógico es instaurar un tratamiento urgente y específico. En el caso de adultos mayores, diabéticos y polimedcados puede existir una IRA moderada y funcional. Cuando la función renal es normal la excreción urinaria de K⁺ permite distinguir si la hiperkalemia es de origen renal o extrarenal. Si el potasio urinario en la orina de 24

horas es menor de 20 a 30 mEq, el origen de la hiperkalemia es renal y si la kaliuria es mayor de 40 mEq/día es necesario investigar causas extrarenales. También se puede determinar el gradiente transtubular de potasio que es más preciso (46).

GTTK: $\text{Kaliuria} \times \text{Osmolalidad plasmática} / \text{Potasio plasmático} \times \text{Osmolalidad urinaria}$.

Según de la Torre MV y col (24)'' en un sujeto normal, una carga de potasio con una hiperkalemia conlleva una elevación del GTTK superior a 8. Un resultado inferior a 6 traduce bien una anomalía o un defecto de estimulación (hipoaldosteronismo) de la secreción del potasio a nivel del túbulo cortical distal de la nefrona. La medida de la aldosterona y de la actividad de la renina plasmática y un tratamiento de prueba con mineral corticoides diferenciarán un déficit hormonal de un trastorno de la excreción renal de potasio''.

TRATAMIENTO (ver Tabla 5.12)

El tratamiento de la hiperpotasemia debe ser precoz y eficaz ya que se trata de un trastorno potencialmente letal por arritmias fatales. Se debe hacer de esta manera: oponerse a los efectos cardiacos de la hiperpotasemia (sobre el sistema de conducción cardiaca y repolarización miocárdica), promover el ingreso del potasio extracelular al interior de las células y favorecer la eliminación del potasio del organismo la más rápidamente posible.

Para neutralizar los efectos de la hiperkalemia sobre el corazón se utiliza el gluconato de calcio 10 cc al 10% intravenoso lentamente durante unos 10 minutos. Su acción se inicia entre 5 a 10 minutos y la duración de la misma es de unos 30 a 60 minutos. Se puede repetir cada 5 a 10 minutos. Su acción es muy eficaz y permite mantener la estabilidad cardiaca. Puede provocar hipercalcemia.

Para promover el ingreso del potasio a las células se dispone de:

- Salbutamol: incrementa el ingreso del potasio extracelular al interior de la célula ya que estimula la $ATPase Na^+-K^+$. Se utiliza en nebulizaciones a la dosis de 0.5 a 1 ml y por vía intravenosa o subcutánea 0.5 mg. Su acción se inicia en 5 a 8 minutos y tiene una duración de 2 a 3 horas.
- Insulina más glucosa en infusión, 10 unidades de insulina en 500 cc de suero glucosado al 10%. Su acción se inicia en unos 15 a 30 minutos y tiene una duración de 6 a 8 horas.
- Es posible administrar ambos medicamentos para lograr un mayor ingreso de K^+ en las células.
- Bicarbonato de sodio, utilizar solo si existe una acidosis metabólica severa y si la función renal es aceptable. Puede causar sobrecarga de volumen, hipernatremia e hiperosmolaridad. Tiene poco efecto sobre el potasio plasmático (47).

Para incrementar la eliminación del potasio por el organismo se dispone:

- Resinas de intercambio cationico: Intercambian Na^+ por potasio, se utiliza el Kayexalate (Poliestirensulfonato de sodio) por enema a retener o por vía oral. Su acción es lenta como tratamiento coadyuvante. Se utiliza de 0.5 - 1 glkg/dosis de kayexalate diluído en sorbitol, con un volumen mínimo de 4 cc de sorbitol / 19 de kayexalate. Este se puede utilizar en enemas a retener (mínimo 1 hora) con Sorbitol al 70%. Si se utiliza la vía oral, usar Sorbitol al 10 - 40% para pacientes mayores. Esta primera dosis se repite cada cuatro horas hasta que el K^+ se normalice. Aproximadamente 1 gramo de Kayexalate remueve 1.33 mEq de K^+ (48).

- Furosemida de 40 a 200 mg IV. No administrar más de 1 gramo en 24 horas. Incrementa la eliminación de potasio en 30 a 120 minutos. Se puede asociar con acetazolamida y bicarbonato intravenoso para producir bicarbonaturia y arrastrar potasio (23).
- Diálisis: diálisis peritoneal o hemodiálisis, se prefiere esta última ya que corrige la hiperpotasemia en minutos. La diálisis peritoneal es eficaz pero lenta. En todo caso el uso de estas técnicas de suplencia renal debe tomar en consideración el estado clínico del paciente, los cambios en el ECG y el estado de la función renal. Por ejemplo la hemodiálisis es mandatoria en un paciente con ERC estadio V e hiperkalemia (49).

Tabla 5.12 Tratamiento de la Hiperkalemia

Medicamento	Mecanismo	Dosis
Calcio	Antagoniza efectos sobre membrana Gluconato de Ca^{++}	Al 10%, IV, 10 min
Insulina	Aumenta el ingreso K^+ en las células	10 UIV en dextrosa 10%, 500 ml
Agonistas β -adrenérgicos	Mismo efecto insulina	Nebulizar 0.5 a 1 ml
Kayexalate	Eliminar potasio	0-5 a 1 gr/kg/dosis
Hemodialisis	Eliminar K^+	2 horas

Referencias

1. Ariceta G, Batlle D. Fisiología del Potasio. En: Ayus JC, Tejedor A, Caramelo C, editores. Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base. Aprendizaje mediante casos clínicos. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007: 83-93.
2. Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine* (Baltimore). 1981; 60: 339-354.
3. Clausen T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010; 24:595-605.
4. Rose BD. Homeostasis del potasio. *Clinical Physiology of acid-base and electrolite disorders*. 5th Ed. New York: Mc Graw-Hill, 2001: (Marbán S.L. 2005, edición en español) 372-404.
5. Mount DB, Zandi-Nejad K. Disorders of potassium balance. In: Brenner BM, Levine SA, editors. *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007: 547-587.
6. Clausen T. Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol Rev*. 2003; 83:1269-1275.
7. Berliner RW. Renal mechanism for potassium excretion. *Harvey Lect*. 1960; 55: 141-171.
8. Malnic G, Klose RM, Geibisch G. Micropuncture study of distal tubular potassium and sodium in the rat nephron. *Am J Physiol*. 1966; 211: 529-547

9. Seo W, Oh H. Alterations in serum osmolality, sodium, and potassium levels after repeated mannitol administration. *J Neurosci Nurs.* 2010; 42: 201-207.
10. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens.* 2003; 17: 471–480.
11. De Sequera Ortiz P, Alcazar Arroyo R, Abalate Ramón M. Trastornos del potasio. *Nefrología Digital.* Grupo Editorial. 20/09/16.
12. Rossetti L, Klein-Robbenhaar G, Giebisch G, Smith D, De Fronzo R. Effect of insulin on renal potassium metabolism. *Am J Physiol.* 1987; 252:60-64
13. Wiederseiner JM, Muser J, Lutz T, Hulter HN, Krapf R. Acute metabolic acidosis: characterization and diagnosis of the disorder and the plasma potassium response. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:1589-1596.
14. Paillard M, Houillier P. Bilan de potassium et kaliémie. In: Paillard M (Ed) *Physiologie rénale et troubles électrolytiques.* Paris: Hermann. 1992: 153-183
15. Nordrehaug JE, Von der Lippe G. Hypokaliemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1983; 50: 525-529.
16. Schaefer M, Link J, Hannemann L, Rudolph KH. Excessive hypokaliemia and hyperkaliemia following head injury. *Intens Care Med.* 1995; 21: 235-237.
17. Adroge HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med.* 1981; 71: 456-467

18. Giebisch GH, Wang WH. Potassium transport--an update. *J Nephrol.* 2010; 23:S97-S104.
19. Rose BD, Post TW. Hypokalemia. In: Rose B.D., Post T.W., ed. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, vol 1. New York: McGraw-Hill; 2001:836-887.
20. Palmer LG, Frindt G. Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. *Kidney Int.* 2000; 57:1324-1328.
21. Bloomfield RL, Wilson DJ, Buckalew VM Jr. The incidence of diuretic induced hypokalemia in two distinct clinic settings. *J Clin Hypertens.* 1986; 2: 331-338.
22. Krishna GG, Steigerwalt SP, Pikus R et al. Hypokalemic states. In: Narins G, ed. *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism* 5th Ed. New York: Mc Graw-Hill; 1994: 659-696.
23. Ariceta G, Batlle D. Fisiopatología del potasio: hipopotasemia e hiperpotasemia. En: Ayus JC, Tejedor A, Caramelo C, editores. *Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base. Aprendizaje mediante casos clínicos.* Buenos Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2007: 94-111.
24. de la Torre MV, Garcia Alcantara A, Reina Artucho C. Trastornos del metabolismo del potasio. *Tratado uninet.edu/ c0503i.html*
25. Whang R, Flink EB, Dyckner T, Wester PO, Aikawa JK, Ryan MP. Magnesium depletion as a cause of refractory potassium repletion. *Arch Int Med.* 1985; 145: 1686-1689.
26. Helfant RH. Hypokalemia and arrhythmias. *Am J Med.* 1986; 80: 13-22

27. Baglin A, Prinseau J, Aegerter P, Piette AM, Mornet P, Goupil M et al. Anomalies électrolytiques chez les personnes âgées. Prevalence et relation avec le traitement médicamenteux. Etude multicentrique chez 631 patients sujets de 70 ans et plus. *Press Méd.*1992; 21: 1459-1463
28. Grobbee DE, Hoes AW. Non potassium-sparing diuretics and risk of sudden cardiac death. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1539-1545.
29. Basterra-Gortari FJ, Goñi Iriarte MJ, Garcia M, Iriarte Beroiz A. Hipotiroidismo hipomagnesémico asintomático inducido por pantoprazol... *Med Clin (Barcelona).* 2011; 137: 522-525.
30. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF. Electrolyte and acid-base disorders. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: chap 55. (buscar paginas)
31. Batlle DC, Ghanekar H, Jain S, Mitra A. Hereditary distal renal tubular acidosis: new understandings. *Annu Rev Med.* 2001; 52: 471-484.
32. Stein JH. The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. *Kidney Int.* 1985; 28: 85-93.
33. Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG. Liddle's syndrome revisited. A disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med.* 1994; 330: 178-181
34. Rose BD. Hypokaliemia. In: Rose BD (ed). *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 4th Ed. New York: Mc Graw-Hill; 1994: 772-822.
35. Nordrehaug JE, Von der Lippe G. Hypokaliemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1983 50: 525-529.

36. Barri YM, Wingo CS. The effects of potassium depletion and supplementation on blood pressure: A clinical review. *Am J Med Sci.* 1997; 314:37-40
37. Huang CL, Kuo E. Mechanisms of disease: WNK-ing at the mechanism of salt-sensitive hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007; 3: 623-630.
38. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1852-1857.
39. Shafi T, Appel LJ, Miller ER III, Klag MJ, Parekh RS. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension.* 2008; 52: 1022-1029.
40. Singhal PC, Abramovici M, Venkatesan J, Mattana J. Hypokalemia and rhabdomyolysis. *Miner Electrolyte Metab.* 1991; 17:335-339.
41. Tizianello A, Garibotto G, Robaudo C, Saffioti S, Pontremoli R, Bruzzzone M, et al. Renal ammoniogenesis in humans with chronic potassium depletion. *Kidney Int.* 1991; 40:772-778.
42. Weiner D, Linas SL, Wingo CS. Disorders of potassium metabolism. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J. eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 111-123.
43. Muzzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S, Rickli H, Nietlispach F, Julius B, et al. Frequency and predictors of hyperkalemia in patients 60 years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. *Am J Cardiol.* 2011; 109: 693-698.

44. Batlle DC, Arruda JA, Kurtzman NA. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N Engl J Med.* 1981; 304: 373-380.
45. Gordon RD. Syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate. *Hypertension.* 1986; 8: 93-102.
46. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:733-5. [Pubmed]
47. Ethier JH, Kamel SK, Magner PO, Leeman J, Halperin ML. The transtubular potassium concentration in patients with hypokalemia and hyperkalemia. *Am J Kidney Dis.* 1990, 15: 309-315
48. Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 6:1134-1142.
49. Hernández-Gómez R. Esquema general del manejo de los trastornos del potasio. *Acta Pediátrica Costarricense.* 1999.

Hipercalcemia e hipocalcemia

INTRODUCCIÓN

De los cationes divalentes el calcio (Ca^{++}) es el más abundante en los seres humanos. Se localiza en los espacios intracelular y extracelular así como en el compartimiento transcelular constituido por el tejido óseo, en el cual es un componente muy importante. Aproximadamente el 99% del calcio del organismo se encuentra en el hueso bajo la forma de cristales de carbonato de hidroxapatita. Sus niveles plasmáticos son de 8,5 a 10,5 mEq/litro que se corresponden a 1,16-1,32 mmol por litro. En el plasma el calcio puede encontrarse en tres formas: ionizado (47%); ligado a las proteínas séricas principalmente la albumina (40%), y formando complejos con fosfatos, sulfatos y citrato (13%). El Ca^{++} ionizado es el biológicamente activo y sus niveles deben mantenerse entre límites muy estrechos para poder cumplir con sus funciones de ser el principal mensajero intracelular (1). El calcio iónico puede sufrir cambios con las variaciones del pH: la acidosis disminuye la unión a las proteínas y la alcalosis aumenta la unión a las proteínas. La concentración de calcio sérico puede variar en caso de modificaciones en

los niveles de las proteínas plasmáticas, la albumina. Luego es útil corregir los valores del Ca^{++} en función de los valores de albumina (3.5 a 4,5 gramos por dl) de la manera siguiente, restar 0.8 mg/dl por cada gramo de albumina que exceda los 4.5 gramos por dl y sumar 0.8 mg/dl por cada gramo de albumina por debajo de 3,5 gramos por dl. Existe una formula útil para estimar el calcio total corregido:

Calcio total corregido (mg/dl) = calcio medido (mg/dl) + 0,8 [4 - albúmina sérica (g/dl)]

Las funciones del calcio en el organismo son vitales para la buena marcha del corazón, la coagulación sanguínea, la transmisión neuromuscular (Tabla 6.1).

Tabla 6.1 Funciones de la calcio

Interviene en la conducción nerviosa
Contractilidad muscular
Mecanismo de secreción y acción de diversas hormonas y enzimas citosólicas
Permeabilidad de membranas
Coagulación de la sangre
Mineralización del hueso

La homeostasis del Ca^{++} se logra por un equilibrio entre la absorción neta intestinal, bajo el control de la vitamina D y la excreción urinaria regulada por la hormona paratiroidea (PTH), las dos regulan el depósito óseo el cual se utiliza en caso de necesidad. La homeostasis del calcio y el fosforo se asocia directamente con la PTH y el calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol) el cual es el metabolito activo de la vitamina D. Estos dos sistemas hormonales están íntimamente relacionados y cada uno interfiere en el otro mediante mecanismos de retroalimentación. La PTH aumenta el calcio sérico al estimular la movilización del calcio del hueso y la absorción intestinal de calcio. Así mismo, incrementa la síntesis de calcitriol por los riñones y como consecuencia del aumento de la

excreción de fosforo, lo que origina una disminución del fosforo sérico. El incremento de la síntesis de calcitriol, inhibe la secreción de la PTH, que es la principal reguladora de la absorción intestinal de calcio (1). La leche y los productos lácteos son la fuente principal de calcio en la dieta que también contienen fosfatos. Es conocido que el calcio es poco absorbido en el tubo digestivo lo cual se debe a la poca solubilidad de sus compuestos ya que los cationes bivalentes son mal absorbidos a través de la mucosa intestinal (2).

El calcio y el fósforo interactúan en numerosos procesos del organismo y existe una estrecha coordinación en la regulación de ambos minerales. Ambos forman parte de la estructura de los huesos. Cuando la coordinación de su regulación se ve alterada, hay consecuencias importantes para la salud. Por ejemplo, la falta de regulación de los niveles de fósforo que se describe en la enfermedad renal crónica (ERC) ocasiona un peligroso depósito de calcio en tejidos blandos, que puede elevar el riesgo de mortalidad (2).

En el presente capítulo se revisara la fisiología del calcio así como las dos alteraciones de su metabolismo: hipercalcemia e hipocalcemia, su patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento, luego de una introducción previa Se citarán datos específicos sobre el fosforo y el magnesio.

FISIOLOGÍA DEL CALCIO

En la fisiología del calcio se tratará su absorción intestinal, metabolismo del calcio en el hueso, el manejo renal del calcio y la homeostasis del calcio.

ABSORCIÓN INTESTINAL DE CALCIO

Un joven adulto sano ingiere diariamente entre 800 a 1000 mg de calcio, a los cuales se deben agregar los 200 mg procedentes de las secreciones intestinal, biliar y pancreática, todo lo cual hace una biodisponibilidad diaria entre 1000 a 1200 mg de los cuales se absorben unos 300 mg, es decir un 30% (3).

Se conoce que la absorción intestinal del calcio se hace a través de dos vías: el transporte transcelular y el transporte paracelular.

El transporte transcelular. Se lleva a cabo fundamentalmente en el duodeno, con alta afinidad y reducida capacidad, se satura con ingestas inferiores de calcio de 400 mg día (3). Es necesaria la entrada apical pasiva, el transporte intracelular de calcio que se une a una calbindina específica y la extrusión activa basolateral a través de la Calcio-Mg⁺⁺-ATPasa y los intercambiadores Na⁺xCa⁺⁺. La expresión de la bomba de calcio es dependiente de la vitamina D. El flujo transcelular de calcio se lleva cabo a través de un receptor potencial de los canales de calcio, TRVP6 (4). El calcitriol es el factor hormonal más importante en la absorción intestinal del calcio. Luego de unirse y activar el receptor de la vitamina D (RVD), el calcitriol incrementa el transporte activo al inducir la expresión del TRPV6, calbindina-9k, y la Ca⁺⁺-ATPasa (PMCA1b) (5).

El transporte paracelular. Se realiza en el yeyuno y el íleon, de gran capacidad no saturable. Se produce a través de las uniones estrechas entre las células de la mucosa. La permeabilidad de estas uniones se incrementa con la ingesta de azúcares y la administración de vitamina D.

En la absorción intestinal del calcio intervienen factores hormonales y no hormonales.

Los factores hormonales que intervienen en la absorción intestinal del calcio se observan en la Tabla 6.2.

Tabla 6.2 Regulación hormonal de la absorción intestinal del calcio

Vitamina D
PTH*
Calcitonina
Hormona del crecimiento
Estrógenos
Glucocorticoides
Hormona tiroidea

*PTH: Hormona Paratiroidea

La vitamina D es el activador principal de la absorción intestinal de calcio, a través de su metabolito activo 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂ D₃), el calcitriol, que se sintetiza en el riñón. Este metabolito activo, expresa más de 60 genes entre ellos los receptores de la vitamina D, la calbindina y la bomba de calcio. Por otra parte el calcitriol abre los canales apicales de calcio que activan en segundos la absorción del calcio. Se ha demostrado que la presencia de vitamina D incrementa el índice de transferencia del calcio de la membrana apical a la basolateral (6). Además se ha comprobado que el aumento del transporte de calcio a través de la célula epitelial intestinal es dependiente de la dosis de la 1,25 (OH)₂ D₃ (7). El calcitriol promueve la absorción intestinal de calcio a través de la unión a un receptor específico en el citoplasma de la mucosa del intestino (8). Posteriormente, el calcio se absorbe a través de la formación de una proteína de unión al calcio. Cierta evidencia sugiere que el calcitriol actúa a nivel del núcleo de la célula aumentando el calcio y fósforo plasmáticos.

Otro metabolito de la vitamina D como el 25OHD₃, que se sintetiza en el hígado también estimula la absorción intestinal del calcio pero en mucha menor efectividad que la 1,25 (OH)₂ D₃.

La PTH, la calcitonina y la hormona del crecimiento aumentan la absorción intestinal del calcio (3), en tanto que los estrógenos, los glucocorticoides y la hormona tiroidea la disminuyen (3). Por otra parte la furosemida aumenta la absorción de calcio y las tiazidas la disminuyen (3).

Molecularmente el calcitriol interactúa con un receptor, el cual estimula la expresión genética de las proteínas responsables de las respuestas celulares involucradas en el metabolismo del calcio en cuanto a su absorción intestinal. Este receptor de la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ ha sido identificado en otros tejidos como por ejemplo las paratiroides, los islotes pancreáticos, el hueso, el intestino, las glándulas mamarias (9). El nivel plasmático del fosfato inorgánico influye en la cantidad de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, que se sintetiza independientemente de la PTH. La hipofosfatemia incrementa el calcitriol y de esta manera se aumenta la absorción intestinal del calcio. Los niveles plasmáticos del fosforo inorgánico actúan sobre la 1α -hidroxilasa y la hipofosfatemia estimula la actividad de esta enzima y por tanto aumenta la síntesis de la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ (10). La hipocalcemia estimula la síntesis de calcitriol al aumentar la secreción de la PTH. La concentración de calcio puede controlar directamente la actividad de la enzima 1α -hidroxilasa responsable de la síntesis del calcitriol y esta enzima es regulada por un mecanismo de retroalimentación por el calcio plasmático y el de la alimentación (9,10, 11). La síntesis de la 1α -hidroxilasa también es regulada por la concentración plasmática de la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ a través de un mecanismo de retroalimentación. En la hipercalcemia la secreción de la PTH esta suprimida con marcada reducción de la síntesis de calcitriol (10).

FACTORES NO HORMONALES EN LA ABSORCIÓN DE CALCIO

Existen factores no hormonales que intervienen en la regulación de la absorción intestinal del calcio y que se señalan en la Tabla 6.3.

Tabla 6.3 Mecanismos no hormonales en la regulación de la absorción intestinal de calcio

Ingesta de calcio
Ingesta de sodio
Depleción de fosfatos
Furosemida
Tiazidas
Acidosis metabólica
Ligantes del calcio
Síndrome del intestino corto

Si se produce un aumento en la ingesta de calcio, el incremento de sus niveles plasmáticos, frena la PTH y de esta manera se reduce la síntesis renal de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y como consecuencia se absorbe menos calcio a nivel intestinal. Lo contrario sucede en el caso de una disminución en la ingesta de calcio. En los adultos mayores la síntesis renal del calcitriol es baja, por tanto hay menor absorción de calcio a nivel intestinal y se produce un balance negativo de calcio sobre todo si la ingesta del mismo es baja.

Una excesiva ingesta de sodio (Na^+), incrementa la excreción renal del calcio y así se estimula la secreción de la PTH, la síntesis renal de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y como consecuencia un aumento en la absorción intestinal del calcio.

La depleción de fosfatos por el uso de antiácidos, puede estimular la producción renal de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ cuyo resultado es un aumento en la absorción intestinal de calcio.

La furosemida origina un aumento de la excreción urinaria de calcio lo cual se traduce en un incremento compensatorio de la absorción intestinal de dicho catión.

Las tiazidas bloquean la secreción tubular distal de calcio y por tanto disminuyen la hipercalciuria. Las tiazidas normalizan la absorción intestinal del calcio en pacientes con aumento de la absorción intestinal secundaria a la hipercalciuria.

En el caso de la acidosis metabólica crónica, existe la tendencia hacia una desmineralización ósea, lo cual conlleva la salida del calcio del hueso y aumenta el calcio plasmático, lo cual detiene la síntesis de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y se disminuye la absorción intestinal del calcio.

El calcio libre, el cual es susceptible de absorberse en el intestino se encuentra disminuido en el caso de la presencia de esteatorrea, fosfatos, oxalatos, fitato, celulosa fosfato, tetraciclinas por ser ligantes de calcio. En el síndrome del intestino corto se absorbe menos cantidad de calcio (3).

METABOLISMO ÓSEO DEL CALCIO

El hueso está constituido por: la matriz ósea, la matriz mineral y el conjunto de células específicas. Éstas son los osteoblastos, responsables de la formación de tejido óseo nuevo; los osteocitos, que son los osteoblastos maduros y desarrollan una actividad menor; y los osteoclastos, que se encargan de reabsorber o eliminar la materia ósea. El colágeno Tipo 1, representa el 90% de las proteínas del hueso. El 10% restante incluyen, proteínas extraóseas séricas, proteoglicanos, proteínas implicadas en el crecimiento, proteínas de anclaje celular y proteínas γ -carboxiladas.

La matriz mineral, está formada por cristales de carbonato de hidroxiapatita, que contienen el 99% del calcio total del organismo es decir 1.000 gramos.

El osteoblasto es la célula específica responsable de la síntesis de la matriz proteica e inicia la precipitación del carbonato de hidroxiapatita.

El osteoclasto tiene como función principal la resorción ósea y secreta localmente ácido y libera enzimas lisosomales y metaloproteasas.

En la regulación del osteoblasto intervienen una serie de factores que controlan su actividad fisiológica Tabla 6.4.

Tabla 6.4 Factores que intervienen en la regulación del osteoblasto

Hormona Paratiroidea (PTH)
1,25(OH) ₂ D ₃
Factores Paracrinós (FGF-23, TGF-βs, BMP-2)
Factores Autocrinós (IGF-I y II)

La PTH estimula la incorporación de aminoácidos por el osteoblasto e incrementa la síntesis de colágeno. La 1,25 (OH)₂ D₃ estimula la síntesis de la fosfatasa alcalina. El FGF-2 (Factor de crecimiento de los fibroblastos), el TGF-βs (Factor transformador del crecimiento), la BMP-2 (Proteína morfogénica ósea) y el FGI-1 y II (Factor de crecimiento similar a la insulina) permiten la proliferación del osteoblasto.

En la regulación del osteoclasto y su acción sobre la resorción ósea intervienen varios factores Tabla 6.5.

Tabla 6.5 Factores que regulan la actividad de resorción ósea de los osteoclastos

PTH
1,25(OH) ₂ D ₃
Calcitonina
Citocinas IL-1 TNF CSF-1 OAF

IL-6 IF- γ TGF- β
Otros factores Vitamina A Prostaglandinas Hormonas tiroideas Glucocorticoides Estrógenos Difosfonatos

La hormona paratiroidea (PTH) y la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) producen efectos biológicos similares a través del receptor PTH/PTHrP. La aparición del osteoclasto y su acción sobre la resorción ósea es estimulada por la PTH. La señal esta mediada por el osteoblasto (3). La 1,25 (OH)₂ D₃ estimula tanto al osteoblasto como al osteoclasto, en forma semejante que la PTH para el osteoclasto. En el osteoclasto se localizan receptores específicos para la calcitonina que inhibe la resorción ósea.

La interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) activan los osteoclastos. El factor estimulante de colonias (CSF-1) maduran los osteoclastos. Una proteína de 17 kDa se ha localizado en algunos tumores murinos que origina hipercalcemia al activar la formación de los osteoclastos. La interleuquina 6 (IL-6) activa moderadamente a los osteoclastos. El interferón gamma (IF- γ) y el factor transformador del crecimiento (TGF- β) ambos inhiben la actividad de los osteoclastos.

La vitamina A, las prostaglandinas y las hormonas tiroideas activan los osteoclastos. Los glucocorticoides, los estrógenos y los difosfonatos inhiben la actividad osteoclástica. El uso de esteroides por mucho tiempo inhibe la absorción intestinal de calcio, se activa la PTH y se origina un balance negativo de calcio (3).

MANEJO RENAL DEL CALCIO (EXCRECIÓN RENAL)

Sólo el calcio plasmático no ligado a proteínas es filtrado a nivel glomerular. El 70% se reabsorbe en el túbulo proximal El 20% es reabsorbido en el asa de Henle. El 8% en el túbulo contorneado distal

Figura 6.1 El regulador de la excreción de calcio es la PTH que disminuye la filtración y aumenta la reabsorción tubular. La calcitonina estimula la reabsorción tubular del calcio y a dosis suprafisiológicas la inhibe.

La tasa de filtración glomerular (TFG) promedio en un sujeto sano es de unos 100 ml/minuto y la ultrafiltración de calcio equivale a 58 mg/L. De manera tal que son 8 gramos por día la carga filtrada de calcio, siendo necesario que se reabsorban del 98 al 99% de esta carga filtrada con el objetivo de alcanzar un balance neutro de calcio. El sodio y el calcio se filtran en forma libre y si existe una disminución en la reabsorción proximal de sodio se origina un aumento de la calciuria. Una disminución de la TFG y si aumenta la reabsorción tubular proximal de sodio se produce así mismo una mayor reabsorción proximal de calcio. El control hormonal de la reabsorción de calcio se produce en el túbulo distal y es responsabilidad de la PTH, la calcitonina y el calcitriol. El túbulo distal adapta de una manera precisa la excreción final del calcio en relación a las cantidades absorbidas a nivel intestinal. Diariamente se excretan 300 mg de calcio lo cual es similar a la absorción intestinal del mismo.

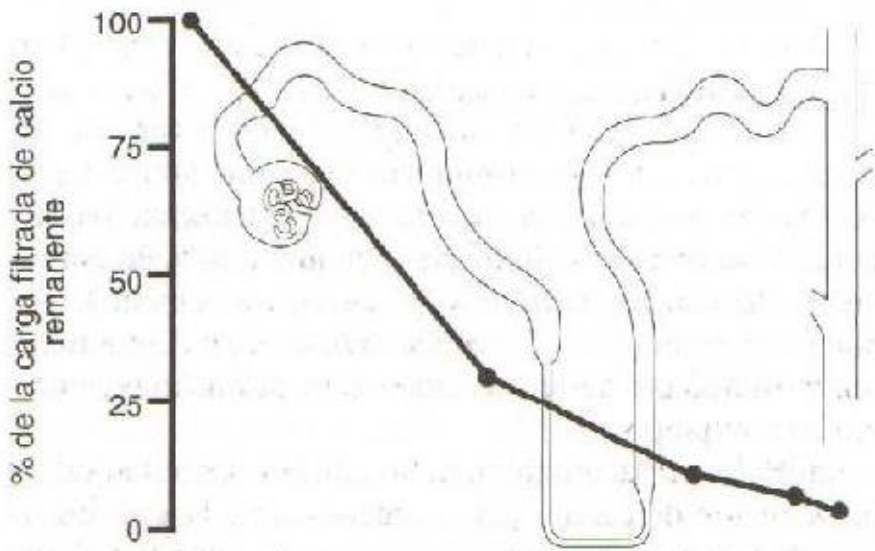


Figura 6.1 Reabsorción de calcio a lo largo de la nefrona
Tomado con autorización de 1

En el riñón existen dos vías principales en la reabsorción del calcio: el transporte transcelular y el transporte paracelular.

El transporte transcelular, se hace mediante un ingreso apical, a través de los canales de calcio, unido a la calbindina y luego su salida basolateral por la acción de bombas de calcio o mediante los intercambiadores Ca^{++} X Na^{+} .

La reabsorción pasiva de calcio (2/3 del total) ocurre a través de las derivaciones paracelulares: el sodio, el cloro y el calcio son arrastrados a través de las uniones estrechas por el agua reabsorbida (arrastre por solvente). Además de esto, un gradiente electroquímico provoca la difusión de calcio a través de la derivación paracelular (12). El incremento de la reabsorción tubular proximal se origina por aquellas situaciones que producen el arrastre por solvente: hipovolemia, vasoconstricción eferente, angiotensina II, catecolaminas α . La PTH disminuye la reabsorción de

líquidos a nivel proximal y como consecuencia se reduce la reabsorción proximal de calcio (3).

En la reabsorción de calcio en el túbulo renal actúan factores hormonales y no hormonales cuyo objetivo final en el sujeto sano es el de mantener un balance neutro de calcio.

Los factores hormonales, Tabla 6.6 están encabezados por la PTH pero además ejercen diferentes acciones, la 1,25 (OH)₂ D₃, la calcitonina, el PTHrP, los glucocorticoides y la insulina.

Tabla 6.6 Factores hormonales claves en la reabsorción renal del calcio

La hormona paratiroidea
El calcitriol
La calcitonina
El PTHrP
Los glucocorticoides
La insulina

El efecto fisiológico de la PTH sobre el riñón es el de incrementar la reabsorción fraccional de calcio, es decir el porcentaje de calcio filtrado que se reabsorbe. A nivel proximal la PTH reduce la reabsorción de calcio, mientras que en el asa y a nivel distal activa los canales apicales de calcio y así aumenta la reabsorción neta de calcio.

Los efectos de la 1,25 (OH)₂ D₃ y de la PTH a nivel renal están estrictamente relacionados entre sí. Tanto la vitamina D como el calcitriol facilitan o estimulan la síntesis de la calbindina, la cual es necesaria para la reabsorción transcelular de calcio. En los casos de deficiencia de vitamina D la reabsorción de calcio se encuentra disminuida (1).

La calcitonina tiene efectos leves sobre los niveles del calcio sanguíneo, pero opuestos a los de la PTH. En dosis suprafisiológicas estimula la calciuria (3).

El PTHrP, es un péptido relacionado con la PTH y a nivel renal actúa sobre los receptores de la PTH y tiene los mismos efectos que esta hormona.

Los glucocorticoides producen hipercalciuria por rebosamiento al producirse una reabsorción neta de calcio. Pueden inhibir el transporte renal del calcio (3).

El hiperinsulinismo se acompaña de hipercalciuria la cual se observa en el síndrome metabólico

Existen factores no hormonales que actúan sobre el transporte renal del calcio Tabla 6.7.

Tabla 6.7 Factores no hormonales en el transporte renal del calcio
Volemia
Ingesta de sodio
Ingesta de calcio
Balance de fosfato
Equilibrio acido-básico
Hipercalcemia
Furosemida
Tiazidas

El aumento de la TFG, debido a una expansión de volumen, disminuye la reabsorción proximal del calcio y por tanto aumenta la calciuria. En el caso de una contracción de volumen se disminuye la calciuria.

En casi todas las membranas celulares hay cotransporte de calcio; el sodio ingresa al interior y el calcio sale al exterior de la célula, unidos a la misma proteína transportadora, a través de un cotransporte. Una ingesta excesiva de sodio estimula la pérdida de Ca^{++} y se incrementa la calciuria. Se puede originar hipercalciuria hiperabsortiva.

El riñón normal elimina la misma cantidad de calcio que se ingiere diariamente. Si existen modificaciones en la ingesta de calcio el riñón se adapta para originar cambios proporcionales en la calciuria después de 24 a 48 horas.

Cuando se administra por vía endovenosa PO_4^{---} o difosfonatos se disminuye la calciuria ya que se produce incorporación de calcio a los huesos y otros tejidos. El fosfato por vía oral neutraliza el calcio y se produce una disminución de su absorción. Los fosfatos estimulan la PTH y de esta manera se incrementa la reabsorción distal de calcio. Se ha sugerido que los fosfatos podrían estimular la reabsorción distal de calcio (3).

La acidosis metabólica aguda o crónica aumenta la calciuria y se puede originar osteodistrofia renal como se observa en la enfermedad renal crónica (ERC) y además puede originar nefrocalcinosis. En la acidosis metabólica la mayor reabsorción distal de Na^+ y Cloro (Cl^-) disminuyen la reabsorción de calcio. La alcalosis metabólica crónica se asocia con disminución en la excreción fraccionada de calcio (13).

En el caso de la hipercalcemia primaria, debida por ejemplo a inmovilización, neoplasias, patología granulomatosa se origina hipercalciuria por rebosamiento, en estos casos se aumenta la carga filtrada, hay menor reabsorción pasiva proximal de calcio, hay menor reabsorción distal como consecuencia de la inhibición de la secreción de

la PTH, y de la síntesis del calcitriol con menor absorción intestinal para tratar de corregir esta alteración.

La furosemida es un diurético de asa y a este nivel inhibe la reabsorción de Na^+ , Cl^- y K^+ , por tanto se aumenta la carga de estos al túbulo distal y de esta manera al existir mayor reabsorción de Na^+ y Cl^- a nivel distal se disminuye la reabsorción de calcio y se produce hipercalcemia. La furosemida es útil en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral y de otras etiologías como se verá en el aparte sobre hipercalcemia.

Los diuréticos tiazídicos; actúan inhibiendo el cotransporte de cloro y sodio en la membrana del lumen del segmento de dilución (parte inicial del túbulo contorneado distal) donde el 5 - 8% del sodio filtrado es normalmente reabsorbido (14). Así se facilita la reabsorción de calcio por el intercambiador basolateral $\text{Na}^+ \times \text{Ca}^{++}$. Son útiles para disminuir la calciuria en la osteoporosis de la mujer menopáusica y en la litiasis renal cálcica.

HOMEOSTASIS DEL CALCIO

En consideración a los efectos fisiológicos del calcio en el organismo, ya que participa en la formación del hueso, en la coagulación sanguínea, es un mensajero intracelular, su concentración plasmática se debe mantener entre límites muy estrechos. De manera tal que la homeostasis del calcio depende fundamentalmente de la compleja interacción entre el hueso, el intestino y el riñón con la PTH y la vitamina D (15), ver Figura 6.2

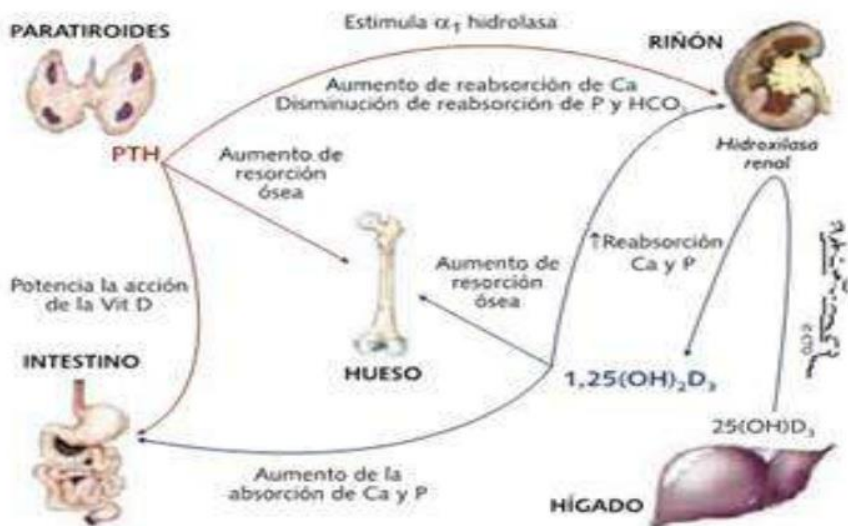


Figura 6.2 Homeostasis del calcio

Se conoce que existen receptores específicos sensibles al calcio que participan en este sistema altamente especializado (16). El receptor sensible al Ca^{++} (RSCa) fue clonado hace unos 20 años y su función primordial es la de regular los niveles circulantes de la PTH con la finalidad de mantener la concentración fisiológica de los niveles del calcio ionizado. Mediante hibridación e inmunohistoquímica se ha demostrado que se expresa en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, túbulo distal y en el túbulo colector de todas las especies y mostrando los más altos niveles en la rama ascendente gruesa del asa de Henle (17). Se hace necesario señalar que el receptor extracelular sensible al calcio (RSCa), debido a las modificaciones fisiológicas en la concentración extracelular del Ca^{++} contribuye a disminuir el tono de los vasos sanguíneos y la frecuencia cardíaca por la acción directa sobre el RSCa cardiovascular (18).

Del calcio contenido en el hueso solo el 1% está disponible para un intercambio con el plasma en forma rápida. El principal reservorio para la homeostasis del calcio lo constituyen estos 10 gramos. Sus niveles en el

compartimiento extracelular es de 10⁻³ mM y en el medio intracelular es de 10⁻⁶ mM, siempre permanecen constantes e intervienen en la señalización y modulación enzimática (3).

El calcio extracelular total (900 mg), se encuentra en equilibrio con el calcio:

- Absorbido en el intestino (200 a 300 mg/día)
- Que se utiliza en la mineralización del hueso (500 mg/día)
- Que se produce por la resorción ósea (500 mg/día)
- Con la cantidad filtrada (9000 mg/día)
- Con su reabsorción renal (8700-8800 mg/día)

La resorción ósea y el que se utiliza para la mineralización del hueso se encuentran en equilibrio, y la eliminación renal neta de calcio que implica filtración y reabsorción es idéntica a la cantidad de calcio absorbido por el intestino.

Las glándula paratiroidea, son muy sensibles a los niveles plasmáticos del calcio ionizado. Ante la hipocalcemia se secreta la PTH en forma creciente que asociada a la vitamina D, actúan sobre los osteoclastos del hueso aumentando su número y su actividad para corregir la disminución del calcio sérico. También la PTH aumenta la reabsorción tubular de calcio y a través del calcitriol estimula absorción intestinal de calcio. Como se conoce la PTH estimula la actividad de la enzima 1 α hidroxilasa renal para aumentar la síntesis de calcitriol en el túbulo proximal. Se conoce que la expresión genética de la PTH es controlada en respuesta a las alteraciones del calcio extracelular y la hipocalcemia en trabajos experimentales aumenta el mRNA en ratones normales con hipocalcemia (19). La PTH por sus acciones – ya descritas-

constituye el primer sistema de retroalimentación aguda para mantener dentro de límites normales los niveles de calcio en forma permanente, minuto a minuto (3).

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, es decir el metabolito activo de la vitamina D, el calcitriol, es un estimulador de la actividad de los osteoclastos, factor principal para la absorción intestinal del calcio e incrementa la reabsorción tubular de calcio. El eje PTH- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es el sistema de retroalimentación crónico, cuyo mecanismo que se produce de uno a dos días, es el responsable de alcanzar balances netos positivos de calcio en relación a su entorno.

Está bien establecido que la calcitonina (CT) es un potente inhibidor de la resorción ósea y se sugiere que actúa a través de su receptor localizado en huesos y riñón. Datos experimentales han mostrado que en caso de alteraciones acentuadas en el metabolismo del calcio (hipercalcemia), el receptor de la calcitonina juega un papel fisiológico importante sobre la homeostasis del calcio (20).

La secreción de calcitonina está bajo el estímulo directo de la concentración de calcio iónico libre en plasma, de forma que cuando ésta alcanza una concentración mayor de 9,5 mg/dl comienza la secreción de calcitonina, incrementándose de forma directamente proporcional con los incrementos de calcio. La acción del calcio sobre la síntesis y secreción de CT es a través del AMPc (21). Además la CT promueve la absorción intestinal de calcio e inhibe la eliminación renal de calcio (1).

HIPERCALCEMIA

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia de instauración aguda o con cifras mayores de 14 mg/dl representa una situación clínica urgente por su afectación cardíaca, neurológica y renal, que puede llevar a la muerte del paciente. Se reconoce con dificultad a tenor de la sintomatología inespecífica que generalmente presenta, pero el diagnóstico se establece fácilmente con la determinación en sangre del calcio y las proteínas, o bien el calcio iónico. La intensiva fluidoterapia y los bifosfonatos forman los pilares básicos de su tratamiento, consiguiendo restaurar la homeostasis iónica precozmente y yugulando las complicaciones fatales. El conocimiento de los mecanismos que alteran el metabolismo del calcio es básico para utilizar las distintas herramientas terapéuticas actualmente disponibles.

Los continuos avances en la investigación sobre la biología del osteoclasto y su implicación clínica permitirán, en un corto plazo de tiempo, nuevas terapias que impidan no sólo la aparición de esta alteración metabólica, sino la invasión ósea relacionada con los tumores malignos.

ETIOPATOGENIA

El aumento de la concentración del calcio total en el plasma (Ca^{++} plasmático), se puede deber a un aumento de las proteínas plasmáticas, es decir sería una hipercalcemia falsa o ser debido a un incremento del calcio ionizado, en este caso sería una hipercalcemia verdadera. Solamente el aumento del calcio ionizado origina una hipercalcemia clínicamente relevante. Recordar que la corrección del calcio total mediante la albumina no tiene validez en pacientes con enfermedad renal crónica, estadios 3 a 5, ya que el calcio total corregido con los niveles de albumina se correlacionan muy poco con el calcio ionizado en estos

pacientes (22). Luego se considera hipercalcemia al aumento de la concentración de calcio ionizado $> 2.75 \text{ mmol/L}$ ($> 11 \text{ mg/L}$). Para Tejedor y col, “la hipercalcemia se define como la concentración de calcio sérico mayor de 10.5 mg/dl ” (3).

Mutaciones en el gen del receptor sensible al calcio tiene como consecuencia la aparición de algunos síndromes caracterizados por hipercalcemia o hipocalcemia. Existen otros receptores de Ca^{++} que han sido clonados como el CaRg, se conocen sus propiedades funcionales pero su papel en la regulación de los osteoblastos no se conoce todavía (23).

En la Tabla 6.8 se señalan las causas de hipercalcemia según Kestenbaum et al (24), tomando en consideración que otros autores (25) se refieren a una hipercalcemia con PTH elevada (PTH dependiente) en la cual incluyen, por ejemplo el hiperparatiroidismo primaria, la hipercalcemia familiar hipocalciúrica. La hipercalcemia con PTH baja (PTH independiente) y señalan como ejemplo las neoplasias, la intoxicación por vitamina D, la sarcoidosis. La hipercalcemia con PTH normal en la enfermedad de Jansen (mutación activadora del receptor PTH/PTHrP), y finalmente señalan la hipercalcemia producida por la PTH con secuencia de aminoácidos modificada que es indetectable con el conjunto de pruebas disponibles, pero que es biológicamente activa.

Tabla 6.8 Etiología de la hipercalcemia (24)

Neoplasias malignas
Hiperparatiroidismo primario
Enfermedad de Jansen
Hipercalcemia familiar hipocalciúrica
Feocromocitoma
Acromegalia
Hipertiroidismo
Sarcoidosis
Inmovilización prolongada

Injuria renal aguda por rabdomiolisis
Intoxicación por vitamina D y/o A
Tiazidas

Los tumores sólidos, frecuentemente, originan una excesiva resorción ósea, siendo esta la causa principal de la hipercalcemia inducida por procesos neoplásicos. Los tumores más comunes son los de las mamas, pulmón, riñón y neoplasias hematopoyéticas como el mieloma múltiple. Estos tumores hipercalcemicos actúan en ocasiones directamente a través de sus metástasis o produciendo factores que estimulan la actividad osteoclástica como el PTHrp – el más frecuente -, el factor transformador del crecimiento (TGF), la prostaglandina E (PGE) y en menor cuantía el calcitriol, el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y cuando existe un cáncer de paratiroides la PTH.

Cuando existe malignidad, los tumores sólidos secretan una gran cantidad de PTHrp, el cual presenta actividad osteoclastica y de esta manera se libera gran cantidad de calcio del esqueleto. Las interleuquinas (IL-1 α , IL-1 β , IL-6) y el TNF- α , poseen actividad osteoclastica y son secretados en el caso del mieloma plasmocitoma, y en los linfomas malignos linfoblasticos. Las prostaglandinas PGE1 y PGE2 también son factores que tienen actividad osteoclastica y son liberadas en grandes cantidades en el caso de tumores renales sólidos. Ciertos tumores linfoides sintetizan grandes cantidades de calcitriol, lo cual ha sido descrito en la enfermedad de Hodgkin, en el linfoma a células T y en el leiomioblastoma (24).

El hiperparatiroidismo primario (HP) es una causa muy frecuente de hipercalcemia. El diagnóstico temprano se hace a través de la determinación de rutina de la concentración plasmática de calcio. La enfermedad es causada en más del 80% de los pacientes por un adenoma de una sola glándula paratiroidea; una hiperplasia difusa de todas las glándulas es responsable de la enfermedad entre un 10 a un

15% de los pacientes y menos del 5% de los pacientes tienen una cáncer de las paratiroides. El HP se puede heredar, como una sola hiperplasia difusa de las glándulas paratiroides o como un componente de los desórdenes endocrinos hereditarios glandulares múltiples. Existe una hipersecreción de gastrina, prolactina y parathormona en el caso de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) que combina tumores de paratiroides, pituitaria anterior y tumores enteropancreáticos. La inactivación germ-line de la mutación de un gene supresor del tumor (MEN-1) es la responsable de la MEN-1 que se hereda en forma autosómica dominante. Existe hipersecreción de calcitonina, catecolaminas en MEN-2A que envuelve la tiroides, la medula adrenal y la paratiroides. La activa mutación en el proto-oncogen RET que codifica un receptor de la tirosina cinasa, es el causante del MEN-2A. Se hereda en forma autosómica dominante. No todos los pacientes con una elevación moderada de la PTH desarrollan hipercalcemia, si se produce más tarde la hipercalcemia se debe a un aumento concomitante del calcitriol.

La enfermedad de Jansen es un síndrome muy raro, de carácter autosómico recesivo, debido a mutaciones en el receptor para la hormona paratiroidea (PTH) y el péptido asociado a la hormona paratiroidea (PTHrP). Se caracteriza por dwarfismo (pequeña estatura) de las extremidades, debido a la anormal regulación del crecimiento óseo con numerosos defectos óseos al llegar a la edad adulta. Se caracteriza por hipercalcemia severa, hipofosfatemia y condrodisplasia metafisaria.

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) es una de las causas de hipercalcemia, se hereda de forma autosómica dominante, y posee alta penetrancia. Es el resultado de una mutación inactivante en el gen del receptor sensible al calcio (CaSR) (26). Los casos heterocigotos no suelen presentar síntomas y se diagnostican de forma

incidental. Desde el punto de vista clínico lo fundamental es una inapropiada baja excreción urinaria de calcio en medio de niveles altos o normales del calcio plasmático. Se puede acompañar de hipofosfatemia, hipercloremia e hipermagnesemia. Los niveles plasmáticos de la PTH son normales o moderadamente elevados y la excreción fraccionada de calcio es más baja que la observada en el hiperparatiroidismo. La excreción fraccionada de calcio se puede calcular de la manera siguiente:

La relación calcio/creatinina es igual a:

$$\frac{\text{Calcio en la orina de 24 horas}}{\text{Creatinina plasmática}} \times \frac{\text{Creatinina en la orina de 24 horas}}{\text{Calcio plasmático}}$$
En general en la HFH esta relación es menor de 0,01 mg. En condiciones normales esta relación es menor de 0.07 mg. Los pacientes con HFH no presentan signos clínicos de hipercalcemia salvo en el periodo neonatal, cuando la hipercalcemia maligna se puede observar en pacientes con severo hiperparatiroidismo (24).

El feocromocitoma, la acromegalia y el hipertiroidismo se pueden asociar con hipercalcemia moderada. Cuando existe hemoconcentración en la insuficiencia adrenal aguda se puede presentar una hipercalcemia falsa. En el hiperparatiroidismo terciario severo puede ocurrir hipercalcemia, sin embargo esta situación es poco común por los bajos niveles plasmáticos de calcitriol que limitan la absorción intestinal del calcio.

En los pacientes portadores de sarcoidosis y expuestos a la luz del sol se puede desarrollar hipercalcemia. En estos casos hay una excesiva producción de calcitriol debido a la acción de la 1α -hidroxilasa en los macrófagos dentro de los granulomas. A través de este mismo mecanismo se puede producir hipercalcemia en la tuberculosis, lepra, beriliosis (exposición al berilio), aún sin la

magnitud de la sarcoidosis. La inmovilización prolongada también es causa de hipercalcemia sobre todo en pacientes con elevada tasa de renovación ósea como por ejemplo en niños, en la adolescencia y en pacientes con enfermedad de Paget. En pacientes en la fase de recuperación de una injuria renal aguda (IRA) por rabdomiolisis, puede aparecer una hipercalcemia como consecuencia de la movilización del calcio de los tejidos blandos y a través del incremento de la PTH y el calcitriol. La hipercalcemia puede aparecer en caso de intoxicación por la vitamina D o sus derivados, en caso de sobrecarga de vitamina A o por el uso de diuréticos tiazídicos. La ingesta excesiva de calcio (5 a 10 gramos/día), acompañada de la ingesta de álcalis (antiácidos), puede originar hipercalcemia y nefrocalcinosis (Síndrome lácteo alcalino).

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas no solo dependen de los niveles de la calcemia sino también de la rapidez de su instalación. En el caso de una instalación lenta y progresiva una hipercalcemia severa se acompaña de pocos signos y síntomas y por el contrario una hipercalcemia menos severa pero de rápida instalación se acompaña de una florida sintomatología. El paciente refiere fatiga en aumento, debilidad muscular, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, somnolencia creciente y se encuentra deprimido. Posteriormente aparece sintomatología gastrointestinal caracterizada por estreñimiento, náuseas, vómitos, úlcera péptica o pancreatitis. Aparecen manifestaciones nefrológicas como poliuria, por diabetes insípida nefrogénica, litiasis renal y sus complicaciones (dolor, infección urinaria, expulsión de litos), nefritis tubulointersticial y depósitos medulares y corticales renales de calcio (nefrocalcinosis). Existen manifestaciones neuropsiquiátricas como cefalea, pérdida de la memoria, somnolencia, estupor y en casos graves convulsiones,

coma y la muerte sobre todo si existe hipomagnesemia (27). En los ojos se puede encontrar conjuntivitis, depósitos de calcio en cristalino y las bandas keratopáticas, las cuales son unas bandas de color blanco, de densidad variable, a través de la córnea central y que se deben a la precipitación de sales de calcio (28). La hipercalcemia puede inducir hipertensión arterial o estar asociada a ella. Dolores articulares pueden estar presentes sobre todo si no se hace un diagnóstico temprano. Una hipercalcemia de larga duración puede originar calcificaciones en los tejidos blandos. En el electrocardiograma se observa un acortamiento del QT a expensas de un ST corto o ausente. La hipercalcemia aumenta la contractilidad cardíaca y puede acelerar la intoxicación por digitalicos.

DIAGNÓSTICO

Cuando la historia y el examen clínico no son de mucha utilidad se debe investigar en primer lugar el hiperparatiroidismo primario (HP). Su diagnóstico es más rápido que en el caso de investigar malignidad. Se inicia la investigación determinando los niveles de PTH y del calcio total o del calcio ionizado. Cuando los niveles de la PTH son normal altos o altos en presencia de un calcio ionizado normal alto o alto el diagnóstico de HP es muy posible, aun cuando en este caso se debe hacer el diagnóstico diferencial con la hipercalcemia familiar hipocalciúrica.

Otros exámenes importantes son el de determinar creatinina y fosfato plasmático, fosfatasas alcalinas totales, creatinina y calcio en la orina de 24 horas. Recordar que una hipercalcemia prolongada se puede acompañar de un aumento transitorio de la creatinina plasmática. Se practicará un ultrasonido cervical y de ser necesario un estudio con radioisótopos con la finalidad de localizar un adenoma paratiroideo. Unos niveles de PTH normales-bajos o bajos hacen mandatorio investigar una enfermedad neoplásica. El mieloma múltiple (MM) del tipo IgG (65% de los pacientes con MM), se asocia con un anión gap bajo en suero. Se

solicitaran electroforesis de proteínas plasmáticas, y determinar en el suero el PTHrp. Se medirán los niveles de la 1,25 (OH)₂ D₃ los cuales están incrementados en las enfermedades granulomatosas (24).

TRATAMIENTO

En el tratamiento de la hipercalcemia lo primero es tratar la causa subyacente, es decir la responsable de la hipercalcemia. En ocasiones la hipercalcemia severa y sintomática impone un tratamiento rápido cualquiera que sea la causa. Inicialmente el paciente debe ser hidratado con solución salina isotónica IV (hasta 5 litros/día), lo cual permite corregir la depleción de volumen, reducir la reabsorción tubular proximal del calcio y aumentar la excreción renal del mismo. El uso de la furosemida IV de 100 a 200 mg (no administrar más de 1 gramo/día) se utilizará cuando exista euvolemia y esto permite aumentar la calciuria. Se continuara la administración de líquidos para evitar la hipovolemia. Se determinarán los electrolitos (sodio, potasio, magnesio y fosfatos) y se vigilaran estrictamente las perdidas urinarias y extrarenales si existen. Se vigilara así mismo el equilibrio acido básico. La expansión de volumen masiva en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica en estadios avanzados está contraindicada y requiere monitoreo permanente. En este tipo de pacientes en ocasiones será necesaria la diálisis.

En la hipercalcemia asociada al cáncer el tratamiento de primera elección son los bifosfonatos (29). La síntesis de calcitriol y la resorción ósea son inhibidas por los bifosfonatos. Se pueden administrar por vía oral (VO) o por vía intravenosa (IV) dependiendo de la severidad de la hipercalcemia. Se pueden utilizar el clodronato a la dosis de 1600 a 3200 mg VO diariamente, el pamidronato, de 15 a 90 mg IV durante 3 días una vez al mes, el alendronato 10 mg/día VO. Se recomienda utilizar estos medicamentos por IV en 500 ml de solución salina al 0.9% cada 2 horas en

24 horas. También se le ha recomendado el ácido zolendróico 4 mg en 50 ml de solución fisiológica al 0.9% durante 15 minutos. Si no hay respuesta a estos medicamentos se puede utilizar un anticuerpo monoclonal el denosumab a la dosis de 120 mg subcutáneos cada 7 días por 3 semanas y luego por 4 semanas (25). Los bifosfonatos se pueden utilizar en pacientes con ERC y en el caso de que existiese una injuria renal aguda se debe esperar la recuperación del paciente para utilizar los bifosfonatos. La calcitonina humana, porcina o de salmón se puede utilizar, especialmente IV pero su efecto es de corta duración: 100 mg IV cada 2 a 4 días.

La mitramicina es un medicamento que se usa para tratar algunos tipos de cáncer de testículo. Asimismo, se usa para tratar las cantidades anormalmente altas de calcio en la sangre o en la orina. La mitramicina se une al ADN e impide que las células elaboren ARN y proteínas (30). La mitramicina en forma muy importante inhibe la resorción ósea. La dosis diaria es de 25 µg/kg y debido a sus efectos colaterales como trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas se reserva para la hipercalcemia maligna.

La prednisona o la prednisolona, disminuyen la síntesis de calcitriol por parte de los macrófagos y se utiliza en el tratamiento de la hipervitaminosis D endógena en pacientes con sarcoidosis o tuberculosis. El anti-micótico ketoconazol al disminuir la síntesis renal y extrarenal de calcitriol también puede ser indicado en la hipervitaminosis D. La dosis de prednisona es de 0.5 a 1 mg/kg tomando en consideración los efectos adversos de su uso. En caso de tumores hematopoyéticos como el mieloma múltiple o linfomas y en los tumores de mama también se pueden utilizar los esteroides.

Si existe una hipercalcemia maligna, definida por una calcemia >14.5 mg/dl (31), la indometacina y la aspirina antagonistas de las prostaglandinas pueden ser útiles. La indometacina puede originar

hiperkalemia y alteración de la función renal. El propranolol endovenoso u oral es útil en la hipercalcemia de la tirotoxicosis.

En pacientes femeninos han sido utilizados los estrógenos en el caso de hipercalcemia moderada y no sintomática del hiperparatiroidismo primario. Los agonistas del receptor extracelular sensible al calcio (RESCa), el cinacalcet se indica en el hiperparatiroidismo primario. El cinacalcet es un calcimimético, que puede normalizar la calcemia y así mismo puede reducir los niveles de la PTH (32). En pacientes dializados portadores de un hiperparatiroidismo terciario, una administración prolongada de cinacalcet controla los niveles de la PTH, calcemia y fosfatemia y puede evitar la cirugía que en algunos casos es necesaria cuando no hay respuesta a los tratamientos convencionales (33).

Otros recursos terapéuticos como el AMG416 (etelcalcitide), que es un agonista del receptor sensible al calcio se utiliza en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario de los pacientes en hemodiálisis con buenos resultados y siendo bien tolerado (34).

HIPOCALCEMIA

INTRODUCCIÓN

La hipocalcemia en general se produce como consecuencia de la disminución del calcio iónico, generalmente debido a dos factores principales o existe mayor salida de calcio o los aportes de calcio son insuficientes. Cuando la concentración del ion calcio en el líquido extracelular disminuye por debajo de lo normal, el sistema nervioso aumenta progresivamente su excitabilidad, debido al incremento de la permeabilidad de la membrana neuronal. La hipocalcemia origina tetania, es decir la contracción tetánica. En el ser humano la hipocalcemia no causa prácticamente ningún efecto significativo a parte de la tetania

porque mata al paciente antes de que aparezcan otros efectos (2). Es decir que una disminución de la calcemia por debajo de 8.5 mg por dl es hipocalcemia, siendo las formas más severas cuando alcanza cifras de 6 mg por dl y letales cuando la calcemia es de unos 4 mg por dl. En el tratamiento de la hipocalcemia es útil determinar la albumina plasmática para descartar falsa hipocalcemia. El descenso de 1 gramo de albumina por dl, se asocia a una disminución de 0.8 mg de calcio por dl. Así mismo es necesario determinar el magnesio, ya que la hipomagnesemia reduce la sensibilidad paratiroidea a la hipocalcemia (3),

ETIOPATOGENIA

Una vez establecido el diagnostico de una verdadera hipocalcemia (modificaciones en el calcio ionizado). La falsa hipocalcemia se puede excluir determinando la calcemia, la albuminemia, así como por el contexto clínico o por otros exámenes de laboratorio, Tabla 6.9. La hipocalcemia se puede clasificar en aquella que se acompaña de hiperfosfatemia o la hipocalcemia que se acompaña de hipofosfatemia (24). En la Tabla 6.9 se señalan las causas de hipocalcemia referidas al fosfato plasmático y a la albumina plasmática.

Tabla 6.9 (I) Etiología de la hipocalcemia

Asociadas a niveles normales o bajos de la fosfatemia

- Deficiencia de vitamina D: por ingreso disminuido o por deficiente absorción intestinal: postgastrectomía, cirrosis biliar primaria, mala absorción intestinal de calcio
- Síntesis disminuida de la 25-hidroxivitamina D: enfermedad hepática o anticonvulsivantes
- Disminución en la producción de calcitriol: insuficiencia renal, raquitismo tipo 1 dependiente de la vitamina D
- Resistencia a la acción del calcitriol: raquitismo tipo 2 dependiente de la vitamina D
- Pancreatitis aguda
- Hipomagnesemia

Síndrome de los huesos hambrientos: deficiencia de vitamina D,
postparatiroidectomía

Tabla 6.9 (II) Etiología de la hipocalcemia

Asociada con hiperfosfatemia
Hipoparatiroidismo idiopático o esporádico
Hipoparatiroidismo postquirúrgico
Hipoparatiroidismo adquirido: actínico, amiloidosis
Tipo 1 y 2 de pseudohipoparatiroidismo
ERC avanzada
Etapas oliguricas de la IRA
Asociada con hipolalbuminemia
Hemodilución
Síndrome nefrótico
Enteropatía exudativa
Cirrosis

ERC: enfermedad renal crónica; IRA: injuria renal aguda

HIPOCALCEMIA ASOCIADA A HIPERFOSFATEMIA

En la enfermedad renal crónica (ERC) se disminuye la producción del calcitriol y los niveles de Ca^{++} se encuentran normal bajos. Al mismo tiempo y en forma paralela la disminución de la ultrafiltración de fosfatos conduce a un incremento progresivo de los niveles plasmáticos de los fosfatos sobre todo cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es menor de 35 ml/minuto/1.73 m² de SC. Una injuria renal aguda (IRA) también puede originar hipocalcemia e hiperfosfatemia a través de esos mecanismos en combinación con la hipocalcemia del paciente gravemente enfermo. Esta situación es muy seria en los pacientes con IRA debida a rabdomiolisis.

El hipoparatiroidismo puede ser debido a los efectos de la cirugía, luego de tiroidectomía o paratiroidectomía, por radiación, por destrucción autoinmune del tejido paratiroideo o por enfermedades infiltrativas. El pseudohipoparatiroidismo (osteodistrofia hereditaria de

Albright) se caracteriza por un especial fenotipo caracterizado por cuello corto, cara redonda y metacarpianos cortos y resistencia la acción de la PTH. La administración de fosfatos, como en los preparados intestinales, puede originar hipocalcemia con hiperfosfatemia y a menudo complicada con IRA (35).

HIPOCALCEMIA ASOCIADA A HIPOFOSFATEMIA

En la tabla 6.10 se hace referencia a las principales causas de hipocalcemia que cursan con hipofosfatemia

Tabla 6.10 Causas de hipocalcemia con hipofosfatemia

Deficiencia de vitamina D
Hiperuricemia y gota
Deficiencia de magnesio
Fase poliuria de una IRA*

IRA: Injuria Renal Aguda

La deficiencia de vitamina D se puede presentar en casos de insuficiente exposición solar, deficiente ingesta de vitamina D, absorción intestinal reducida luego de cirugía gastrointestinal, por síndromes de mala absorción intestinal y en el caso de cirrosis biliar primaria. La hiperuricemia y la gota se pueden asociar con bajos niveles de calcitriol y en consecuencia hipocalcemia. La deficiencia de magnesio puede originar hipocalcemia asociada a hipokalemia la cual puede ser causada por una alteración en la kaliuresis o diarrea. El mecanismo de la hipocalcemia en este contexto se relaciona con una liberación disminuida de la PTH o una resistencia orgánica a su acción. En la fase poliuria de una IRA por rabdomiolisis se puede asociar con hipocalcemia e hipofosfatemia.

CLÍNICA

La rapidez de su desarrollo y su severidad determinan las manifestaciones clínicas. El paciente manifiesta fatiga y debilidad muscular, además se encuentra irritable en forma creciente, con pérdida de la memoria, confuso, presenta alucinaciones, paranoia y está deprimido. Al examen físico presenta los signos de Chvostek y Trousseau. El signo de Chvostek se presenta en el paciente hipocalcémico al percutir las ramas del nervio facial se produce contracción del músculo facial. El signo de Trousseau implica la compresión mecánica de la arteria braquial con el brazalete del tensiómetro, unos milímetros de mercurio por encima de la cifra de presión sistólica en el brazo, genera en toda la extremidad cambios isquémicos que incrementa la sensibilidad de los músculos a la hipocalcemia generando espasmo carpopedal: flexión de la muñeca y de las articulaciones metacarpofalángicas, hiperextensión de los dedos y la flexión del dedo pulgar sobre la palma de la mano. Un paciente con hipocalcemia aguda puede presentar parestesias en los labios y extremidades, calambres musculares, tetania, estridor laríngeo, convulsiones. La hipocalcemia crónica se asocia con cataratas, uñas quebradizas, piel seca y disminución o ausencia de vello axilar o púbico especialmente en el hipoparatiroidismo idiopático de origen autoinmune.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y SIGNOS IMAGENOLÓGICOS

Los fosfatos plasmáticos, es decir la hiperfosfatemia se encuentran elevados en el hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo y, en la ERC avanzada, mientras se encuentran disminuidos en la esteatorrea, en la deficiencia de vitamina D, en la pancreatitis aguda y en la fase poliúrica de recuperación de una IRA. Los niveles plasmáticos de la PTH disminuyen en la deficiencia crónica de magnesio y en el hipoparatiroidismo, mientras se encuentran elevados o normales en la ERC y en el pseudohipoparatiroidismo. Se puede presentar

nefrocalcinosis en pacientes portadores de hipoparatiroidismo que reciben análogos de la vitamina D y que presentan hipercalcemia. La calciuria es baja en todos los otros pacientes con hipocalcemia. La excreción fraccionada de calcio es alta en el hipoparatiroidismo, en la fase poliuria de una IRA y en la ERC avanzada y es baja en todos los otros pacientes con hipocalcemia. La excreción urinaria de fosfatos es baja en el hipoparatiroidismo, en el pseudohipoparatiroidismo y en la hipomagnesemia. La excreción urinaria de fosfatos se encuentra elevada cuando se administran fosfatos, en la deficiencia de la vitamina D, en la ERC y en la esteatorrea. Se debe determinar en suero los niveles de la 25, hidroxivitamina D y el calcitriol. En el ECG se encuentra un QT prolongado y se pueden observar arritmias. El electroencefalograma (EEG) no muestra datos específicos quizás ondas de alto voltaje discretamente bajas. En los estudios radiográficos se pueden localizar calcificaciones en los ganglios basales en pacientes portadores de hipoparatiroidismo idiopático, en el hipoparatiroidismo postquirúrgico y en el pseudohipoparatiroidismo.

TRATAMIENTO

Ante todo tratar la causa subyacente de la hipocalcemia. La tetania requiere un rápido tratamiento y si existe alcalosis respiratoria aguda se debe tratar en medio especializado. Se puede tratar la tetania con gluconato de calcio al 10%, 10 cc IV a lo largo de 10 minutos y si es posible con control electrocardiográfico. En 24 horas se pueden administrar de 12 a 24 gramos diluidos en solución glucosada al 5 % o solución salina isotónica. Cada 100 ml de gluconato de calcio al 10% en 1000 cc de solución glucosada al 5% o solución salina isotónica.

El tratamiento de la hipocalcemia crónica incluye la administración oral de sales de calcio, diuréticos tiazídicos o vitamina D. La dosis de calcio puede variar de 2 a 4 gramos de calcio elemental. Se debe tratar la hipomagnesemia que en general puede acompañar a la

hipocalcemia. El magnesio se administrara por vía oral 250 a 500 mg cada 6 horas, el magnesio intramuscular (IM) 4 a 8 mmol/día o el magnesio IV 12 mg de magnesio al 50% en 1000 cc de solución glucosada al 5 % o solución salina isotónica durante 3 a 4 horas. En la hipocalcemia del hipoparatiroidismo se evitarán los suplemento orales de calcio, por el riesgo de nefrocalcinosis y se utilizarán los diuréticos tiazídicos, las dietas pobres en sodio (2 gramos/día) e ingesta de líquidos unos 2500 ml a 3000 ml /día. En el hipoparatiroidismo idiopático o adquirido el tratamiento de elección es la forma activa de la vitamina D, calcitriol o sus análogos. En todo caso estos pacientes requieren control médico estricto para descartar hipercalcemia.

FÓSFORO Y MAGNESIO

HOMEOSTASIS DEL FÓSFORO.

En la estructura, metabolismo y señales celulares los fosfatos juegan un papel primordial. El término fosforo se refiere al fosforo inorgánico elemental, que se mide en el plasma y el termino fosfato se refiere a sus formas aniónicas. Desde el punto de vista clínico ambos términos se utilizan de forma indistinta. La mayoría del fosfato se encuentra en los huesos, dientes y en el interior de la célula y solo el 1% circula en el plasma. La concentración plasmática de fosforo se mantiene dentro de límites muy estrechos por la acción hormonal del FGF23, la PTH y el calcitriol. El fosfato circula como HPO_4^{2-} y H_2PO_4^- en una proporción de 4 a 1 si existe un pH normal. Los niveles normales de fosfatos en el suero son de 2.8 mg a 4.5 mg por dl es decir de 0.9 a 1.5 mmol/litro. Las fuentes dietéticas del fosforo son: las carnes rojas, los productos lácteos, el pescado y las aves.

El fosfato entra en la célula por transporte activo a través de cotransportadores sodio-fosfato (Na-Pi). En el intestino delgado el fosfato

es absorbido con la ayuda del cotransportador 2b Na-Pi (NPT2b). El transporte de fosfatos a través de la pared intestinal se hace a través de las vías transepitelial y paracelular. El calcitriol es el mayor control hormonal del NPT2b, que incrementa el ingreso de fosfatos al organismo. Cationes como el calcio, magnesio, aluminio se unen al fosfato en el tracto gastrointestinal (GI), limitando su absorción. La ingesta copiosa de alimentos ricos en fosfatos origina una rápida excreción de fosfatos en la orina, sin cambios en los niveles plasmáticos de fosfatos. En el túbulo proximal del riñón se reabsorbe el 85% del fosfato filtrado, siendo los responsables de esta reabsorción los tipos 2a y 2c sodio-fosfatos cotransportadores (NPT2a y (NPT2c). El FGF-23 y la PTH son los principales factores hormonales que regulan el NPT2a y aumenta la excreción de fosfatos en la orina. El FGF-23 se forma en los osteocitos y requiere de un cofactor, el denominado klotho para cumplir sus funciones dentro del riñón (36). Otras hormonas que influyen en el transporte de fosfatos en el riñón son la hormona del crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), la insulina, la hormona tiroidea.

Los riñones se consideran los órganos fundamentales para controlar la homeostasis del fosfato extracelular (37,38). Los fosfatos son libremente filtrados por los glomérulos y se unen poco con las proteínas y se reabsorben principalmente en el túbulo proximal. Para mantener una homeostasis correcta de los fosfatos la cantidad excretada por la orina diariamente debe ser igual a la cantidad absorbida por los intestinos. Normalmente los riñones excretan del 5 al 20% del fosfato filtrado. En la enfermedad renal crónica (ERC), cuando existen pocas nefronas funcionando, cada una de ellas debe aumentar la excreción de fosfatos para mantener la homeostasis de los mismos. Por esta razón, la excreción fraccionada de los fosfatos puede ser superior al 50% en las etapas tardías de la ERC.

HIPERFOSFATEMIA

ETIOLOGÍA DE LA HIPERFOSFATEMIA

La injuria renal aguda y la enfermedad renal crónica son las causas más comunes de hiperfosfatemia ya que se reduce la excreción urinaria de fosfatos (38). En pacientes con alteraciones en la excreción urinaria de fosfatos, puede ser debida la hiperfosfatemia a suplementos exógenos o endógenos de fosfatos.

En la enfermedad renal crónica el descenso progresivo de la TFG origina un aumento de las hormonas fosfaturicas FGF-23 y PTH, las cuales incrementan la excreción fraccionada de fosfatos en las nefronas sanas y de esta manera mantener la homeostasis de los fosfatos. Este sistema mantiene el balance de los fosfatos hasta que se ha perdido un 75% de la masa renal funcionante, pero cuando la TFG es menor de 35 ml/minuto el aumento de los fosfatos plasmáticos se produce. El exceso de las hormonas fosfaturicas, FGF-23 y la PTH puede ser nocivo para la salud cardiovascular estimulando la hipertrofia cardiaca (39).

En los estados líticos, como por ejemplo en la rabdomiolisis o en el tratamiento de linfomas y leucemias puede existir una pérdida importante de fosfatos desde los tejidos debido a una extrema lisis celular. La IRA, la mioglobulinuria, la hipocalcemia acompañan la hiperfosfatemia de la rabdomiolisis por aplastamiento. Los estados hipercatabolicos severos por infecciones, cetoacidosis diabética, producen hiperfosfatemia en los cuales existe una liberación aumentada de los fosfatos celulares y se acompaña de una reducción aguda de la TFG.

El uso de laxantes o enemas en base a fosfatos puede conducir a hiperfosfatemia. También las preparaciones para colonoscopias con soluciones de fosfato de sodio originan precipitaciones de cristales de

fosfatos de calcio en los túbulos renales y producir IRA. Se ha observado que el tratamiento de la enfermedad de Paget con etidronato, aumenta la fosfatemia plasmática por incremento de la liberación de fosfatos desde los tejidos o por un aumento en la reabsorción tubular de fosfatos (24).

En el caso de hipoparatiroidismo idiopático o postquirúrgico, la secreción de la PTH disminuye, además puede existir resistencia periférica a la acción de la PTH y existe disminución en la excreción tubular de fosfatos y su aumento en el plasma con incremento en las pérdidas por ultrafiltración glomerular.

En la hipocalcemia crónica con niveles normales o elevados de PTH se puede producir hiperfosfatemia, sin datos de pseudohipoparatiroidismo y su mecanismo es aún desconocido, y se ha sugerido que en estos casos existe una forma anormal de PTH plasmática debido quizás en una anormal conversión de la pro-hormona en su forma secretada (24).

En la acromegalia, se presenta hiperfosfatemia por aumento de la reabsorción tubular de fosfatos debido a la estimulación de la hormona del crecimiento y al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1).

En la calcinosis familiar tumoral que es una enfermedad rara autosómica y recesiva, presente en África y debida a una mutación inactiva en los genes GALNT3, FGF-23 o Klotho. La actividad del FGF-23 requiere de la glicosiltransferasa codificada por el gen GALNT 3 lo cual resulta en un fenotipo combinado (40). La pérdida de la función del FGF-23 resulta en reabsorción tubular creciente de fosfatos, la inhibición de la vitamina D todo lo cual conduce a hiperfosfatemia, hipercalcemia, niveles elevados plasmáticos de calcitriol y calcificaciones metastásicas en los tejidos blandos principalmente alrededor de las grandes articulaciones.

La prolongada hiperventilación que origine alcalosis respiratoria se caracteriza por resistencia a la acción renal de la PTH (fosfaturica), hiperfosfatemia e hipocalcemia. Puede existir un pseudohipoparatiroidismo funcional ya que el clearance renal de los fosfatos se encuentra disminuido, mientras la PTH plasmática es normal a pesar de la hipocalcemia. No hay disminución de la calciuria.

CLÍNICA

Clínicamente la hiperfosfatemia produce depósito de fosfatos y calcio en los tejidos blandos. Cuando se hace crónica desempeña un papel importante en la patogenia de las calcificaciones vasculares presentes en la ERC (41). La hiperfosfatemia induce depósito de fosfatos en los tejidos blandos y calcificaciones vasculares extensas dentro de las arterias de la piel, calcifilaxis o arteriopatía cálcica urémica (42). Además la hiperfosfatemia impide la conversión de la 25-hidroxivitamina D en calcitriol existiendo concomitantemente hipocalcemia y estimulación de la PTH.

TRATAMIENTO

Se hace necesario aumentar la excreción urinaria de fosfatos mediante la administración de líquidos por vía IV. En pacientes con injuria renal aguda es factible la indicación de terapias de suplencia renal. Se puede administrar soluciones glucosadas más insulina que transportan los fosfatos al interior de la célula como en el tratamiento de la hiperkalemia. En los pacientes con ERC y en diálisis el tratamiento de la hiperfosfatemia crónica es de primera necesidad. La hiperfosfatemia crónica en pacientes con ERC se asocia con calcificaciones vasculares, eventos cardiovasculares y mortalidad (43, 44). En los pacientes portadores de ERC y en diálisis la restricción de fosfatos en la dieta y los quelantes del fósforo disminuyen la concentración plasmática de fosfatos.

Existen multiples quelantes de los fosfatos como por ejemplo acetato de calcio, carbonato de calcio, sevelamer los cuales forman complejos en el tracto gastrointestinal con los fosfatos que limitan su absorción. Se ha observado que la niacina es un posible quelante de los fosfatos, la cual se administra una vez al día y su mecanismo de acción es el de inhibir la NPT 2b en el intestino delgado y de esta manera bloquea la absorción de fosfatos (45).

HIPOFOSFATEMIA

La hipofosfatemia se puede deber a una prolongada falta de ingesta de fosfatos. Existen mecanismos que se oponen a esta disminución mediante el aumento del calcitriol plasmático. En la alcalosis respiratoria aguda, una alterada distribución entre los fosfatos extracelulares e intracelulares se puede acompañar de hipofosfatemia moderada.

ETIOLOGÍA DE LA HIPOFOSFATEMIA

En general una hipofosfatemia moderada puede ser debida a enfermedades genéticas o a condiciones adquiridas. En el alcoholismo o durante enfermedades severas, una deficiente ingesta de alimentos por anorexia puede originar hipofosfatemia, siendo una de las principales causas de tal condición. Se puede presentar hipofosfatemia cuando se desplazan los fosfatos al interior de la célula cuando se administra por ejemplo insulina. La hipofosfatemia severa se debe principalmente a causas adquiridas.

En la Tabla 6.11 se hace un resumen de las principales causas adquiridas de hipofosfatemia.

Tabla 6.11 Causas de hipofosfatemia adquirida

Alcoholismo
Hiperparatiroidismo
Hipofosfatemia posttrasplante

Alcalosis respiratoria aguda
Cetoacidosis diabética
Nutrición parenteral total
Hipofosfatemia oncogénica
Hipofosfatemia inducida por drogas

El alcoholismo es una causa principal de hipofosfatemia, debida a una ingesta reducida de fosfatos en la alimentación, se encuentra una perdida urinaria excesiva de fosfatos por hipomagnesemia, y aumenta el paso de fosfatos del compartimiento extracelular al intracelular debido a la hiperventilación o a la administración de glucosa IV en pacientes cirróticos o en los periodos de abstinencia aguda.

En el hiperparatiroidismo, la PTH aumenta la fosfatasa secundaria a una baja expresión del cotransporte NPT2a.

En el periodo posttrasplante renal, de donante vivo o fallecido se presenta una perdida excesiva de fosfatos con hipofosfatemia prolongada. Al parecer se debe a una hiperparatiroidismo residual de la ERC. Se ha sugerido así mismo que se debe a niveles circulantes elevados del FGF-23 (24).

En la alcalosis respiratoria aguda, exista un aumento del secuestro muscular del fosfato extracelular. Se recuerda que la hiperventilación crónica prolongada conduce a la hiperfosfatemia.

En la diabetes descompensada asociada con acidosis, la cual se debe a la acumulación de cuerpos cetónicos, glucosuria y poliuria, los fosfatos pueden ser normales o altos aun existiendo hiperfosfatemia. Para corregir esta complicación se debe utilizar insulina, lo cual provoca el desplazamiento masivo de fosfatos al interior de la célula, luego existe hipofosfatemia y menor pérdida urinaria de fosfatos.

En la hiperalimentación parenteral también se puede observar hipofosfatemia como consecuencia del uso de insulina que origina un gran movimiento de fosfatos al interior de la célula. Las soluciones nutricionales deben contener fosfatos. Una copiosa alimentación luego de periodos de ayuno puede conducir a hipofosfatemia.

La osteomalacia inducida por tumores mesenquimales (fibroma, angiosarcoma) se produce como consecuencia de una perdida renal de fosfatos. Estos tumores secretan las fosfatoninas (FGF-23, sFRP-4, MEPE, FGF-7), que son péptidos reguladores de la homeostasis de los fosfatos (46). La resección del tumor mejora esta patología

El imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-kinasa, del grupo de las tirfostinas, que se utiliza para tratar ciertas leucemias, se ha reportado que cursa con hipofosfatemia y niveles plasmáticos elevados de la PTH.

La hipofosfatemia crónica asociada con enfermedades hereditarias generalmente se diagnostican en la infancia (47). Los niveles persistentemente disminuidos de fosfatos conducen al raquitismo o a la osteomalacia. La hipofosfatemia de origen hereditario se origina a partir de un defecto primario, el cual puede ser aislado o asociado a trastornos tubulares como en el síndrome de Fanconi o secundarios a otras enfermedades genéticamente transmitidas principalmente relacionadas con alteraciones en la actividad metabólica de la vitamina D.

En la Tabla 6.12 se señalan algunos de estos defectos hereditarios.

Tabla 6.12 Formas hereditarias de hipofosfatemia

Raquitismo hipofosfatemico autosomico dominante Mutaciones de FGF23
Raquitismo hipofosfatemico ligado al cromosoma X Mutaciones en el gen PHEX

Raquitismo hipofosfatemico autosomico recesivo Mutaciones en el gen DMP1
Síndrome de Fanconi y acidosis tubular renal proximal
Acidosis tubular renal distal

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas dependen más del inicio de la hipofosfatemia que de la severidad de la hipofosfatemia. Puede existir una encefalopatía metabólica, disfunción de glóbulos rojos y blancos, en ocasiones hemolisis y trombocitopenia. Existe parálisis muscular y disminución de la contractilidad miocárdica. En ocasiones rabdomiolisis y cardiomiopatía.

TRATAMIENTO

Al momento de diagnosticar la hipofosfatemia el tratamiento oral con productos lácteos o sales de fosfato se debe iniciar rápidamente, evitándolos en pacientes con nefrocalcinosis o litiasis renal con pérdida urinaria de fosfatos. Si la hipofosfatemia es severa se deben administrar fosfatos endovenosos en 24 horas. En pacientes que reciban nutrición parenteral es prudente administrar de 10 a 20 mmol de fosfato de potasio, por cada 1000 kcal, vigilando una posible hiperfosfatemia por los riesgos de calcificaciones en los tejidos blandos. El dipiridamol disminuye la excreción renal de fosfatos en pacientes en quienes se observa un umbral bajo de excreción de fosfatos.

MAGNESIO

HOMEOSTASIA DE MAGNESIO

El magnesio (Mg^{++}) es el segundo catión más importante en el compartimiento intracelular y el cuarto catión más abundante en el

organismo. Participa en la mayoría de los procesos metabólicos, en el ADN y la síntesis proteica. Además interviene en la regulación de la función mitocondrial, en los procesos inflamatorios, en la alergia, en el crecimiento, en la defensa inmune, en el estrés y en el control de la actividad neuronal, en la transmisión neuromuscular, en el tono vasomotor y en la presión arterial. La entrada y salida del Mg^{++} de las células está ligada a unos sistemas de transporte activo dependiente de los carbohidratos. La insulina, el calcitriol y la vitamina B6 favorecen la entrada de Mg^{++} en las células mientras que los β -adrenoreceptores favorecen la salida.

El Mg^{++} extracelular es de 1.8 a 2.4 mg por dl (0,75-1.0 mmol/l). El Mg^{++} intracelular es de 1.2 mg por dl (0.5 mmol/l). Un 30 % del Mg^{++} extracelular esta unido a las proteínas y el 70% es difusible es decir ultrafiltrable, de este 70% el 55 % se encuentra ionizado y el 15% forma complejos.

En un sujeto sano adulto, el balance neutro de Mg^{++} resulta del ingreso neto intestinal - absorción menos secreción- igualando a las perdidas urinarias. Luego de su ingreso al compartimiento extracelular el magnesio ingresa al espacio intracelular, es depositado en los huesos en los tejidos blandos o es eliminado por los riñones, siendo el intercambio entre los diferentes espacios de la misma magnitud.

El Mg^{++} de la alimentación se absorbe en el intestino a través de un proceso saturable y un transporte pasivo. La mayor parte se absorbe en la porción distal del intestino delgado y en el colon. Aproximadamente del 80 al 90% de la absorción de magnesio se hace mediante la absorción paracelular y en las áreas en donde se reduce la presencia de claudinas el ingreso es menor. Recordando que las claudinas juegan un papel importante en la reabsorción paracelular selectiva del calcio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, particularmente las claudinas 16 y 19 (50). El transporte transcelular de Mg^{++} es mediado por un receptor

potencial de los canales de melastatina, número 6 (RPCM6) y por los canales RPCM7 (51). La absorción intestinal de magnesio varía de acuerdo a la ingesta del mismo y cuando es baja la absorción intestinal puede aumentar hasta en un 80% siendo la absorción promedio de un 30% (52). En la Tabla 6.13 se señalan los factores que favorecen o inhiben la absorción intestinal de magnesio además de la alta ingesta en la dieta.

Tabla 6.13 Factores que modifican la absorción intestinal de Magnesio

Favorecen
Calcitriol
Hormona del crecimiento
Vitamina B6
Inhiben
Dietas ricas en fosfatos
Alto consumo de fitatos
Aldosteron
Calcitonina

El magnesio tiene como vía de eliminación principal los riñones. Bajo condiciones de normalidad las perdidas por vía intestinal y el sudor son de poca importancia. Si el Mg^{++} plasmático es de 0.5 a 0.7 mmol/l, la cantidad filtrable por los glomérulos diariamente es de 2500 mg de los cuales se eliminan por la orina unos 100 mg/día. El 25 % del Mg^{++} filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, el 65% en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y el 5% en el túbulo distal (53).

El Mg^{++} se transporta en forma pasiva en la rama ascendente gruesa del asa de Henle (RAGAH) por vía paracelular. Ahora bien para llevar a cabo tal reabsorción se requiere: en primer lugar un gradiente eléctrico positivo en la luz tubular, el cual es debido a la reabsorción del cloruro de sodio que crea la fuerza requerida para la reabsorción del Mg^{++} y en segundo lugar la expresión de las claudinas 16 y 19 las cuales originan uniones apretadas selectivas para el Mg^{++} que permiten su

reabsorción. Defectos en la reabsorción de CLNa o en la expresión de las claudinas16/19 originan hipermagnesuria, como en el síndrome de Bartter, en el cual existen defectos genéticos en relación al transporte de ClNa en la RAGAH (54).

El transporte tubular del Mg^{++} es regulado por la calcemia, la magnesemia y el volumen del compartimiento extracelular. Si existe hipercalcemia e hipermagnesemia se altera el transporte de Mg^{++} . Una expansión del espacio extracelular conduce a una disminución de la reabsorción tubular del magnesio en paralelo con el sodio y el calcio. Se produce hipomagnesemia, cuando se restringen los fosfatos en la dieta ya que se produce hipercalcemia e hipermagnesuria. La calcitonina, la vasopresina, el glucagon y la PTH aumentan la reabsorción de Mg^{++} por vía paracelular. El péptido natriuretico atrial, la bradiquinina y la acetilcolina estimulan la excreción urinaria de magnesio.

Ciertos medicamentos como los diuréticos del asa (furosemida, ácido etacrínico), los diuréticos distales (tiazidas) y los diuréticos osmóticos (manitol, urea) aumentan la excreción urinaria de Mg^{++} . Las tiazidas reducen la expresión del RPCM6 en el túbulo contorneado distal. Las pérdidas urinarias de Mg^{++} aumentadas han sido observadas en pacientes que reciben gentamicina, el cisplatino y los inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina y el tacrolimus.

HIPERMAGNESEMIA

La hipermagnesemia se encuentra presente en pacientes portadores de IRA y en pacientes con ERC. En pacientes con eclampsia se observa elevación del Mg^{++} así como en recién nacido de las madres que reciben Mg^{++} . El uso de laxantes o enemas que contengan Mg^{++} puede presentarse hipermagnesemia. Una hipermagnesemia moderada se puede producir en pacientes con insuficiencia adrenal, acromegalia o en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF).

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas se deben a los efectos de la hipermagnesemia sobre los sistemas cardiovascular y nervioso. Cuando el Mg^{++} plasmático es mayor de 7,2 mg por dl los reflejos osteotendinosos profundos son prácticamente sin respuesta. Una hipermagnesemia en unos 3.6 mg por dl es asintomática. Cuando la hipermagnesemia es severa, de unos 12 mg por dl, se origina hipotensión arterial, conducción cardíaca anormal, parálisis respiratoria y pérdida de la conciencia.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ir dirigido a corregir y/o eliminar la causa subyacente por ejemplo la administración de magnesio. Se debe forzar el aumento de las pérdidas a nivel renal mediante diuréticos de asa y perfundir 500 ml de solución salina al 0.9%. En casos más severos se puede necesitar realizar diálisis. Debido a que el calcio actúa como antagonista del magnesio a nivel periférico, se puede administrar gluconato cálcico intravenoso para corregir la hipermagnesemia sintomática, 1 gramo en 10 ml IV durante 10 minutos (24). Cada gramo de gluconato de calcio se corresponde a 90 mg de calcio elemental.

DEFICIENCIA DE MAGNESIO E HIPOMAGNESEMIA

Cuando el contenido del magnesio total del organismo disminuye se habla de deficiencia de magnesio. Una alimentación pobre en magnesio en general no se acompaña de una deficiencia marcada de magnesio, debido a la capacidad aumentada del intestino para absorber magnesio y a la capacidad de los riñones para conservar el Mg^{++} . Ahora bien en el caso de una ingesta menor de 0.5 mmol/día se origina una deficiencia sintomática de magnesio. La hipomagnesemia severa se acompaña usualmente de deficiencia de Mg^{++} . En las unidades de cuidados

intensivos (UCI) la incidencia de hipomagnesemia puede llegar hasta un 65% de los pacientes ingresados (24).

Las causas de hipomagnesemia son múltiples y en muchas ocasiones se deben a enfermedades del tracto gastrointestinal. En la Tabla 6.14 se señalan las causas fundamentales de hipomagnesemia.

Tabla 6.14 (I) Etiología de la hipomagnesemia

Enfermedades gastrointestinales
Síndromes de mala absorción
Resección masiva de intestino delgado
Alimentación enteral sin suplementos de Mg ⁺⁺
Uso de laxantes sin magnesio
Pancreatitis aguda
Alcoholismo crónico
Diabetes mmelitus mal controlada
Enfermedades hipercalcemicas
Aldosteronismo primario
Síndrome metabólico (55)

Tabla 6.14 (II) Etiología de la hipomagnesemia

Medicamentosa
Uso exagerado de diuréticos
Gentamicina
Cisplatino
Ciclosporina
Tacrolimus
Enfermedades familiares con hipermagnesuria
Síndrome de Bartter

En estas enfermedades familiares se producen mutaciones inactivas en los genes que originan alteraciones en la reabsorocion del Mg⁺⁺ en la rama accedente gruesa del asa de Henle y en el túbulo distal. Estas mutaciones comprometen a los genes del cotransportador N⁺-K⁺-

2Cl-, del canal del potasio + (ROMK) o el canal basolateral del cloro, del gen del receptor sensible al calcio. Las mutaciones del gen de la Claudina 16 conducen a una enfermedad recesiva caracterizada por hipomagnesemia, hipermagnesuria, hipercalciuria y nefrocalcinosis. Las mutaciones en el gen TRPM6 (absorción paracelular intestinal del Mg++) tiene como consecuencia alteraciones en la absorción intestinal del Mg++ con hipomagnesemia severa, pérdida renal de Mg++ e hipocalcemia secundaria (56).

CLÍNICA

Se debe entender que la clínica específica de la hipomagnesemia no es fácil de precisar ya que a menudo se acompaña de hipocalcemia e hipokalemia. Se observan: debilidad generalizada, hiperexcitabilidad neuromuscular, hiperreflexia, espasmo carpopedal, convulsiones, temblor y en ocasiones tetania. En el ECC se observa prolongación del QT y desnivel ST. Se potencia la toxicidad por digitalicos y se presentan arritmias ventriculares.

TRATAMIENTO

El tratamiento se hace en base a la administración de sales de magnesio.

El magnesio oral no es bien tolerado y a menudo se acompaña de diarrea. La dosis diaria es de 1500 a 3000 mg/día de acuerdo a la severidad de la hipomagnesemia y sus manifestaciones clínicas. Si no existe hipermagnesemia el magnesio se puede utilizar en el tratamiento de pacientes con: preeclampsia, isquemia cardíaca, arritmias, litiasis renal, asma bronquial (3). La administración subcutánea de magnesio se puede tomar en consideración en pacientes con dificultades para controlar la hipomagnesemia (57).

Referencias

1. Sigolo P, Riella M. Metabolismo del calcio, del fosforo y de la vitamina D en la insuficiencia renal crónica. En: Riella MC, Martins C, eds. *Nutrición y Riñón*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2004: 35-45.
2. Guyton A. *Fisiología y fisiopatología*. (5ª edición). México: Interamericana- McGraw-Hill. 1994: 618-631.
3. Tejedor A, Rengel M, Bellorin Font E, Lorenzo Sallares V, Torres Ramirez A. Calcio, Fosforo y Magnesio. En: Ayus JC, Tejedor A, Caramelo C, eds. *Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base. Aprendizaje mediante casos clínicos*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006: 275-294.
4. Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Ca^{2+} and Mg^{2+} channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 15-26.
5. Christakos S. Recent advances in our understanding of 1, 25-dihydroxyvitamin D (3) regulation of intestinal calcium absorption. *Arch Biochem Biophys*. 2012; 523: 73-76.
6. Chandra S, Fullmer CS, Smith CA, Wasserman RH, Morrison GH. Ion microscopic imaging of calcium transport in the intestinal tissue of vitamin D-deficient and vitamin D-replete chickens a ^{44}Ca stable isotope study. *Proc Natl Acad Sci*. 1990; 87: 5715-5719.
7. Giuliano AR, Wood RJ. Vitamin D-regulated calcium transport in Caco-2 cells: unique in vitro model. *Am J Physiol*. 1991; 260: 207-212

8. Carrillo-López N, Fernández-Martín JL, Cannata-Andía JB. The role of calcium, calcitriol and their receptors in parathyroid regulation. *Nefrologia*. 2009; 29:103-108.
9. DeLuca HF, Krisinger J, Darwish H. The vitamin D system: 1990. *Kidney Int*. 1990; 38 (Suppl 29): S2-S8.
10. Audran M, The physiology and pathophysiology of vitamin D. *Mayo Clin Proc*. 1985; 60: 851- 866.
11. Lund B, Sorensen OH, Lund B, Bishop JE, Norman AW. Stimulation of 1, 25-dihydroxyvitamin D production by parathyroid hormone and hypocalcemia in man. *J Clin Endocrinol. Metab*. 1980; 50: 480-484.
12. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 519-525.
13. Martinez ME, Garcia JA, Sánchez MJ. Fisiología del metabolismo mineral. *Medicine*. 1993; 6: 1336-1349.
14. Breslau NA. Calcium, magnesium and phosphorus: Intestinal absorption. En: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia, PA: Editorial Lippincott-Ravent; 1996: 41-49.
15. Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells. *Am J Physiol*. 1993; 264: 181-198

16. Riccardi D. Calcium ions as extracellular, first messengers. *Z Kardiol.* 2000; (Suppl 2): S9- S14.
17. Graca J, Schepelmann M, Brennan SC, Reens J, Chang W, Yan P et al. Comparative expression of the extracellular calcium sensing receptor in rat, mouse and human kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; 310: 518- 533
18. Schepelmann M, Yarova PL, Lopez-Fernandez I, Davies TS, Brennan SC, Edwards PJ et al. The vascular Ca²⁺-sensing receptor regulates blood vessel tone and blood pressure. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016; 310: 193-204
19. Shvil Y, Naveh-Many T, Barach P, Silver J. Regulation of parathyroid cell gene expression in experimental uremia. *J A Soc Nephrol.* 1990; 1: 99-104.
20. Davey RA, Turner AG, McManus JF, Chiu WS, Tjahyono F, Moore AJ et al. Calcitonin receptor plays a physiological role to protect against hypercalcemia in mice. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: 1182-1193.
21. RAFAEL SERRA SIMAL MARZO 21 2016
<http://www.webfisio.es/fisiologia/endocrino/textos/ct.htm>
22. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, de la Faille R, Maruani G, Haymann JP, et al; NephroTest Study Group. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1592-1598.
23. Pi M, Faber P, Ekema G, Jackson PD, Ting A, Wang N et al. Identification of a novel extracellular cation-sensing G-protein-coupled receptor. *J Biol Chem.* 2005; 280: 40201-40209.

24. Kestenbaum B, Drüke T. Disorders of Calcium, Phosphate, and Magnesium Metabolism. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 124-141.
25. <http://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.II.19.1.6.2..html>
26. Thakker RV. Diseases associated with the extracellular calcium-sensing receptor. *Cell Calcium*. 2004; 35:275-282.
27. <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/hipercal.pdf>
28. Jhanji V, Rapuano CJ, Vajpayee RB. Corneal calcific band keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011; 22:283-289.
29. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*. 2005; 27: 373-379.
30. <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=476348>
31. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 2003; 67:1959-1966.
32. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:135-141.

33. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi Mg. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1516-1525.
34. Bushinsky DA¹, Block GA, Martin KJ, Bell G, Huang S, Sun Yet al.. Treatment of secondary hyperparathyroidism results of a Phase 2 Trial evaluating an intravenous peptide agonist of the calcium-sensing receptor. *Am J Nephrol.* 2015; 42: 379-388.
35. Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: An underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3389-3396.
36. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012; 82: 737-747.
37. Murer H, Hernando N, Forster L, Biber J. Molecular mechanisms in proximal tubular and small intestinal phosphate reabsorption (plenary lecture). *Mol Membr Biol.* 2001; 18:3-11.
38. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Calcium, phosphorus and vitamin D disorders in uremia. *Contrib Nephrol.* 2005; 149:261-271.
39. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum M, Ketteler M, Spiegel DM et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 1407-1415.
40. Prie D, Beck L, Urena P, Friedlander G. Recent findings in phosphate homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005; 14: 318-324.

41. Rubel JR, Milford EL. The relationship between serum calcium and phosphate levels and cardiac valvular procedures in the hemodialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:411-421
42. Kramann R, Brandenbrug V, Schurgers L, Ketteler M, Westphal S, Leisten I et al. Novel insights into osteogenesis and matrix remodelling associated with calcific uraemic arteriolopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28:856-868.
43. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 520-528.
44. Kestenbaum B. Con: Phosphate binders in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31:189-94.
45. Ix JH, Ganjoo P, Tipping D, Tershakovec AM, Bostom AG et al. Sustained hypophosphatemic effect of once-daily niacin/laropiprant in dyslipidemic CKD stage 3 patients. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57: 963-965
46. Shaikh A, Berndt T, Kumar R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1203-1210.
47. Prie D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med.* 2010; 362: 2399-2409.
48. Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology.* 2002; 143:3179-3182.

49. Brame LA, White KE, Econs MJ. Renal phosphate wasting disorders: clinical features and pathogenesis. *Semin Nephrol.* 2004; 24:39
50. Negri AL. Rol de las claudinas en el manejo renal del calcio. *Nefrologia.* 2015; 35:347-52 | doi: 10.1016/j.nefro.2015.06.011
51. Kinyamu HK, Gallagher JC, Prah J, DeLuca HF, Petranick KM, Lanspa SJ. Association between intestinal vitamin D receptor, calcium absorption, and serum 1,25 dihydroxyvitamin D in normal young and elderly women. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 922-928.
52. DeBaaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of magnesium balance: Lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J.* 2012; 5 (Suppl 1):S15-S24.
53. Quamme GA. Control of magnesium transport in the thick ascending limb. *Am J Physiol.* 1989; 256: 197-210
54. Unwin RJ, Capasso G, Shirley DG. An overview of divalent cation and citrate handling by the kidney. *Nephron Physiol.* 2004; 98:15-20.
55. Geiger H, Wanner C. Magnesium in disease. *Clin Kidney J.* 2012; 5 (Suppl 1): S25-S38.
56. Schlingmann KP, Sassen MC, Weber S, Weber S, Pechmann U, Kusch K.. Novel TRPM6 mutations in 21 families with primary hypomagnesemia and secondary hypocalcemia. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:3061-3069.
57. Sanda S, Schlingmann KP, Newfield RS. Autosomal dominant hypoparathyroidism with severe hypomagnesemia and hypocalcemia successfully treated with recombinant PTH and continuous subcutaneous

magnesium infusion. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008 Apr; 21(4):385-391.

Enjuria Renal Aguda (IRA)

INTRODUCCION

Se han logrado importantes avances en el conocimiento y comprensión de la injuria renal aguda (IRA) particularmente en los últimos 10 años. En los primeros tiempos se establecía que la IRA constituía la perdida completa de la función renal hoy se conoce que pequeñas alteraciones en la función renal repercuten desfavorablemente sobre la salud del individuo. Múltiples son las enfermedades que pueden originar una IRA. Se trata entonces de un síndrome clínico muy heterogéneo y que repercute seriamente sobre la homeostasis general del organismo con resultados muy reservados para el paciente y con elevados costos para los sistemas de salud de los países (1). La IRA en los países tropicales es influenciada por la carga epidemiológica local, siendo frecuente las infecciones, ingesta de agua no potable, uso y abuso de plantas medicinales, exposición a toxinas ambientales, emponzoñamiento ofídico y por artrópodos. La pobreza, la malnutrición, la falta de infraestructuras sanitarias y de políticas de salud colaboran en la incidencia de IRA en estos países (2). Es importante hacer notar que en las grandes capitales y en hospitales de IV nivel la IRA hospitalaria tiene la

misma incidencia que en los países desarrollados (3). La incidencia de la IRA en pacientes no seleccionados hospitalizados en general es del 0.4% al 18 % y del 1% al 4% en relación a todas las admisiones hospitalarias. Varios estudios en los Estados Unidos de Norteamérica han mostrado que el número de hospitalizados con el diagnóstico de IRA se incremento de 35.000 pacientes en 1979 a 650.00 en el 2002, es decir un incremento del 13% por cada año (4). En pacientes críticamente enfermos la incidencia de IRA puede ser del 10% al 67%. La sepsis se asocia con la IRA en forma constante, siendo su incidencia del 11% al 42 % y puede llegar a ser del 67% en pacientes quirúrgicos con sepsis (5,6). La reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) define la IRA, pero son los factores tubulares y vasculares las mayores causas subyacentes del deterioro de la función renal. Tradicionalmente se ha clasificado la IRA en prerenal, renal y postrenal. La uremia prerenal en general se debe a la hipovolemia o a la disminución del flujo renal efectivo. La IRA postobstructiva se diagnostica por la presencia de dilataciones del tracto urinario al ultrasonido renal. Para la IRA intrínseca se debe tomar en consideración las diferentes estructuras anatómicas renales: vasos, glomérulos, túbulos e intersticio, es decir que las vasculitis, las glomerulonefritis y las lesiones tubulointersticiales pueden ser responsables de una IRA (7). Una obstrucción total extrarenal de la arteria o la vena renal se deben tomar en consideración en el diagnóstico diferencial de una IRA. Las alteraciones de los pequeños vasos intrarenales pueden así mismo causar una IRA, como por ejemplo: vasculitis, microangiopatía trombótica, hipertensión maligna, eclampsia, estados postparto, coagulación intravascular diseminada, esclerodermia. Una IRA puede ser causada por cualquiera de los tipos de glomerulonefritis. Por otra parte los procesos inflamatorios del espacio tubulointersticial pueden originar una IRA, por ejemplo los inducidos por medicamentos, los procesos infecciosos, las enfermedades autoinmunes, las leucemias, los linfomas, la sarcoidosis. En el medio hospitalario la mayoría de los casos de IRA son la uremia prerenal y la necrosis tubular aguda, en ocasiones sobre un fondo crónico de una enfermedad renal crónica (ERC) (8,9).

Según Jefferson JA et al, “el termino necrosis tubular es equivocado, ya que las lesiones no están limitadas a la estructura tubular y la verdadera necrosis tubular en humanos es a menudo mínima” (7). En un contexto clínico la necrosis tubular aguda es usada corrientemente. Desde el punto de vista de la literatura científica las expresiones necrosis tubular aguda, insuficiencia renal aguda, injuria renal aguda son utilizados indistintamente. La expresión necrosis tubular aguda debería ser reservada para los pacientes en quienes la biopsia renal – si está indicada – muestra los cambios propios de la lesión de la célula tubular y para los pacientes que con datos clínicos de IRA muestran datos de laboratorio de IRA como por ejemplo la presencia de células renales tubulares epiteliales en el sedimento urinario (7). En el presente capítulo se estudia la IRA en cuanto a su definición, su clasificación, su epidemiología, la etiopatogenia, las manifestaciones clínicas, su diagnóstico y tratamiento.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACION

Al respecto, señala Gainza de los Rios “Los límites para definir y clasificar el fracaso renal agudo son muy variables según diversos autores ya que su establecimiento es totalmente artificial y arbitrario” (10). Por ejemplo el mismo Gainza de los Rios propone “la insuficiencia renal aguda (IRA) se define como la disminución de la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurada en horas a días” (10). Mehta RL et al proponen “la IRA es la caída de la función renal en el transcurso de 48 horas demostrada por un incremento de la creatinina plasmática de 0.3 mg/dl, un incremento de la creatinina plasmática mayor del 50%, o el desarrollo de oliguria” (11). El termino insuficiencia renal aguda (IRA) describe un síndrome clínico en el cual una caída abrupta de la función renal en horas o días conduce a la acumulación de productos nitrogenados de desecho y además existe una reducción del volumen urinario. En la actualidad se utiliza el término

injurias renales agudas obtenido por consenso para identificar la IRA (12). Este cambio en la terminología ha servido para aclarar la definición de este síndrome así como para adquirir nuevos conocimientos referidos a que pequeños aumentos de la creatinina plasmática (0.3 mg/dl) se asocian a incrementos de la mortalidad y morbilidad (1). Bajo las siglas RIFLE (Figura 7.1), que se corresponden con las palabras inglesas: riesgo (Risk), daño (Injury), fallo (Failure), pérdida prolongada de la función renal (Loss) y fin irreversible de la función renal- (End) se busca unificar los criterios diagnósticos y pronósticos de los resultados adversos de la IRA a corto plazo (13). Existe otra clasificación la AKIN (Acute Kidney Injury Network) la cual hace hincapié en el aumento de la creatinina y la disminución de la diuresis obviando las disminuciones de la TFG (11).

Categoría RIFLE		Criterios FG		Criterios FU
Inglés	Español			
Risk	Riesgo	↑ Cre x 1,5	↓ FG>25%	<0,5 ml/kg/h x 6 hs
Injury	Lesión	↑ Cre x 2	↓ FG>50%	<0,5 ml/kg/h x 12 hs
Failure	Fallo	↑ Cre x 3↑ Cre > 4 + agudo>0,5	↓ FG>75%	<0,3 ml/kg/h x 24 hs Anuria x 12 hs
Loss	Pérdida prolongada FR	Pérdida FR > 4 semanas Fin irreversible FR (> 3 meses)		
ESRD	Pérdida irreversible FR			

Figura 7.1 Categoría RIFLE para el diagnóstico y pronóstico de la IRA

Cre: creatinina; FG: filtración glomerular; FU: flujo urinario

Tomado de 10

EPIDEMIOLOGÍA

Aun cuando la incidencia de la IRA aumentó, no es menos cierto que la tasa de mortalidad por IRA ha disminuido, es decir hay una mejoría en las tasas de supervivencia. En USA entre el 2000 y el 2009 la mortalidad disminuyó en un 19% en los pacientes que necesitaron diálisis aguda. Esta disminución de la mortalidad se ha relacionado con el uso de

medios diagnósticos más específicos sobre todo para las IRA moderadas y además un uso más agresivos de la diálisis en sus diferentes modalidades (14). Estudios también han mostrado que la mortalidad hospitalaria debido a la IRA ha disminuido con incremento de los pacientes que requirieron diálisis (4). Otros estudios han revelado bajas tasas de recuperación renal sobre todo en pacientes con ERC subyacente, dependiendo la sobrevida de estos pacientes de lo avanzado de la ERC y de la severidad de la IRA (15). En un estudio llevado a cabo en la India, para conocer la epidemiología de la insuficiencia renal aguda adquirida en la comunidad (IRAAC) se observó que la causa más importante de IRAAC fue de tipo médico (77.5%), seguida por causas obstétricas (14.2%) y quirúrgicas (8.3%). En relación a las causas médicas la diarrea aguda fue la causa más común, en segundo lugar la malaria y en tercer lugar la sepsis. La sepsis tenía una tasa alta de mortalidad, 46%. La causa quirúrgica más común fue la litiasis renal y la obstétrica la sepsis puerperal. La mortalidad hospitalaria por IRAAC fue del 26.20% (3). La IRAAC constituye así un problema de los países en vías de desarrollo siendo prioritaria la prevención de la misma y en los países desarrollados la IRAAC también aumento y es posible que exista un subregistro de la misma a pesar de tratarse de un problema importante de salud pública (16).

ETIOLOGÍA DE LA IRA

La mayoría de los pacientes hospitalizados que presentan IRA se deben a la uremia prerenal y a la necrosis tubular aguda por isquemia, nefrotoxicos (17). También se observa la IRA por medios de contraste, AINES, inhibidores de la enzima de conversión, inhibidores de la angiotensina II, diuréticos, quimioterapia. Los pacientes con ERC previa son los más expuestos a estos nefrotoxicos.

FACTORES DE RIESGO PARA IRA

Existen factores de riesgo para la IRA bien establecidos durante la cirugía cardíaca, en los pacientes críticamente enfermos en el uso de medios de contraste. Son factores de riesgo para la IRA la diabetes, la depleción de volumen por pérdidas gastrointestinales o por drogas o por enfermedades intercurrentes. En la Tabla 7.1 se observan los factores de riesgo para la IRA comunes a todas las poblaciones haciendo hincapié en la edad, presencia de ERC y proteinuria.

Tabla 7.1 Factores de riesgo asociados a la IRA

Edad
Enfermedad renal crónica
Proteinuria
Género
Diabetes
ICC
Sepsia
Depleción de volumen
Hepatopatía crónica
Hiperuricemia

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva

EDAD

Se ha señalado que la incidencia de IRA es muy alta en las poblaciones mayores de 65 años, independiente de la asociación entre IRA y los adultos mayores (6,16). Estudios han mostrado que la IRA es 55 veces más frecuente en lo adultos mayores de 80 años o más que en los individuos de 50 años (13). Las posibles razones para esta asociación de la IRA con la mayor edad de la población se han estimado en: 1. Cambios estructurales y funcionales relacionados con la edad los cuales disminuyen la reserva funcional renal y reducen la capacidad renal de la

autorregulación. 2. Presencia de enfermedades asociadas con la edad: enfermedad vascular, diabetes, hipertensión arterial, ERC, las cuales aumentan la susceptibilidad a la IRA. 3. Mayor exposición de los adultos mayores a medicamentos (IECAS, AINES, diuréticos) y procedimientos médico-quirúrgicos (cirugía, uso de medios de contraste) los cuales son asociados a un mayor desarrollo de IRA (18).

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los pacientes en quienes se usan medios de contraste o son sometidos a cirugía mayores y presentan ERC, esta constituye el riesgo más importante para desarrollar IRA. Cuando los pacientes se encuentran en una ERC estadio III-b el riesgo para desarrollar IRA es de 30 a 40 veces mayor que en aquellos pacientes cuya TFG es mayor (19).

PROTEINURIA

La proteinuria es capaz de predecir la instalación de una IRA lo cual se demostró en un estudio de caso control que agrupó a más de 600.000 pacientes (19). Un trabajo con 1235 pacientes sometidos a cirugía cardíaca demostró que aquellos pacientes con moderada o importante proteinuria presentaban mayor riesgo de IRA en el periodo postoperatorio independientemente de la etapa de la ERC en que se encontraban (20). Otro trabajo retrospectivo que abarcó más de 900.000 adultos demostró un incremento de las tasas de hospitalización en pacientes con IRA que tenían leve a moderada proteinuria cualquiera que fuese la TFG (21).

PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON IRA

La mortalidad hospitalaria aumenta en los pacientes que han presentado una IRA (1). En muchos casos depende de la severidad de la

enfermedad responsable de la IRA. Un incremento de la creatinina en 0.3 mg/l/día se asoció con un riesgo mayor de muerte tomando en consideración la severidad de la IRA (14). En todo caso el desarrollo de una IRA es un importante marcador de un pronóstico reservado para los pacientes. Se debe conocer que la asociación de la IRA con la mortalidad está influenciada por varios factores: presencia de ERC, severidad y duración de la IRA, y el grado de recuperación de la función renal. A pesar de un aumento de la incidencia de IRA se ha reportado un 19% de disminución de la mortalidad entre 2000 y 2009 en los pacientes que se sometieron a diálisis aguda en USA (14).

Se tenía la seguridad que la IRA era “potencialmente reversible” y en la actualidad existen datos que señalan que muchos pacientes que sobreviven a una IRA desarrollarán una ERC (22). Esto es especialmente cierto en los pacientes que presentan una ERC subyacente y de la severidad de la IRA (15). Los datos aportados por el trabajo de Ishani A et al muestran que el riesgo para desarrollar ERC es 8 veces mayor en los pacientes que padecieron IRA que en los que no tenían ERC y no presentaron IRA (23). Por otra parte un meta análisis de 13 cohortes demostró que los pacientes que habían presentado IRA la incidencia de ERC fue del 25.8 por 100 personas año (24). En los niños, que han padecido una IRA y que no tienen enfermedades intercurrentes hasta un 10% de ellos desarrollan una ERC (25). En conclusión es necesario vigilar la función renal y practicar los exámenes paraclínicos necesarios en estos pacientes que han presentado una IRA a lo largo de varios años con la finalidad de descartar ERC.

ETIOPATOGENIA

Ya se ha señalado en la introducción que tradicionalmente la IRA se ha dividido en prerenal, renal o intrínseca o parenquimatosa y postrenal u obstructiva. De manera tal que se hace referencia a la etiología y patogenia en cada una de estas situaciones, recordando por ejemplo que

una prerenal que no sea tratada eficazmente y rápidamente se puede convertir en una IRA intrínseca. En la Tabla 7.2 se hace referencia a las diferentes causas de IRA tomando en consideración el elemento anatómico lesionado.

Tabla 7.2 (I) Diferentes causas de IRA hacienda hincapié en la estructura renal involucrada

Azoemia prerenal
Arteria Renal
Oclusión arteria renal
Vasculitis grandes o medianos vasos
Hipovolemia
IC
Síndrome hepatorenal
Enfermedades de los pequeños vasos
Microangiopatía trombotica
Ateroembolismo renal
Vasculitis de los vasos pequeños
Enfermedades glomerulares
Enfermedad de la membrana basal glomerular
Nefritis lúpica
Glomerulonefritis postinfecciosa
Endocarditis infecciosa
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Crioglobulinemia
Nefropatía por IgA
Púrpura de Henoch-Schönlein

IC: Insuficiencia Cardiaca

Tomado y modificado de (7)

Tabla 7.2 (II) Diferentes causas de IRA hacienda hincapié en la estructura renal involucrada

Necrosis tubular aguda
Nefritis intersticial aguda

Isquemia
Medicamentos
Nefrotoxinas
Infecciosas
Rabdomiolisis
Enfermedades sistémicas
Medios de Contraste
Obstrucción intratubular
Obstrucción postrenal
Nefropatía por cristales
Obstrucción vesical
Medicamentos
Nefrolitiasis
Cristaluria
Tumores
Necrosis papilar
Fibrosis retroperitoneal
Vena Renal
Trombosis de la vena renal

Tomado y modificado de (7)

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA IRA PRERENAL.

La depleción del volumen de los líquidos extracelulares es el origen más común de la IRA prerenal. La depleción de volumen puede ser secundaria a pérdidas digestivas por diarrea, vómitos, aspiración nasogastrica prolongada; pérdidas renales por el uso no controlado de diuréticos, en la hiperglicemia por diuresis osmótica; pérdidas cutáneas, por quemaduras extensas o sudoración excesiva; por la formación de un tercer espacio como en la pancreatitis aguda o en el caso de trauma muscular. La perfusión renal puede estar alterada en el caso de una insuficiencia cardíaca cuando disminuye el gasto cardíaco o por redistribución del gasto cardíaco hacia el lecho vascular extrarenal,

cuando existe una vasodilatación arterial sistémica como en el caso de la cirrosis hepática o en la sepsis. En estas situaciones el volumen de los líquidos extracelulares puede ser normal y hasta aumentado. En la actualidad cuando la insuficiencia cardíaca severa se acompaña de IRA se habla de síndrome cardiorenal tipo 1 el cual puede ser exacerbado por los IECA y los diuréticos (7).

Según Jefferson JA et al, “una poco usual causa de una IRA prerenal es un estado hiperosmótico por infusión de grandes cantidades de sustancias osmóticamente activas, como manitol, dextran o proteínas, lo cual hace aumentar la presión oncótica glomerular lo suficiente para que excede a la presión hidrostática del capilar glomerular, se detiene así la filtración glomerular y se origina una forma anurica de IRA” (7)

La presión de filtración en el capilar glomerular disminuye cuando se altera la perfusión renal y se origina así una IRA. En esta situación la función tubular es normal con incremento de la reabsorción de sodio y agua y el sodio urinario es menor de 20 mEq/L, con aumento de la osmolalidad urinaria superior a 500 mOsm/kg siempre y cuando no se hayan administrado diuréticos de asa. Una caída aguda de la TFG se produce cuando existe una importante reducción de la perfusión renal ya que la autoregulación se encuentra completamente inhibida. La vasodilatación de la arteriola aferente debido a los eicosanoides vasodilatadores y la vasoconstricción de la arteriola eferente mediada por la angiotensina II, mantienen la presión de filtración glomerular y la TFG cuando se produce una discreta hipoperfusión renal. En este caso, por ejemplo, las drogas antiinflamatorias no esteroideas que alteran la vasodilatación de la arteriola aferente o los inhibidores de la enzima de conversión (IECAS) o los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARA II) los cuales alteran la vasoconstricción de la arteriola eferente pueden precipitar una IRA.

Es necesario corregir rápidamente la hipoperfusión renal para mejorar la uremia prerenal, de lo contrario esta IRA prerenal evoluciona hacia una IRA isquémica y daño de las células tubulares.

PATOGENIA DE LA IRA PARENQUIMATOSA. NECROSIS TUBULAR AGUDA (NTA)

La existencia de una enfermedad renal crónica (ERC), de sepsis, pancreatitis, grandes quemados y luego de cirugía cardiovascular son las situaciones en que más comúnmente se instala una NTA. La lesión nefrotoxica y la isquemia renal son las etiologías más frecuentes de la IRA adquirida en los hospitales. Una perfusión renal anormal, la sepsis y los agentes nefrotoxicos son los responsables de los dos tercios de las IRA que se producen en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (26).

En la patogenia de la necrosis tubular aguda (NTA) participan diferentes factores que se pueden observar en forma sucinta en la Tabla 7.3. Se considera por otra parte que un solo factor es raro que origine una IRA, es decir se requiera de la asociación de varios factores.

Tabla 7.3 Factores involucrados en la NTA

Lesión de la célula tubular
Irrigación sanguínea
Elevados requerimientos energéticos tubulares
Capacidad glicolitica de las células tubulares
Factores hemodinámicos
Autoregulación renal alterada
Vasoconstricción intrarrenal
Feedback tubuloglomerular
Lesión de la célula endotelial
Lesión de la célula epitelial
Muerte celular
Disrupción del citoesqueleto activo
Factores inflamatorios

LESIÓN DE LA CÉLULA TUBULAR EN LA NTA

La combinación de la injuria isquémica que origina depleción del ATP celular y la lesión directa de las células epiteliales tubulares por las nefrotoxinas, son los responsables del daño tubular. El segmento S3 del túbulo contorneado principal y la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle son muy susceptibles a la hipoxia. Hay varios elementos que explican esta susceptibilidad (27).

IRRIGACIÓN SANGUÍNEA

Como se sabe, el flujo sanguíneo renal no es uniforme mientras la presión de oxígeno (PO₂) en la corteza renal es de 50 a 100 mm de Hg en las zonas medulares la PO₂ es de 10 a 15 mm de Hg es decir que se encuentran casi en hipoxia. Así el segmento S3, la rama ascendente del asa de Henle y el túbulo colector son expuestas a una limitada oxigenación.

ELEVADOS REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS TUBULARES

Las células del segmento S3, y de la rama ascendente del asa de Henle y del túbulo colector tienen una actividad metabólica importante que se debe a la reabsorción de sodio mediada por la Na⁺-K⁺-ATPasa de la membrana basolateral. Por tanto una reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) sería teóricamente renoprotectora, al limitar la filtración de sodio y por tanto limitan la reabsorción de sodio dependiente del ATP (7).

CAPACIDAD GLICOLITICA DE LAS CÉLULAS TUBULARES

Para la generación de ATP las células tubulares proximales dependen únicamente de la fosforilación oxidativa es decir que tienen

muy pocos mecanismos glicolíticos para la generación de moléculas de alta energía (ATP). Por el contrario la porción medular gruesa ascendente del asa de Henle tiene una gran capacidad glicolítica y son más resistentes a los daños isquémicos o hipoxicos.

FACTORES HEMODINÁMICOS

AUTOREGULACIÓN RENAL ALTERADA

La TFG, el flujo sanguíneo renal y las presiones glomerulares se mantienen cuando la presión arterial sistólica se encuentra entre 80 y 150 mm de Hg ya que funciona normalmente la autoregulación. Se produce un daño isquémico cuando la presión arterial sistólica disminuye por debajo de 80 mm de Hg ya que el mecanismo de la autoregulación es inhibido y funciona de manera anormal. En pacientes con ERC o en adultos mayores la autoregulación se encuentra alterada y la lesión isquémica ocurre más fácilmente con reducciones en la presión de perfusión.

VASOCONSTRICCIÓN INTRARRENAL

De un 30 a un 50% del flujo sanguíneo renal disminuye cuando la IRA es verdadera. En la IRA existen datos de vasoconstricción renal en lugar de la vasodilatación renal autorregulatoria normal, como respuesta a la disminución de la presión de perfusión. Para que se presente esta situación de vasoconstricción intervienen: la angiotensina II, la adenosina, el tromboxano A₂, la prostaglandina H, los leucotrienos C₄ y D₄ (7), la estimulación nerviosa simpática, la endotelina-1 y el feedback tubuloglomerular (respuesta del glomérulo ante un evento primario a nivel tubular). Se ha postulado que algunas de estas anormalidades vasculares son debidas al incremento del contenido de calcio citosólico luego de la isquemia a nivel de la arteriola aferente (7). La autoregulación

se puede alterar por la disrupción del citoesqueleto a nivel de las células del musculo liso vascular.

LESIÓN DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES EN LA NTA

El daño oxidativo y la isquemia renal aguda colaboran para la lesión de la célula endotelial (28). Como consecuencia del daño endotelial, existe una tumefacción de las mismas con incremento de las moléculas de adhesión, lo cual aumenta las interacciones entre leucocitos y las células endoteliales. Además se altera la vasodilatación por disminución de la sintasa endotelial del oxido nítrico y de las prostaglandinas vasodilatadoras. Estos mecanismos ayudan en la alteración de la autoregulación y en la vasoconstricción intrarrenal. El daño hipoxico en el segmento S3 del túbulo proximal y en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle se exagera, como consecuencia del daño de la célula endotelial en los capilares peritubulares lo cual origina congestión en la porción externa de la medula renal.

LESIÓN DE LAS CÉLULAS EPITELIALES TUBULARES EN LA NTA

La toxicidad celular directa o la isquemia pueden lesionar las células tubulares con disminución de las reservas celulares de ATP. La recuperación del flujo sanguíneo renal luego de una isquemia renal aguda puede también lesionar las células tubulares. La citotoxicidad celular, el complemento, la fosfolipasa A2, el oxido nítrico, el aumento del calcio intracelular, las especies reactivas de oxigeno (ERO) participan en la lesión de las células tubulares. El aumento del calcio intracelular, la depleción de antioxidantes y las ERO pueden causar la lesión mitocondrial. La disfunción mitocondrial se acompaña de alteraciones en el metabolismo celular y liberación de proteínas que favorecen la apoptosis, todo lo cual exagera la lesión celular. La respuesta celular al estrés y a la lesión es la autofagia mecanismo por el cual la célula degrada

las proteínas. Las mitocondrias lesionadas son eliminadas por la autofagia y participa en la recuperación de las células epiteliales tubulares luego de la isquemia aguda. Las ERO se pueden derivar de los leucocitos infiltrantes o por fuentes locales como la xantina-oxidasa, las ciclooxigenasas o de la lesión mitocondrial. La inhibición de las ERO pueden proteger al riñón de la lesión isquémica (29). Las células pueden ser protegidas de la isquemia aguda por el factor inducible de la hipoxia y por la heme oxidasa 1 que protege las células del estrés oxidativo (30). La disminución de la TFG también puede ser debida a otros factores que alteran la integridad y la función de las células epiteliales tubulares renales y que se señalan en la Tabla 7.4.

Tabla 7.4 Factores adicionales que lesionan la integridad y la función de las células epiteliales tubulares renales y que colaboran en la disminución de la TFG

Muerte celular
Ruptura del citoesqueleto funcionante
Obstrucción tubular por cilindros
Retorno del filtrado glomerular

MUERTE CELULAR

En la actualidad se sabe que las células epiteliales mueren más por apoptosis que por necrosis. Havasi A et al, han mostrado experimentalmente “una mejoría de la lesión renal cuando se utilizan inhibidores de la caspasa y de la proteína p53 que disminuyen la apoptosis” (31).

RUPTURA DEL CITOESQUELETO FUNCIONANTE

La ruptura del citoesqueleto funcionante es una de las características subletales de las células lesionadas. El citoesqueleto es una estructura activa que integra las células eucariotas, las cuales

permiten que se mantengan o modifiquen la forma celular, respondiendo a estímulos internos o externos. Es un entramado de proteínas de características y funciones diferentes. El incremento del calcio intracelular puede activar la cisteína proteasa calpaina que degrada proteínas integrantes del citoesqueleto como la espéctrina y la ancrina. Esta situación hace que existe un desplazamiento de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ y otras proteínas desde la membrana basolateral al citoplasma o a las membranas apicales. Estos cambios originan una pérdida de la polaridad de las células del túbulo proximal y en consecuencia se altera la reabsorción proximal del filtrado glomerular y se produce una mayor liberación distal de cloruro de sodio (ClNa) con activación de la TFG.

OBSTRUCCIÓN TUBULAR POR CILINDROS

Las integrinas $\alpha 3 \beta 1$ son las que unen las células tubulares a la membrana basal tubular. Si se produce la ruptura del citoesqueleto, las integrinas se mueven de la membrana basolateral a la membrana apical y se produce una separación o desprendimiento de las células tubulares. Las células tubulares desprendidas se pueden unir a la secuencia de glicina-arginina-aspartato en la proteína de Tamm-Horsfall y de esta manera se forman los cilindros que producen la obstrucción intratubular.

RETORNO DEL FILTRADO GLOMERULAR

La pérdida de la proteína de la unión apretada (la ocludina ZO-1) y de la molécula de adhesión (E-caderina) hace que se pierda la unión entre las células y de esta manera el filtrado glomerular regresa dentro del intersticio renal. La consecuencia inmediata es una disminución de la TFG.

FACTORES INFLAMATORIOS EN LA NTA

Algunos de los efectos sistémicos en la IRA pueden ser producidos por la inflamación tisular durante la reperfusión luego de la isquemia que puede directamente producir citotoxicidad renal. En la patogenia de la IRA participan ambos sistemas inmunitarios el innato y el adaptativo (32). Las células epiteliales renales producen quimiocinas que pertenecen a la familia de las citocinas, luego de la activación de los receptores tipo Toll-like 2 y 4 por moléculas liberadas a partir de las células lesionadas. Los receptores tipo Toll-like 2 y 4 son sobre regulados dentro del riñón luego de la isquemia. A través de la vía alterna se activa el sistema del complemento dentro del espacio túbulo-intersticial renal luego de la isquemia reperfusión. La consecuencia de esta activación es que las células epiteliales liberan citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$), las interleuquinas 6 (IL-6) y la interleuquina 1- β ($\text{IL-1}\beta$). También liberan quimioquinas como la IL-8, RANTES todo lo cual conlleva la infiltración del riñón por los leucocitos. Las células dendríticas que se extienden por todo el tejido túbulo-intersticial renal pero predominante en la corteza, colaboran en dar forma a la respuesta inflamatoria dentro del riñón a través de la interacción con otras células de tipo inflamatorio y luego de la isquemia y reperfusión. Se ha demostrado que la activación de los neutrófilos y la liberación de proteasas y las especies reactivas de oxígeno (ERO) pueden profundizar la injuria (7).

En la lesión renal de la IRA también participan células del sistema inmune adaptativo como los linfocitos T y B y si existe deficiencia de estas células, el daño por la isquemia reperfusión mejora. Las células reguladoras T ayudan a limitar el daño renal. Como ha sido demostrado, la IRA tiene efectos sistémicos sobre otros órganos (33). Por ejemplo el pulmón puede ser particularmente vulnerable debido a la sobrecarga de volumen, la permeabilidad vascular aumentada y el ambiente proinflamatorio (Tabla 7.5).

Tabla 7.5 (I) Efectos sistémicos de la disfunción renal aguda (IRA)

Corazón
Sobrecarga de volumen
Aumento de la precarga
Depresión miocárdica
Aumento de la apoptosis de los miocitos
Presencia de citoquinas proinflamatorias
Aumento de neutrófilos circulantes
Pulmones
Sobrecarga de volumen
Aumento de la permeabilidad vascular
Secuestro de neutrófilos aumentada
Presencia de citoquinas proinflamatorias
Cerebro
Encefalopatía uremica
Aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica
Presencia de citoquinas proinflamatorias

Modificado de 7

Tabla 7.5 (II) Efectos sistémicos de la disfunción renal aguda (IRA)

Medula ósea
Disfunción inmune
Anemia
Trombocitopenia
Intestino
Náuseas y vómitos
Mal nutrición
Aliento urémico
Hígado
Aumento de la permeabilidad y de la congestión vascular
Ingreso de leucocitos
Elevación de transaminasas y colestasis

Los mecanismos de la IRA causada por los agentes nefrotóxicos son muy variados e incluyen alteraciones hemodinámicas, por ejemplo las drogas antiinflamatorias no esteroideas producen una reducción de la TFG por cambios hemodinámicos sobre todo en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, también en los adultos mayores. Los aminoglicosidos inducen lesión tubular directa con NTA. Ciertos antibióticos como la penicilina, las cefalosporinas, las drogas antiinflamatorias no esteroideas, el alopurinol, los diuréticos de asa y los tiazídicos pueden originar reacciones alérgicas provocando nefritis tubulointersticial aguda. La obstrucción tubular es otro mecanismo que se observa por la formación de cristales, como cuando se utiliza medicamentos como aciclovir, indinavir o metotrexato.

ETIOLOGIA Y PATOGENIA DE LA IRA POSTRENAL

La completa obstrucción ureteral desde sus inicios origina una disminución progresiva de la TFG (34). En la filtración glomerular participan: la presión hidrostática en los capilares glomerulares, es decir, la presión hidrostática glomerular y la presión coloidosmótica de las proteínas en la capsula de Bowman, la presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas en el capilar glomerular, la presión hidrostática en la capsula de Bowman fuera de los capilares glomerulares. Las dos primeras favorecen la filtración glomerular mientras que las dos últimas se oponen. Siendo la presión de filtración neta de 10 mm de Hg. Todas estas presiones pueden estar alteradas durante la obstrucción y sus efectos se relacionan con la duración de la obstrucción, con el estado de hidratación del paciente y si existe o no un riñón contralateral funcionando.

La presión intratubular inicialmente aumenta luego de la obstrucción ureteral total y al mismo tiempo por la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras se produce una vasodilatación de la arteriola aferente. Se produce un neto descenso del gradiente de la presión

hidráulica a través de los capilares glomerular y la TFG disminuye hasta un 80% a pesar de que la presión hidráulica del capilar glomerular se incrementa pero no es suficiente para compensar el aumento de la presión intratubular (34). En las primeras 5 horas luego de la obstrucción la presión intratubular sigue aumentado y el flujo sanguíneo renal comienza a disminuir. En este tiempo se produce un aumento de la resistencia en la arteriola aferente que origina una disminución de la presión capilar intraglomerular siendo esta disminución el principal factor para la caída de la TFG. La vasoconstricción arteriolar aferente condiciona una mayor disminución de la TFG y de la fracción de filtración.

La vasoconstricción intrarrenal origina que se produzca disminución en la producción de óxido nítrico y liberación de angiotensina II, tromboxano A2, vasopresina. Debido a que hay menos sodio y cloro que llega a la macula densa se produce liberación de renina y así hay mayor generación de angiotensina II. El coeficiente de ultrafiltración es disminuido por la angiotensina II y el tromboxano A2. La inhibición de estos dos vasoconstrictores, en animales de experimentación tiende a normalizar la función renal luego de una obstrucción ureteral de corta duración (35).

En animales de experimentación, se ha observado que una vez resuelta la obstrucción la administración del péptido natriurético atrial (PNA) aumenta la TFG, el volumen urinario y la excreción de sodio (35). Es decir que el PNA participa en los cambios hemodinámicos que ocurren una vez solucionada la obstrucción renal.

Los quimioattractantes (sustancias químicas que atraen o repelen células, liberadas a partir de tejidos lesionados), la monocito proteína 1 quimioattractante y la osteopontina que se expresan en las células tubulares son los responsables del infiltrado intersticial que se observa, constituido especialmente por macrófagos. Los cambios funcionales

agudos y los cambios estructurales tardíos que se producen luego de una obstrucción ureteral están condicionados por este infiltrado intersticial siendo la acción de los macrófagos decisivos en la instalación de la fibrosis renal y su depleción limita la fibrosis intersticial (36,37).

La recuperación de la función renal es rápida luego de una obstrucción de corta duración y la recuperación puede ser incompleta si la obstrucción dura mucho tiempo. Estudios en modelos animales han mostrado que cuando una obstrucción es de corta duración, unas 72 horas puede existir pérdida de nefronas y que existe hiperfiltración en las nefronas sanas funcionantes mientras que la TFG se recupera totalmente (38, 39).

MODIFICACIONES EN LA FUNCIÓN TUBULAR

El manejo renal de electrolitos y la regulación de la excreción de agua son las alteraciones de la función tubular más comunes en la obstrucción del tracto urinario, de esta manera se observa disminución de la reabsorción de agua y solutos, incapacidad para concentrar la orina y alteraciones en la eliminación de potasio e iones hidrogeniones H^+ (40). Según Hughes J “la importancia y la naturaleza de las alteraciones tubulares dependen en parte si la obstrucción es bilateral o unilateral” (39). Ya que existen diferentes cambios intrínsecos dentro de las nefronas, diferentes respuestas hemodinámicas y factores extrínsecos que participan en estos cambios como por ejemplo la expansión de volumen y la acumulación de sustancias natriureticas en la obstrucción bilateral.

La capacidad para concentrar la orina se altera de forma importante con valores que no sobrepasan los 350/ 400 mOsm/kg. La disminuida expresión de los transportadores de sodio, la total disminución de la TFG en las nefronas profundas y la pérdida de tonicidad en la medula renal son responsables de esta situación (41). Además la actividad de la ciclooxygenasa-2 y de la angiotensina II cuando existe obstrucción

ureteral, reduce la expresión de las acuaporinas renales y de esta manera el túbulo colector no responde a la vasopresina (42,43).

Después de la obstrucción ureteral se presentan en los pacientes una disminución en la expresión de varios transportadores ácido básicos y existen alteraciones de la acidificación urinaria (44). Se han descrito acidosis hiperclorémica como consecuencia de una secreción tubular distal de radicales ácidos, así mismo un hipoaldosteronismo hiporeninémico, es decir una acidosis tubular renal tipo IV y en algunos casos las combinaciones de estas alteraciones ácido básicas. Estos trastornos de la acidificación pueden ser debido a una importante excreción de bicarbonato o a un defecto distal en la acidificación como consecuencia de alteraciones en la actividad de la H⁺-ATPasa de las células intercaladas en el túbulo colector luego de la obstrucción ureteral.

El manejo del potasio durante la obstrucción ureteral se encuentra alterada. La excreción de potasio se reduce si existe un riñón contralateral funcionando. En la obstrucción unilateral el túbulo distal responde poco a la aldosterona y por tanto la secreción distal de potasio se altera con el riesgo de hiperkalemia. Cuando se libera una obstrucción bilateral la excreción neta de K⁺ y la excreción fraccional de potasio están aumentadas en forma importante. La pérdida de potasio se debe a la mayor entrega de sodio hacia el túbulo distal que resulta en un rápido intercambio entre sodio y potasio.

Aun cuando la TFG se haya recuperado totalmente la función tubular se normaliza más lentamente, debido a que persisten las alteraciones en el túbulo distal y en el túbulo colector particularmente a nivel de las nefronas yuxtaglomerulares (39).

FASE DE DE RECUPERACIÓN

La extensión del daño y el número de células tubulares lesionadas son los elementos claves en la recuperación de la NTA. Se observa en la recuperación de la NTA un importante incremento de la proliferación celular. La proliferación y diferenciación de las células tubulares sin lesiones son las responsables de la restauración del número de las células tubulares sin que intervenga cualquier población de células progenitoras especializadas (45). El factor de crecimiento de los hepatocitos y el factor de crecimiento semejante a la insulina son los responsables de la respuesta proliferativa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Actualmente el antiguo termino insuficiencia renal aguda ha sido modificado por injuria renal aguda (IRA) y/o fracaso renal agudo (FRA). Según Chertow GM, et al “este cambio en terminología ha servido para normalizar la definición de un síndrome así como para aumentar los conocimientos referidos al hecho de que pequeñas elevaciones de la creatinina plasmática (0.3 mg/dl) se asocian con un incremento de la mortalidad y morbilidad” (1).

De manera tal que en la actualidad son los criterios RIFLE (riesgo, daño, falla, perdida prolongada de la función renal, y fin irreversible de la función renal) y AKIN (daño agudo del tejido renal) los que orientan en la definición de la IRA (11, 46,47). Por tanto ahora se define la IRA como un incremento de la creatinina sérica de 0.3 mg/dl o mayor dentro de las 48 horas de observación o un aumento 1.5 a 1.9 veces mayor o más de la creatinina sérica basal, lo cual se conoce o se presume que ocurra dentro de 7 días o una reducción del volumen urinario menor de 0.5/kg/hora en 6 horas, recordando que alrededor de un 60% de los pacientes cursan con oliguria (12, 48,49). Estos criterios han sido reconocidos en múltiples publicaciones y en las KDIGO (Kidney Disease

Improving Global Outcomes) grupo que ha fusionado ambas definiciones (12).

LA CLÍNICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA IRA (10)

Un correcto interrogatorio es útil en el diagnostico de la etiología de la IRA. Es preciso hacer hincapié en los antecedentes del paciente: demográficos, toma de medicamentos o tóxicos, antecedentes de alergias, de síndrome diarreico, la existencia de drenajes gastrointestinales, existencia de un tercer espacio. Antecedentes de sangramientos, de procesos infecciosos, antecedentes de exploraciones radiológicas con medios de contraste yodados. Antecedentes cardiovasculares y nefrourologicos. Antecedentes de canceres. En las mujeres antecedentes obstétricos y ginecológicos. Antecedentes de patología respiratoria. En resumen un interrogatorio exhaustivo.

En el examen físico, signos vitales, peso, talla, estado general, estado de hidratación, auscultación cardiopulmonar, exploración abdominal y renal, puertas herniarias. Investigar adenomegalias cervicales, axilares, supraclaviculares, inguinales. Exploración de extremidades, edemas, pulsos arteriales, varices. Exploración neurológica, pares craneales, fondo de ojo.

Investigar si la IRA se asocia a pancreatitis, a una colecistitis, a un taponamiento cardiaco, a una sepsis, a un infarto al miocardio, a una rabdomiolisis. En la Tabla 7.5 se han señalado la repercusión sistémica de la IRA y en la Tabla 7.6 se señalan síntomas específicos de la IRA (50).

Tabla 7.6 Algunos signos específicos en pacientes portadores de IRA

Piel
Petequias, equimosis, purpura
Infartos cutáneos
Vasculitis cutánea (púrpura palpable)

Ojos Uveitis Parálisis músculos oculares Retinopatía hipertensiva Cristales de Hollenhorst Manchas de Roth Oftalmoplejía
Exploración cardiovascular Edema Pulmonar Edemas periféricos Pulso venoso yugular Hipotensión arterial Frote pericárdico Taponamiento cardíaco Presión venosa central Hipertensión pulmonar Soplos cardíacos
Exploración abdominal Vejiga palpable Ascitis Puño percusión renal positiva Puntos ureterales anteriores y posteriores Soplos abdominales
Extremidades Edema Dolor muscular Pulsos arteriales Líneas de Muerhcke
Exploración neuropsiquiátricas Encefalopatía urémica Pares craneales Estado mental

La coagulación intravascular diseminada, la purpura trombocitopenica, los procesos infecciosos se acompañan de petequias, equimosis y purpura en la piel de un paciente con IRA y orientan hacia el

diagnostico de causas inflamatorias y vasculares como responsables de la IRA. Se pueden observar infartos cutáneos y vasculitis cutánea (purpura palpable) en el caso de pacientes en shock séptico, enfermedad ateroembolica, vasculitis sistémica y endocarditis infecciosa.

En los ojos se puede observar el síndrome TINU, nefritis tubulointersticial con uveítis. La intoxicación por etilenglicol puede originar parálisis de los músculos oculares. En el caso de hipertensión grave, retinopatía hipertensiva IV, es decir edema de papila. Se pueden observar cristales de Hollenhorst (émbolos de colesterol) en las lesiones ateroembolicas y las manchas de Roth en la endocarditis las cuales son hemorragias retinianas con centro pálido o blanco. En los pacientes con lupus eritematosos sistémico presencia de exudados algodonosos. La oftalmoplejía, es decir la incapacidad para mover voluntariamente el globo ocular, se observa en pacientes con IRA asociada a vasculitis necrotizante sistémica.

La exploración cardiovascular será metódica investigando edema pulmonar, presencia de edemas y su graduación, investigar el pulso venoso yugular e ingurgitación yugular. Descartar hipotensión arterial, investigar soplos cardiacos y frote pericardico como riesgo para un taponamiento cardiaco, Valorar la presión venosa central y la presión en la arteria pulmonar por ecocardiografia siendo indicadora del estado funcional cardíaco.

En la exploración abdominal investigar globo vesical, ascitis que orienta hacia un tercer espacio, una insuficiencia hepática. una puño percusión dolorosa y puntos ureterales dolorosos informan sobre procesos infecciosos e inflamatorios renales. Buscar soplos abdominales para investigar una estenosis de la arteria renal o enfermedad ateroesclerótica grave.

En las extremidades precisar edemas y sus características, pulsos arteriales, dolores musculares que orienten la posibilidad de rabdomiolisis. Buscar Líneas de Muehrcke, son pares de finas líneas blancas transversales que se extienden a lo ancho de toda la lámina ungueal que se observan en el síndrome nefrótico el cual puede ser factor de riesgo para una IRA prerenal por la presencia de un tercer espacio.

El paciente portador de una IRA es un paciente ansioso y deprimido y se debe buscar la ayuda de neurólogos y psiquiatras. La encefalopatía urémica en consideración a los avances diagnóstico y terapéuticos de la IRA en la actualidad se observa poco y se caracteriza por confusión, somnolencia, estupor, convulsiones y coma. El estado mental del paciente se debe observar cuidadosamente ya que en ocasiones contraindica la hemodiálisis por los riesgos de una circulación extracorpórea en un paciente psicótico.

DIAGNÓSTICO DE LA IRA

DIAGNÓSTICO DE LA IRA Y DE ENTIDADES CLÍNICAS ESPECÍFICAS ASOCIADAS CON IRA

La injuria renal aguda es un síndrome clínico que se caracteriza fundamentalmente por una súbita o brusca disminución de la función renal, la cual se puede desarrollar en horas o días, que conduce a la acumulación de los desechos nitrogenados del metabolismo proteico y a una reducción del volumen urinario. Se conoce ahora que pequeños aumentos de la creatinina plasmática de 0.3 mg por dl se asocia a un incremento de la morbilidad y mortalidad, por lo cual una detección temprana de la IRA es muy importante para el pronóstico de los pacientes con IRA.

DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA INJURIA RENAL AGUDA (IRA)

Los aumentos de la creatinina sérica, definen en nuestro medio la IRA, sin embargo cuando es utilizada como marcador de la función renal los niveles plasmáticos de la creatinina tienen muchas limitaciones. A pesar del lento ascenso de la creatinina luego del daño renal, la misma sigue siendo el parámetro más utilizado para analizar los cambios agudos en la función renal (51). Ante esta situación nuevos biomarcadores plasmáticos y urinarios se han desarrollado para el diagnostico temprano de la IRA y que además ayudan en su pronóstico y en revelar la causa primaria y especifica de la IRA (52). Entre estos marcadores se encuentran: kidney injury molecule 1 (KIM-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), cystatin C, interleukin (IL)-18, y liver fatty acid-binding protein (L-FABP). Se ha señalado que el NGAL es un marcador precoz de IRA en pacientes con síndrome coronario o fallo cardíaco agudo, y sometidos a cirugía cardíaca y angiografía cardíaca, con una capacidad predictiva superior a la cistatina C y a la IL-18 (53).

La cistatina C es una proteína inhibidora de la cisteinproteasa, producida por todas las células nucleadas con una tasa de síntesis muy estable. Se filtra libremente a través del glomérulo y es reabsorbida por las células del túbulo proximal y puede ser más sensible que la creatinina plasmática para detectar pequeñas reducciones de la TFG (54). La cistatina C urinaria detecta IRA por ejemplo en el caso de sepsis, cirugía cardíaca y en la función retardada del injerto luego de trasplante renal (51).

La KIM-1 es una glucoproteína de las células de la membrana la cual es producido en exceso por las células del túbulo proximal lesionadas por isquemia o por nefrotoxinas tanto en animales como en los humanos. La KIM-1 no es encontrada en la orina producida por riñones normales. Sus niveles urinarios son aumentados en el caso de la IRA originada por

isquemia o nefrotoxinas (55). En estudios recientes se ha observado que la concentración de KIM-1 aumentó significativamente 2 horas tras la cirugía cardíaca. También aumentó en pacientes con fracaso renal agudo (FRA) establecido, particularmente si presentaban necrosis tubular aguda. Sin embargo, la asociación con la necesidad de terapia sustitutiva renal o con la mortalidad fue débil (56).

La NGAL es una pequeña proteína de 178 aminoácidos que pertenece a la superfamilia de las lipocalinas. La NGAL es afín por los sideróforos, y el complejo NGAL-sideróforo interacciona con receptores específicos de membrana y es internalizado en la célula, aumentando así la concentración intracelular de hierro. Es una proteína expresada en las células de los túbulos contorneados proximal y distal renales y en los neutrofilos. Participa como mediador en la respuesta tubular al factor de crecimiento epidermoide y por ello participa en la progresión de la enfermedad renal (57). Los niveles urinarios de la NGAL se incrementan en la injuria renal pero no en la IRA prerrenal (58). Los trabajos muestran que los niveles urinarios de NGAL se asociaron con el diagnóstico temprano de la IRA (51).

Según Koyner JL, “la interleuquinas 18 (IL-18) es una citoquinas inflamatoria la cual se encuentra en los macrófagos y en las células del túbulo proximal”. “Los niveles urinarios de la IL-18 están aumentados en el contexto de una lesión renal isquémica en múltiples situaciones clínicas: en casos de IRA en las UCI, en el síndrome agudo de distress respiratorio, en la nefropatía por contrastes y en los casos de cirugía cardíaca” (51). Su concentración urinaria en pacientes con daño pulmonar agudo predice el desarrollo de IRA en 24 horas y en un análisis multivariante se asoció con la mortalidad (59).

También se han utilizado en el diagnóstico temprano de la IRA la Glutathione-S-Transferasa (GST) y la Liver Fatty Acid-Binding Proteína (L-FABP) (58).

Además se ha sugerido el uso combinado de varios biomarcadores como NGAL, KIM-1 y la IL-18 para detectar la lesión renal en diferentes momentos en consideración a sus diferentes perfiles para demostrar lesión renal (60).

Ha sido propuesto que los biomarcadores disponibles actualmente se puedan clasificar en aquellos que representan los cambios en la función renal, como por ejemplo creatinina, Cistatina C, volumen urinario y aquellos que reflejan el daño renal como por ejemplo KIM-1, NGAL, IL-18, L-FABP. Esta clasificación permite una simultanea utilización de biomarcadores de cada categoría y de esta manera se delimita las características etiopatogénicas de cada IRA (61).

INJURIA RENAL AGUDA (IRA): APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Determinar el origen de la IRA es fundamental en el diagnóstico de la IRA. Se deben excluir y corregir si existen causas pre y/o postrenales. En los pacientes hospitalizados se puede complicar conocer la causa de la IRA ya que existen muchas posibilidades diagnosticas. En estos casos el volumen urinario diario puede contribuir al diagnostico diferencial, al clasificar la IRA en oliguricas, es decir menos de 400 ml de orina por día y en causas no oliguricas (52). Es muy importante conocer todos los eventos que precedieron a la IRA así como sus datos clínicos y paraclínicos. Aunque el diagnostico diferencial de la IRA en los pacientes hospitalizados es grande, una buena histórica clínica, un examen físico correcto y los exámenes de laboratorios básicos, para el diagnostico es suficiente. En la Tabla 7.7 se muestra la clasificación y el diagnostico diferencial de la IRA de acuerdo a su patogenia (52).

Tabla 7.7 (I) Clasificación y diagnostico diferencial de la IRA de acuerdo a su patogenia

Etiologia	
Prerenal	30 a 60 % de IRA
Depleción de volumen	Pérdidas renales, digestivas, Hemorragias
Disminución gasto	ICC, Taponamiento cardíaco
Cardíaco	
Vasodilatacion	Sepsis, anestésicos
Sistémica	Anafilaxia
Vasoconstriccion	AINES, Anticalcineurínicos
Arteriola aferente	Síndrome hepatorenal. Hipercalcemia
Vasodilatacion	IECAS, ARAII
Arteriola eferente	

AINES, drogas antiinflamatorias no esteroideas; ARAII, inhibidores de los receptores de la angiotensina II; ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; IECAS, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Tabla 7.7 (II) Clasificación y diagnostico diferencial de la IRA de acuerdo a su patogenia

Etiologia	
Parenquimatosa	40% de IRA
Lesión tubular aguda Isquémica	
Nefrotoxinas (Drogas) Aminoglicosidos, litio, anfotericina	
Cisplatino, medios de contrastes Nefrotoxinas	
Rabdomilisis, hemolisis intrvascular (Pigmentos)	
Nefritis intersticial aguda	

Inducida por drogas	Penicilina, cefalosporinas, AINES Alopurinol, inhibidores de la bomba de protones, rifampicina, sulfonamidas
Procesos infecciosos	Pielonefritis, virales
Enfermedades Autoinmunes	Síndrome Sjögren, sarcoidosis, LES
Malignidad	Linfomas, leucemias
Obstrucción Intratubular	
Paraproteínas	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas
Cristales	Nefropatía aguda por fosfatos, lisis tumoral, Etlengicol, acyclovir, indinavir Metrorexato, Glomerulonefritis aguda infecciosa, GNRP, LES
Macrovascular	Trombosis bilateral vena renal, Émbolos bilaterales arteria renal, Aumento presión vena renal por aumento de la presión intrabdominal
Microvascular	Enfermedad ateroembolica, SHU, PTT, Crisis esclerodermica renal, HTA maligna

AINES, drogas antiinflamatorias no esteroideas; GNRP, glomerulonefritis rápidamente progresiva; HTA, hipertensión arterial; LES, lupus eritematoso sistémico; PTT, purpura trombótica trombocitopénica; SHU, síndrome hemolítico urémico.

Tabla 7.7 (III) Clasificación y diagnóstico diferencial de la IRA de acuerdo a su patogenia

Postrenal (Obstrucción)	10 % de IRA
Intrínseca	Litiasis renoureteral bilateral Crecimiento prostático Coágulos sanguíneos Vejiga neurogénica
Extrínseca	Fibrosis retroperitoneal Cáncer metastásico

IRA o ERC

Una IRA complicando una ERC en ocasiones su diagnostico es problemático. Para resolver esta situación, conocer los valores previos de la creatinina es muy importante para diferenciar si se trata de una IRA o una ERC. El tamaño y la presencia de cicatrices renales orientan el diagnostico hacia una ERC por ultrasonido renal. Sin olvidar que en el caso de la enfermedad poliquística renal, en la nefropatía del virus de la inmunodeficiencia humana, en la amiloidosis y en la nefropatía diabética el tamaño de los riñones al ultrasonido renal puede ser normal o aumentado. Por otra parte la presencia de cilindros céreos en el sedimento urinario, una anemia normocítica normocromica, la existencia de un hiperparatiroidismo o de una neuropatía periférica indica cronicidad. En estos casos en que una IRA complica una ERC conocer la creatinina previa es útil para determinar el grado de recuperación de la función renal. Los pacientes portadores de ERC tienen un riesgo elevado de desarrollar una IRA (58).

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON IRA

Ya han sido señalados en el apartado de manifestaciones clínicas de la IRA los aspectos fundamentales en el interrogatorio y examen físico de un paciente con IRA. Sin embargo es necesario que los pacientes sean suficientemente interrogados o sus familiares sobre eventos que se señalan en la Tabla 7.8

Tabla 7.8 Interrogatorio de un paciente con IRA

Creatinina previa en los últimos 3 meses
Eventos previos a la IRA
Enfermedades sistémicas
Sepsia
Rabdomiólisis
Cirugía previa de urgencia
Uso de medios de contraste
Ingesta de nefrotoxicos

AINES, IECAS, ARA II, antibióticos
Antecedentes urológicos (IRA postrenal)
Urgencia miccional, nicturia, lumbalgia, incontinencia urinaria, cáncer ginecológico
Uso de drogas ilícitas
Uso de hierbas chinas (ácido aristolochico)
Cannabinoides sintéticos (62)

AINES, drogas antiinflamatorias no esteroideas; ARAII, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II; IECAS, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IRA, injuria renal aguda

El examen físico de un paciente con IRA debe ser minucioso ya que en ocasiones, los signos clínicos en el paciente, orientan hacia una causa específica de IRA. Los pacientes con una IRA prerenal se presentan en sobrecarga de volumen debido a una insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome nefrótico cuando el volumen arterial sanguíneo se encuentra disminuido. Por ejemplo si existe una importante pérdida de peso, hipotensión ortostática, taquicardia, pérdida de la distensión en la vena yugular todo sugiere una disminución en el volumen de los líquidos extracelulares.

Se examinara el abdomen cuidadosamente en busca de un globo vesical que oriente hacia una obstrucción urinaria baja. Un abdomen distendido y en tensión hace investigar ascitis, administración de líquidos intravenosos en forma agresiva o cirugía abdominal previa reciente.

Los procesos sistémicos como LES, vasculitis, endocarditis, alergia medicamentosa complicada de nefritis tubulointersticial aguda (NTIA) se pueden manifestar por fiebre, rash cutáneo, artralgias. En adultos mayores con infección por el virus de la hepatitis C y crioglobulinemia se pueden localizar rash leucocitoclastico en las extremidades inferiores y en pacientes jóvenes investigar la purpura de Schönlein-Henoch. En

pacientes con antecedentes de cateterismo cardiaco reciente se pueden localizar la livedo reticularis que puede indicar émbolos de colesterol o ateromatosos. Una hematuria dolorosa precisa investigar obstrucción urinaria mientras que la hematuria indolora pueden ser manifestaciones de glomerulonefritis aguda o de neoplasias genitourinarias.

EXÁMENES DE LABORATORIO

La IRA prerenal y la necrosis tubular aguda (NTA) en pacientes hospitalizados son difíciles de diferenciar sobre todo cuando la evolución de las mismas y cuando el volumen sanguíneo arterial efectivo no se conocen (63).

Aquí el termino injuria tubular aguda (ITA) puede ser agregado al termino necrosis tubular aguda (NTA) para describir más adecuadamente la patología presente en la IRA intrínseca o parenquimatosa debida a tóxicos o isquemia (64).

Es necesario evaluar los índices urinarios, el sedimento urinario y el volumen urinario hora /24 horas. Los índices urinarios son solo útiles en los pacientes con oliguria. Estas evaluaciones son de mucha utilidad para alcanzar un diagnóstico correcto. En la Tabla 7.9 se muestran los diferentes índices que colaboran en precisar si se trata de una IRA prerenal o una NTA. Se solicitan inicialmente niveles de creatinina y urea plasmática, gases arteriales, sodio, potasio, bicarbonato, glicemia, examen completo de orina, hematología completa.

De acuerdo a los resultados de estos exámenes iniciales se solicitaran otras exploraciones. Por ejemplo se puede sospechar una disfunción de la nefrona proximal si se observa glucosuria con niveles plasmáticos normales de glucosa. La citotoxicidad de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas, el cisplatino, el tenovir los cuales pueden originar una IRA que se acompaña de un síndrome de Fanconi caracterizado por

aminociduria, bicarbonaturia, acompañadas de hiperfosfaturia e hiperuricosuria, todas manifestaciones de lesión a nivel de la nefrona proximal.

Tabla 7.9 Aspectos clínicos y resultados de laboratorio para el diagnóstico diferencial entre una IRA prerrenal y una IRA intrínseca

Prerenal	IRA intrínseca
Antecedentes	Pérdidas: urinarias, hemodinámicos, Digestivas, cutáneas, Exposición a Hemorragias drogas y/o tóxicos
Manifestaciones	Depleción de volumen sin síntomas o signos específicos. Clínicas o hipotensión
Exámenes de laboratorio	
BUN/CrP	>20/<20
Sedimento Normal	Cilindros granulosos
Urinario	
OsmU	>500/<350 (mmol/kg)
Proteinuria Trazas	Leve/moderada
NaU	<20/>40 mEq/l
FeNa (%)	<1/>1
FeUrea (%)	<35/>35
Biomarcadores	Ninguno, KIM-1, CistatinaC, NGAL Modernos, CYR 61

BUN, nitrógeno ureico en sangre; CrP, creatinina plasmática; CYR 61, proteína 61 rica en cisteína; FeNa, fracción excretada de sodio; FeUrea, fracción excretada de urea; KIM-1, molecula-1 de injuria renal; NGSL, lipocaina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos; OsmU, osmolalidad urinaria; NaU, sodio urinario.

Tomado y modificado de (52)

En cuanto a los índices modernos señalados en la Tabla 7.9 se debe indicar que los biomarcadores modernos aun no están disponibles en

nuestro medio pero su conocimiento es indispensable para los fines diagnósticos de una IRA prerenal o una IRA intrínseca o parenquimatosa.

En atención a estos índices se harán observaciones en cuanto a la relación nitrógeno ureico en sangre y creatinina plasmática, volumen urinario, examen de orina y a la excreción fraccionada de sodio.

En cuanto a la relación nitrógeno ureico en sangre y creatinina plasmática en sujetos normales, sí se expresa en mmol/ es de 40 a 60 mientras que sí se expresa en mg/dl es de 10:1 a 15:1. En pacientes con IRA prerenal esta relación pueden ser mayor de 20:1 debido a una reabsorción aumentada de urea como consecuencia de niveles elevados de la hormona antidiuretica (vasopresina). Sin olvidar que los niveles del nitrógeno ureico en sangre se pueden elevar en ciertas situaciones como por ejemplo hemorragias digestivas, alteraciones en el anabolismo proteico (uso de esteroides), catabolismo aumentado (sepsis), ingesta exagerada de proteínas. Cuando existe una enfermedad hepática previa o una ingesta disminuida de proteínas hay menor producción de urea pero existe mayor reabsorción tubular de la misma y en estos casos el BUN puede estar aumentado existiendo una relación normal entre el BUN y la creatinina plasmática y por tanto la iRA prerenal no se puede excluir como diagnostico. En la rabdomiolisis por daño muscular y liberación de la creatinina quinasa los niveles de la creatinina pueden estar por encima de los niveles del BUN.

Los niveles residuales de la TFG son los que determinan primariamente las variaciones del volumen urinario en los pacientes con IRA (65). Cuando el volumen urinario se encuentra conservado los resultados de la IRA son mejores que cuando existe una IRA oligúrica y un balance promedio diario de líquidos negativo se asocio a mejores resultados clínicos (66). La obstrucción urinaria se puede manifestar por amplias variaciones durante el día del volumen urinario. La oclusión completa de la vena o la arteria renal se puede manifestar por una anuria

total, la cual se observa también en los casos de obstrucción del tracto urinario. Para este tipo de situaciones es necesario que los dos riñones estén involucrado o un riñón único funcionante.

El examen de orina mediante tiras reactivas y el estudio del sedimento urinario permiten conocer si existe proteinuria y/o hematuria microscópica. Las tiras reactivas tienen limitaciones y se deben acompañar de test más específicos como por ejemplo la proteinuria de 24 horas, la relación albumina-creatinina y el examen microscópico de la orina. Las tiras reactivas por ejemplo no detectan las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas y se pueden obtener “falsos positivos” por ejemplo en el contexto de la utilización de medios de contraste radiológicos o en el caso de una orina alcalina. En pacientes hospitalizados con IRA el examen microscópico de la orina es una herramienta útil tanto para el diagnóstico como para el pronóstico de la IRA (63). A través del microscopio de luz se investigaran células, cristales y cilindros. En un sedimento urinario normal aparecen muy pocas células o cilindros. En las etapas tempranas de la IRA prerenal el sedimento urinario generalmente es normal con algunos cilindros hialinos en forma ocasional. En la IRA relacionada con una necrosis tubular aguda (NTA) se observan cilindros granulosos y células epiteliales tubulares renales. Estos elementos tienen valor diagnóstico predictivo hasta el 100% para IRA debida a una NTA y así mismo se asocian a los requerimiento de diálisis y muerte (63). El examen de orina y su estudio microscópico permiten conocer otras patología renales como por ejemplo una ERC en la cual a menudo se observan cilindros céreos. En el caso de una glomerulonefritis proliferativa se observa proteinuria, hematuria microscópica y cilindros hemáticos. En el caso de una NTIA se puede observar leucocituria y cilindros leucocitarios sin bacteriuria. En las NTIA asociadas a medicamentos se puede observar eosinofilia, la cual puede estar presente también en el caso de cistitis, prostatitis, pielonefritis, enfermedad ateroembólica, NTA, glomerulonefritis rápidamente

progresiva (GNRP) (67). El síndrome de lisis tumoral en pacientes sometidos a quimioterapia se manifiesta en el examen de orina con abundantes cristales de ácido úrico e hiperfosfatemia.

Fracción excretada de sodio y urea

De los índices actualmente utilizados en clínica, la fracción excretada de sodio (FeNa) es el que tiene mayor sensibilidad y especificidad (68).

$$\text{FeNa} = \frac{\text{Na}^+ \text{U} \times \text{Cr P}}{\text{Na}^+ \text{P} \times \text{Cr U}} \times 100$$

En donde: P: plasma; U: orina; Na⁺: sodio; Cr: creatinina

En el caso de una IRA parenquimatosa el túbulo lesionado no reabsorbe sodio mientras que en el caso de IRA prerenal el túbulo renal si reabsorbe sodio (69). De manera que un FeNa por debajo del 1% se refiere a una IRA prerenal mientras que un FeNa mayor del 1% precisa una IRA intrínseca. Perazella et col, señala sin embargo “la fracción excretada de sodio y de urea, son útiles para diferenciar una IRA prerenal de una NTA solo en pacientes seleccionados con oliguria” (69). En todo caso es necesario conocer que en presencia de enfermedad renal crónica, bicarbonaturia, glucosuria, síndrome de Addison y uso de diuréticos el FeNa podría ser mayor del 1% en situaciones de IRA prerenal (68). Por otra parte en caso de NTA secundarias a mioglobina, hemoglobina, contrastes yodados el FeNa puede ser inferior a 1%. También en los casos de sepsis, insuficiencia cardíaca, NTA con diuresis conservada y en la cirrosis avanzada el FeNa puede ser inferior al 1% (52). En ocasiones valores intermedios del FeNa, entre uno y tres, aunque más sugestivos de NTA, pueden verse en enfermos que comparten criterios clínicos tanto de IRA prerenal (responden con diuresis a la hidratación) como de NTA (persisten valores elevados de productos nitrogenados pese a la reanudación de la diuresis). Según Liaño F y col “probablemente, estos

valores intermedios no representan otra cosa que la heterogeneidad nefronal ante una misma lesión, donde unas nefronas tienen un comportamiento prerenal y otras sufren ya una NTA" (68).

Como se conoce, la reabsorción de la urea se hace primariamente en el túbulo proximal y es menos influenciada por los diuréticos del asa y los tiazídicos de manera que es una alternativa al FeNa en aquellos pacientes que reciben diuréticos. Para calcular la fracción excretada de Urea (FeUrea) se remplaza el sodio por la Urea en la fórmula del FeNa y si el resultado es menor al 35% se trata de una IRA prerenal y si es mayor del 35% se trata de una NTA.

$$\text{FeUrea} = \frac{\text{UreaU} \times \text{Cr P}}{\text{UreaP} \times \text{Cr U}} \times 100$$

EXPLORACIÓN IMAGENOLÓGICA

En general, si el diagnóstico de IRA es evidente, el estudio renal por imágenes no es necesario. En cambio si se sospecha una obstrucción urinaria o una oclusión de la vena renal la Imagenología renal está claramente indicada. Para el estudio de los riñones y de las vías urinarias el ultrasonido renal es un método adecuado y no invasivo. El tamaño, el número de los riñones, la enfermedad poliquística renal y la obstrucción urinaria son fácilmente identificados por el ultrasonido renal. El estudio Doppler permite conocer si existen evidencias de alteraciones en la permeabilidad de la arteria o vena renal. Para el diagnóstico de la litiasis renal el estudio recomendado es la tomografía computarizada sin contraste de alta resolución. En los pacientes trasplantados renales el renograma isotópico permite estimar el flujo plasmático renal, el cual también puede ser estimado por el ultrasonido Doppler. Para la trombosis de la arteria o de la vena renal se recomienda actualmente la resonancia magnética sin contraste.

BIOPSIA RENAL

Este procedimiento está indicado cuando la causa de una IRA parenquimatosa no está clara y han sido descartadas una IRA prerrenal o una IRA obstructiva. También está indicada la biopsia renal cuando se sospecha una IRA parenquimatosa cuyo origen no es isquémico ni nefrotóxico y que puede responder a una terapéutica específica. Como en el caso de una nefritis tubulointersticial aguda, en la nefritis lúpica, en las vasculitis o en una glomerulonefritis rápidamente progresiva.

ENTIDAD CLÍNICA ESPECÍFICA ASOCIADA CON IRA (52)

NECROSIS TUBULAR AGUDA

La necrosis tubular aguda (NTA) es un síndrome clínico caracterizado por una disminución brusca y sostenida de la TFG la cual es desencadenada por una isquemia aguda o un evento nefrotóxico y la cual se desarrolla entre unos minutos y unos días luego de la agresión inicial. Para el diagnóstico de la NTA aun no existen exámenes de laboratorio definitivos y la biopsia renal es la más útil. Entre los antecedentes de estos pacientes se encuentran datos recientes de hipotensión, deshidratación, sepsis o exposición a nefrotóxicos. En los pacientes oligúricos con NTA en el examen microscópico de la orina se observan cilindros granulosos, gruesos, marrones.

TRATAMIENTO DE LA IRA

En la actualidad, muchos son los avances que se han hecho en el tratamiento de la IRA, aun cuando en algunos casos como en la IRA y sepsis la mortalidad sigue siendo muy elevada y lo cual es inaceptable. La IRA es el resultado de múltiples agresiones siendo las más importantes la alteración de la autoregulación renal, la nefrotoxicidad directa, la isquemia reperusión y los estados de inflamación. Además la utilización

de los sistemas de clasificación RIFLE y AKIN para la IRA han permitido precisar que pequeñas modificaciones en los niveles de la creatinina plasmática se asocian a corto y largo plazo con un incremento de la mortalidad (70). Por tanto la prevención primaria y el diagnóstico temprano de la IRA son de importancia clínica fundamental. Una vez que la disminución de la TFG es evidente, la prevención secundaria para mitigar los efectos de la lesión y el tratamiento de las consecuencias del daño son necesarios (71). Una manera útil de enfrentar el problema de la IRA es el de manejar adecuadamente los factores de riesgo que son asociados con esta patología renal.

PREVENCIÓN PRIMARIA

CONDICIONES DE VOLUMEN Y HEMODINAMICAS

El mantenimiento de un adecuado gasto cardíaco y niveles normales de la presión arterial son elementos vitales para prevenir la IRA. Unas condiciones hemodinámicas estables permiten y aseguran una perfusión renal normal y evita o anula futuras agresiones. De esta manera se mantiene el mecanismo de autoregulación renal, el cual es responsable de mantener un flujo sanguíneo constante y, si se altera el mismo la posibilidad de desarrollar una IRA durante episodios de hipotensión aumenta. En la fase de inicio, de mantenimiento y extensión de la IRA el manejo de los líquidos y de las drogas vasoactivas es de mucha importancia, por ejemplo durante una cirugía mayor en el periodo perioperatorio la expansión de volumen puede disminuir los riesgos de una IRA. Sin embargo una vez instalada la IRA la administración de líquidos debe ser muy cuidadosa a fin de evitar la sobrecarga de volumen y sus consecuencias, es decir alteraciones de la función cardíaca y edema pulmonar (72).

Se recomienda la administración inicial de líquidos con cristaloides a la dosis de 30 ml/kg y se adicionará albumina si los requerimientos de cristaloides van en aumento para mantener una adecuada presión arterial media (PAM) (73). El vasoactivo de primera línea sería la norepinefrina y la vasopresina para mantener una PAM por encima de 65 mm de Hg. Si existe disfunción miocárdica o signos de hipoperfusión se debe utilizar la dobutamina. Si la administración de líquidos se retarda o si es muy agresiva se han reportado resultados renales adversos e incremento de la mortalidad. Por tanto la expansión de volumen debe ser detenida si no existe respuesta a la administración de líquidos en este tipo de pacientes. Se ha señalado que luego de la resucitación inicial se debe adoptar una conducta conservadora en cuanto a la administración de líquidos con mejores resultados para la función renal en pacientes con daño pulmonar agudo (74).

NEFROPROTECCIÓN ANTE EL USO DE MEDIOS DE CONTRASTE

La nefroprotección debería hacerse en todos aquellos individuos que vayan a recibir medios de contraste yodados y cuya TFG estimada sea normal. Algunos grupos sugieren que la TFG estimada límite es la de 60 ml/minuto/1.73 m² SC, es decir que todo individuo que tenga una TFG inferior a la señalada debe recibir nefroprotección ante el uso de medios de contraste. En la nefroprotección la hidratación juega un papel singular y se debe hacer con solución salina isotónica al 0.9% en la mañana de la intervención y si se trata de una emergencia la hidratación se puede llevar a cabo con soluciones al 0.45% (75). El uso de bicarbonato es de mucha utilidad antes y después del procedimiento (76). Se considera que el bicarbonato es capaz de eliminar las especies reactivas de oxígeno, aumenta el pH en el túbulo proximal y en la medula renal al asociarse con el bicarbonato administrado reduce la generación de superóxido. Los medios de contraste se clasifican de acuerdo a su osmolalidad en: de alta osmolalidad (2000 mOsm/Kg), de baja osmolalidad (600 a 800 mOsm/kg) y los de iso-osmolalidad medios de contraste (290 mOsm/kg) y los riesgos

de nefrotoxicidad aumentan a medida que aumenta la osmolalidad de estos productos. Por tanto en pacientes con factores de riesgo para la IRA se utilizarán los de baja osmolalidad o los iso-osmolares. La cantidad de medio de contraste que se administra debe ser lo más baja posible. Se ha demostrado que tomando en consideración la cantidad de contraste administrado (MC) y el clearance de la creatinina endógena (ClCrE) esta relación no debe ser superior a 3.7 ya que se ha demostrado que esta relación de 3.7 es un predictor independiente de la IRA inducida por medios de contraste.

PREVENCIÓN DE LA IRA DEBIDA A DROGAS Y NEFROTOXINAS

Es necesario conocer los mecanismos responsables de la lesión renal, los factores de riesgo presentes en el paciente y los factores de riesgo de los propios medicamentos. Los factores de riesgo en los pacientes en general son: pacientes de la tercera edad, diabéticos, deshidratados, insuficiencia cardíaca, sepsis y ERC preexistente. Es necesario analizar los medicamentos que se utilizan en los pacientes con riesgo elevado de IRA por drogas y dosificarlos en sangre si es posible. Se debe estimar correctamente la TFG y ajustar los medicamentos según los resultados y además controlar estrechamente la función renal durante el tratamiento. Si se pueden utilizar drogas alternativas sería muy prudente para prevenir la IRA.

Medicamentos como la anfotericina, los IECAS, los ARAII, los AINES, los aminoglicosidos pueden originar disfunción renal sobre todo en pacientes de alto riesgo para la IRA. Las dosis acumulativas de anfotericina pueden originar una IRA y en la actualidad se recomiendan otros antimicóticos como el itraconazol, el voriconazol, la caspofungina o el fluconazol.

Los IECAS y los ARAII producen vasodilatación de la arteriola eferente y por tanto disminuyen la presión intraglomerular y en pacientes con disfunción renal pueden disminuir la TFG. Se recomienda que cuando la creatinina aumenta en un 30% en pacientes recibiendo estos hipotensores se deben suspender si se trata de pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales, riñón único con estenosis de la arteria renal, vasculitis de los pequeños vasos intrarenales, y depleción de volumen generalizada.

Los AINES inhiben la ciclooxigenasas, la cual bloquea la vasodilatación inducida por las prostaglandinas de la arteriola aferente y potencialmente se disminuye la TFG y el flujo sanguíneo renal, por estos motivos no se deben utilizar en pacientes con ERC y depleción de volumen intravascular. Se deben prescribir con reservas en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En pacientes gravemente enfermos con disminución del volumen circulante efectivo pueden comprometer el flujo sanguíneo renal y exacerbar el daño isquémico.

Los aminoglicosidos producen una necrosis tubular aguda originando una IRA a diuresis conservada con pérdida de la capacidad para concentrar la orina y pérdida de magnesio. En pacientes con disminución de la TFG y si su uso es necesario siempre se debe ajustar la dosis a la TFG. Se recomienda una dosis diaria ya que la nefrotoxicidad se relaciona con los niveles plasmáticos del antibiótico.

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

La precipitación de ácido úrico y fosfato de calcio en los túbulos origina el síndrome de lisis tumoral (SLT). Los pacientes con mayor riesgo del SLT son aquellos portadores de cánceres hematológicos de un grado muy elevado de malignidad, niveles de lactato deshidrogenasa sobre 1500 UI, y extensión a la médula ósea, ERC, y gran sensibilidad a los agentes quimioterápicos. Se debe utilizar el alopurinol (inhibidor de la xantina

oxidasa) e hidratación suficiente con suero salino fisiológico para mantener una buena diuresis y eliminación del ácido úrico y fosfatos. Si la diuresis disminuye a pesar del correcto aporte de líquidos se debe utilizar un diurético de asa y la terapia de suplencia renal será necesaria (77). La alcalinización urinaria no se recomienda ya que puede provocar precipitación de fosfato de calcio y agravar el SLT. Una buena hidratación y el uso de la Rasburicasa (Urato oxidasa recombinante) que disminuye efectivamente los niveles de ácido urico pueden prevenir la nefropatía por precipitación de ácido úrico (78).

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Al constatar la disminución de la TFG se hace necesario mitigar los efectos del daño y tratar las consecuencias de la lesión. Por tanto es prudente evitar lesiones futuras, facilitar la reparación del daño y su recuperación y prevenir las complicaciones de la IRA. La oportunidad de la intervención para aplicar la prevención secundaria es vital para lograr hacerla útil. Se presentan situaciones específicas para comprender la necesidad de la prevención secundaria tomando en consideración que varias propuestas para ejecutar la misma han sido hechas y desde este enfoque se pueden apreciar mejor.

RABDOMIOLISIS DE ORIGEN O NO TRAUMÁTICO.

Para prevenir, luego de un síndrome por aplastamiento la nefropatía inducida por la mioglobina se debe -como primera medida- la administración intravenosa de una solución salina isotónica con la finalidad de prevenir la precipitación del pigmento en la luz tubular. Se recomienda para prevenir la precipitación tubular de la mioglobina y el ácido úrico, y para mantener un pH urinario por arriba de 6.5, administrar cada 3 litros de solución salina bicarbonato de sodio, en nuestro medio al 5% 100 ml. La diuresis horaria debe ser de unos 300 ml

lo que significa administrar unos 12 litros de suero por día, de los cuales unos 4 litros se acumulan en los músculos dañados. Esta conducta, se continuara hasta que desaparezca la mioglobinuria generalmente al cabo del tercer día. El manitol se puede utilizar ya que es diurético, antioxidante y vasodilatador. Su uso se vigilara estrechamente y está contraindicado en caso de oliguria, hipervolemia, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. El manitol evita la precipitación de cilindros, expande el volumen extracelular, disminuye la presión intracompartamental, el edema muscular y alivia el dolor (79). No se debe administrar más de 1 a 2 gr/Kg/día (80). Una vez producido el daño muscular se origina una gran actividad de los canales de los iones, seguido del ingreso del calcio al interior de la célula luego de la reperfusión. Se puede producir una hipocalcemia asintomática que en ocasiones origina arritmias cardiacas.

Es prudente evitar el bicarbonato de sodio el cual puede disminuir el calcio ionizado, originando tetania, toxicidad cardiaca y aumentando el daño muscular. La hipercalcemia se puede presentar en la fase de recuperación de la IRA por tanto es lógico tratar la hipocalcemia solo si es sintomática.

En la rabdomiolisis no traumática, para prevenir la IRA se debe llevar a cabo una aceptable expansión de volumen con la finalidad de mantener una presión de perfusión renal adecuada y diluir la mioglobina y otras toxinas (81). No existe evidencia clínica de que el bicarbonato y el manitol sean más efectivos que las soluciones salinas isotónicas. La expansión de volumen se debe mantener vigilando la función renal y los niveles de ácido úrico y la creatinina quinasa.

HIPERGLICEMIA

Los estudios sobre el control estricto de la glicemia con la finalidad de disminuir la incidencia y la mortalidad por la IRA no son concluyentes.

En estudios se ha observado que cuando hay un estricto control de la glicemia logrando niveles entre 81 y 108 mg por dl se incrementa el riesgo de muerte si se compara cuando los niveles son menores a 180 mg por dl (82). Un muy estricto control de la glicemia puede provocar hipoglicemias severas. Por tanto lo recomendable es mantener niveles de glicemia entre 110 y 149 mg por dl siguiendo las recomendaciones de las guías KDIGO para la IRA (72).

USO DE MEDICAMENTOS EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA IRA

En consideración a las múltiples etiologías de la IRA se han seguido diferentes aproximaciones para prevenir o alterar la evolución de la IRA. De esta manera se ha investigado: la inhibición de los mediadores de la inflamación, se ha tratado de mejorar la perfusión renal mediante el bloqueo de los mecanismo vasoconstrictores e intensificando los mecanismos vasodilatadores, se ha disminuido la infiltración leucocitaria, se ha inhibido la cascada de la coagulación y se han administrado factores de crecimiento para acelerar la recuperación renal (83). Muchas de estas investigaciones han tenido buenos resultados en animales de experimentación pero no así en los humanos y solo algunas han mostrado algún beneficio en ciertos pacientes.

N-ACETILCISTEINA

La N-acetilcisteina es un análogo del glutatión, tripeptido con capacidad para pasar a través de las membranas celulares. Entre sus propiedades está la de disminuir la vasoconstricción y la producción de radicales libres de oxígeno luego de la administración de medios de contraste. Ha sido demostrado una excesiva producción de radicales libres de oxígeno por el riñón, siendo responsables en parte de las lesiones celulares en la nefropatía isquémica y la nefrotoxica. Por este motivo se

ha utilizado para prevenir la IRA en el caso de nefropatía inducida por medios de contraste y en la cirugía cardíaca. Se administra a la dosis de 1200 mg por dos dosis, por vía oral el día previo al examen y en el día del examen en aquellos pacientes con riesgo de presentar IRA por medios de contraste. No debe remplazar jamás a la administración de solución salina isotónica por vía endovenosa.

DIURÉTICOS DE ASA Y NATRIURÉTICOS

Los diuréticos de asa, son frecuentemente utilizados en los pacientes portadores de una IRA ya que las IRA no oliguricas se asocian a mejores resultados que las oliguricas. Sin embargo los diuréticos no han demostrado que previenen la IRA y tampoco mejoran sus resultados una vez que la IRA se ha instalado (84). Los diuréticos se deben evitar cuando la IRA es prerenal. El nesiritide que es un péptido natriuretico recombinante humano tipo B, utilizado como profiláctico para evitar la IRA en pacientes sometidos a cirugía mayor cardiaca ha mostrado que la prevalencia de IRA es más baja en este tipo de pacientes (85).

AGENTES VASOACTIVOS

La mortalidad ni los resultados de la IRA son modificados por la dosis renal de la dopamina, de 0.3 a 3 $\mu\text{g/kg}$ por minuto, actúa como un vasodilatador y aumenta el volumen urinario (86).

El fenoldopam que es un agonista de los receptores tipo 1 de la dopamina, el cual tiene los mismos efectos hemodinámicos renales que la dopamina, sin estimulación α o β adrenérgicos y puede tener efectos antiinflamatorios, pero su uso clínico requiera de mayores investigaciones (87).

ESTATINAS

En la patogenia de la IRA inducida por medios de contraste se conoce que existen múltiples mecanismos que pueden explicar esta patología. Las estatinas producen baja actividad de los receptores de la angiotensina, disminuye la síntesis de las endotelinas, disminuye la inflamación, mejora la función endotelial al inhibir el factor nuclear (NF) kB, disminuye la expresión de las moléculas de adhesión endoteliales, aumenta la bioactividad del óxido nítrico (ON), atenúa la producción de las especies reactivas de oxígeno y protegen contra las lesiones mediadas por el complemento. De manera tal que si se toman en consideración todas estas propiedades las estatinas pueden proteger contra la IRA inducida por medios de contraste. Los estudios en ese sentido son contradictorios, unos (88) avalan el papel protector de las estatinas y otros no han encontrado beneficios de las mismas (89).

Las estatinas disminuyen el riesgo de IRA luego de la cirugía electiva y en un estudio retrospectivo que analizó un buen número de pacientes 213.247, el 32% recibieron estatinas previa a la cirugía y solo el 1.9% de estos pacientes hizo una IRA (90). Estos resultados tienen que ser validados antes que se recomiende el uso clínico de las estatinas para prevenir la IRA perioperatoria (71).

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO (BCCA)

Los BCCA tienen efecto natriuretico y eliminan la vasoconstricción de la arteriola aferente debida a diferentes estímulos (91). Ha sido utilizados para prevenir la función retardada del injerto renal y el rechazo agudo luego del trasplante renal ya que modulan el sistema inmune lo cual puede disminuir los episodios de rechazo agudo (92). En la actualidad no hay una evidencia firme para utilizar los BCCA de rutina para disminuir la incidencia de NTA después del trasplante renal (90).

Los BCCa podrían estar indicados en aquellos donantes con criterios extendidos, es decir donantes de más de 60 años, niveles de creatinina previos a la donación superiores a 1.5 mg por dl, enfermedad cerebrovascular como causa de fallecimiento o tiempos de isquemia prolongados (82).

ANTAGONISTAS DE LA ADENOSINA

La teofilina es un antagonista no selectivo de los receptores de la adenosina y previene la vasoconstricción de la arteriola aferente mediada por la adenosina. La adenosina forma parte del feedback tubuloglomerular y es liberada cuando se incrementa la concentración de cloro a nivel de la luz del túbulo distal. La teofilina y la aminofilina pueden proteger contra la IRA inducida por medios de contraste (93). Se ha observado en estudios clínicos que en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada al administrar los antagonistas de la adenosina A1 más furosemida, se incrementaba la diuresis y se prevenía la disminución de la TFG (94).

NUEVOS AGENTES Y TÉCNICAS

En animales de experimentación la IRA inducida por isquemia reperusión fue prevenida mediante la administración de células madres mesenquimales multipotentes (CMMM). Un ensayo clínico en Fase I ha evaluado la posibilidad y la seguridad de administrar CMMM mediante una infusión en la aorta suprarrenal en pacientes bajo cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (95). No se observaron eventos adversos en relación a la infusión de CMMM y las tasas de estancia hospitalaria y las readmisiones disminuyeron en un 40% cuando se comparaba con casos controles históricos. La función renal no se modificó de sus valores basales, no fue necesario tratamiento de suplencia renal mientras que en los casos control un 20% desarrollo una IRA. La evolución de la función renal a los 16 meses fue estable en los pacientes con ERC subyacente

mientras que en los casos control hubo un deterioro progresivo de la función renal (95). No se conoce la evolución a largo plazo de este grupo de pacientes.

En animals de experimentación y en humanos el uso de la eritropoyetina para prevenir la IRA ha dado resultados satsisfactorios tomando en consideración sus propiedades de limitar la apoptosis, promover la neovascularización, como antiinflamatorio y como regenerador de tejidos (96).

TRATAMIENTO DE LA IRA

En la Tabla 7.10, se resumen las premisas fundamentales en cuanto a las medidas generales en el tratmiento de la IRA.

Tabla 7.10 Medidas generales en el tratamiento de la IRA

Diagnóstico temprano
Reducir el deterioro de la función renal
Prevenir y tratamiento de las complicaciones
Aporte nutricional
Estabilidad hemodinámica y de volumen corporal
Evitar nefrotóxicos Antibióticos, medios de contraste, inmunosupresores, AINES, IECAS, ARA II

MEDIDAS GENERALES

Las condiciones clínicas del paciente y su diagnóstico deben hacerse en forma oportuna, es decir a tiempo, aún con cambios mínimos en los niveles plasmáticos de la creatinina a fin de instalar la terapéutica apropiada para mitigar la perdida de la función renal. Para el diagnóstico temprano hay biomarcadores modernos señalados anteriormente y que no están disponibles por ahora en nuestro país. En ese sentido el marcador

para la IRA que se utiliza regularmente en nuestros pacientes es la creatinina que bien se sabe que su incremento no refleja una IRA ya importante. Se debe estar atento a las posibles complicaciones letales de la IRA por ejemplo la acidosis y la hiperkalemia. Es muy importante mantener la estabilidad hemodinámica y el estado de la volemia de los pacientes. El uso de cualquier nefrotóxico está formalmente contraindicado: medios de contraste, AINES, IECAS, ARAII, inmunosupresores, aminoglicosidos, anfotericina B, aciclovir, pentamidina deben ser evitadas y en todo caso ajustar sus dosis a la TFG estimada. El gadolinio no se debe utilizar por el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica. El aporte nutricional es fundamental, son pacientes en hipercatabolia por tanto debe recibir suficientes calorías en el orden de 30 kcl/kg de peso o mas dependiendo del índice de masa corporal (IMC) o si el paciente pierde peso. Se administraran de 0.6 a 0.8 gramos de proteínas de alto valor biológico (AVB). Dieta hiposódica 2 gramos /día. Restricción de fósforo, purinas y potasio. Los líquidos orales tomarán en consideración la diuresis, pérdidas insensibles, pérdidas extrarrenales es decir el balance total de líquidos por día. Si existe proteinuria preparados proteicos o clara de huevos cocidos. Disminuir carbohidratos refinados si es un paciente diabético.

MANEJO DE LOS LÍQUIDOS Y LOS ELECTROLITOS

Se sabe que la administración vigorosa de líquidos y el control estricto de la infección pueden disminuir la incidencia de la IRA. Una vez instalada la misma la administración de líquidos debe ser muy cuidadosa. El control de la volemia normal es uno de las variables más difíciles a manejar, en todo caso el objetivo previamente definido es el de una precarga estable, un volumen sistólico adecuado y una frecuencia cardíaca normal más que una presión arterial media (PAM) determinada o fija.

La expansión de volumen en este tipo de pacientes se asocia a un aumento de peso que puede ser del 10%, del 15% o más llegando a doblar el contenido de agua corporal total en un breve tiempo. Por tanto una conducta conservadora en cuanto a la administración de líquidos es prudente ya que un aumento excesivo de peso o un balance positivo de los líquidos se asocian con un incremento de la mortalidad y no es útil para la recuperación de la función renal (97, 98). Se ha demostrado un efecto protector sobre la mortalidad con el uso de la furosemida el cual desaparece cuando el balance de los líquidos fue controlado (98).

Además, se ha constatado que en el caso de una sobrecarga de volumen la distribución de la creatinina se modifica y los niveles plasmáticos de la misma son subestimados lo cual por ejemplo altera la dosificación correcta de los medicamentos y la suspensión de los agentes nefrotóxicos (71).

MEDICAMENTOS QUE ESTIMULAN LA RECUPERACIÓN DE LA IRA

En la Tabla 7.11 se señalan algunos medicamentos que han sido utilizados en el caso de la IRA y los cuales actúan favoreciendo la recuperación de la función renal lo cual no está claramente y definitivamente aceptado por todos.

Tabla 7.11 Medicamentos que favorecen la recuperación de la función renal en la IRA

Diuréticos de asa
Natriuréticos
Agentes vasoactivos
Células multipotentes
Eritropoyetina
Fosfatasa alcalina
Enzima hemoxygenasa-1

DIURÉTICOS DE ASA

Los diuréticos de asa son corrientemente prescritos en la IRA establecida, sin embargo su utilidad para disminuir la mortalidad, para reducir el uso de terapia de suplencia renal no ha sido demostrada (99). Por otra parte cuando se asocian a aminoglicosidos existe un riesgo aumentado de ototoxicidad (100). Su uso debe ser en el caso de sobrecarga de volumen.

NATRIURÉTICOS

El péptido natriurético atrial (PNA) ha sido estudiado para tratar la IRA (101). El PNA reduce la necesidad de diálisis pero no la mortalidad y es útil en los pacientes oliguricos (102). Las guías KDIGO para la IRA no avalan hasta ahora el uso del nesiritide, que es un péptido natriuretico atrial tipo B, para el tratamiento de la IRA (103).

AGENTES VASOACTIVOS

Para la perfusión normal de los diferentes órganos, los vasopresores son perjudiciales. La dopamina una vez establecida la IRA no se recomienda. La norepinefrina puede ser útil en estos pacientes si se logra mantener la PAM por encima de 70 mm de Hg (104) y en el síndrome hepatorenal. En un estudio el fenoldopam disminuyo la necesidad de diálisis y la mortalidad hospitalaria (87). Por sus propiedades hipotensoras puede resultar más peligroso que beneficioso para los pacientes en IRA y de acuerdo a las KDIGO no debe utilizarse en la IRA establecida (105).

CÉLULAS MULTIPOTENTES

El uso de células multipotentes para la IRA establecida han sido utilizadas, estas células son antiinflamatorias y tienen propiedades

inmunomoduladoras y en modelos animales de isquemia miocárdica, sepsis e IRA han sido beneficiosas (106). Está en proceso un estudio clínico en fase I de la posibilidad y seguridad de utilizar estas células en pacientes con riesgo elevado de IRA (95).

ERITROPOYETINA

En estudios la eritropoyetina ha sido útil para la recuperación renal luego de la IRA (107) lo cual no ha sido encontrado en otro estudio retrospectivo (108).

FOSFATASA ALCALINA

En la sepsis severa y en el shock séptico la infusión de fosfatasa alcalina mejora la función renal quizás debido a la reducción de la producción de los metabolitos del óxido nítrico (NO) y a la disminución de la enzinauria (109).

HEMOOXIGENASA-1

La enzima hemo-oxigenasa es la principal enzima implicada en el catabolismo del grupo hemo y da lugar a tres productos fundamentales: biliverdina, el hierro libre y el monóxido de carbono. Tiene una forma inducible la hemo-oxigenasa-1, HO-1 (110). La HO-1 Inhibe la apoptosis y es antiinflamatoria y la inducción tiene un efecto protector en varias formas de lesiones incluidas la IRA (111).

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA IRA

En la Tabla 7.12, se hace referencia a las complicaciones de la IRA.

Tabla 7.12 Complicaciones de la IRA

Sobrecarga de volumen

Alteraciones del potasio
Alteraciones del sodio
Alteraciones del calcio, fosforo y magnesio
Alteraciones del equilibrio acido básico

SOBRECARGA DE VOLUMEN

Cuando existe sobrecarga de volumen en un paciente en IRA se deben minimizar todos los ingresos de líquidos y se debe iniciar un tratamiento médico antes de los procedimientos de suplencia renal. Si la sobrecarga de volumen es sintomática y el volumen urinario escaso se puede utilizar los diuréticos de asa en forma de bolos e inclusive mediante infusión que es menos ototoxica. Se debe acompañar con medidas para optimizar la perfusión renal.

Además de los diuréticos se pueden utilizar nuevas drogas como los acuaréticos que son anatgonistas de los receptores V2 y que inducen una diuresis hipotónica sin modificar la excreción de los electrolitos (112). La morfina y los nitritos se pueden utilizar en situaciones precisas. Como por ejemplo en caso de edema pulmonar. Si las medidas médicas no mejoran las condiciones clínicas del paciente se hace necesaria la diálisis.

ALTERACIONES DEL POTASIO

La hiperkalemia es una de las complicaciones más letales de la IRA. La hiperkalemia altera la conducción cardiaca y provoca bradicardia o asistolia. Los cambios electrocardiográficos en un paciente con IRA obligan a la administración urgente vía endovenosa de 10 cc gluconato de calcio al 10%, en 10 minutos. La administración oral o parenteral de potasio debe ser suspendida así como los medicamentos que intervengan en el manejo del potasio como los antagonistas β -adrenérgicos, los diuréticos ahorradores de potasio, los IECAS, los ARAII y cualquiera otro medicamento que inhiba la excreción renal de potasio.

Se debe aumentar el ingreso de potasio al interior de las células mediante una solución glucosada más insulina vía endovenosa, su acción comienza en unos 20 a 30 minutos y tiene una duración de 2 a 6 horas. El bicarbonato de sodio también promueve el ingreso del potasio dentro de las células sobre todo en pacientes con acidosis metabólica. El uso del bicarbonato de sodio debe estar en relación con la volemia del paciente.

El uso de agonistas β -adrenergico en aerosol también es de utilidad en casos de hiperkalemia.

La excreción de potasio debe ser aumentada y tomando en consideración las condiciones clínicas del paciente, se utilizan soluciones salinas, diuréticos del asa y resinas de intercambio catiónico como el sulfonato de poliestireno sódico (Kayexalate) o resinas calcicas. Se administran por vía oral o en enema a retener. No se administran luego de cirugía abdominal hasta la completa función intestinal. Si la hiperkalemia no responde con estas medidas conservadoras se hace necesario los procedimientos de suplencia renal siendo la hemodiálisis el tratamiento de elección. Los pacientes y sus niveles de potasio deben ser estrechamente vigilados para prevenir y tratar cualquier hiperkalemia de rebote debida a la patología subyacente del paciente.

ALTERACIONES DEL SODIO

Cuando la IRA se encuentra asociada a insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática o al uso de diuréticos la hiponatremia es lo común y en estos casos la restricción de líquidos por debajo de las pérdidas es lo fundamental. En caso de sobrecarga de volumen y edema se restringirá el ingreso de sodio. Si existe una IRA prerenal debida a depleción de volumen, se debe administrar soluciones salinas isotónicas que ayudan a resolver ambos problemas.

La hipernatremia favorece la aparición de IRA en pacientes gravemente enfermos. El tratamiento de la enfermedad de base es necesario y se debe estimar el déficit de líquidos. Se administrará los líquidos necesarios en forma de soluciones glucosadas para corregir la concentración de sodio a una tasa estimada de 8 a 10 mmol/l/día (71). En ocasiones para una exitosa corrección de las alteraciones del sodio en la IRA será necesario la hemodiálisis y en particular la terapia continua de suplencia renal (TCSR).

ALTERACIONES DEL CALCIO, FOSFORO Y MAGNESIO

En la IRA se observan hipocalcemia e hiperfosfatemia. Cuando el fosforo aumenta en sangre disminuye el calcio y origina hipocalcemia. La hipocalcemia en estos casos es de leve a moderada con niveles entre 7 a 8 mg por dl. La hipocalcemia puede ser debida a la resistencia esquelética a la acción de la parathormona y a la baja producción del metabolito activo de la vitamina D, el calcitriol, por los riñones lesionados. La pancreatitis y la rabdomiolisis originan hipocalcemia. La administración de bicarbonato para corregir la acidosis puede agravar la hipocalcemia. El fosforo aumenta durante la IRA por la incapacidad del riñón para excretar fosforo o por su liberación en la rabdomiolisis y en linfomas linfoblasticos.

Cuando el producto fosfocalcico se eleve se pueden originar calcificaciones y producir arritmias cardiacas. En el tratamiento de linfomas linfoblasticos se utilizan medicamentos que contienen fosforo, se puede causar hiperfosfatemia que puede tener su origen en la misma enfermedad de base (113). En estos casos son útiles los quelantes cálcicos del fosforo (114). Para corregir la hipocalcemia sintomática o la inestabilidad hemodinámica se utilizara el gluconato de calcio al 10% intravenoso (IV). La hipercalcemia es rara en la IRA, sin embargo se puede observar en su fase de recuperación por la acción del calcitriol o en la fase de recuperación de una rabdomiolisis a partir del calcio muscular. Puede existir en la IRA una leve hiper magnesemia sin consecuencias clínicas.

ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO ACIDO-BÁSICO

La acidosis metabólica es la principal alteración del equilibrio ácido básico durante la IRA. Se debe a la incapacidad para regenerar bicarbonato y a la incapacidad para excretar los iones amonio. También contribuyen con la acidosis la incapacidad para excretar aniones no medidos como los sulfatos, uratos, hidroxipropionatos, furanpropionatos y oxalatos. La hipoalbuminemia puede mitigar el proceso de acidificación y la acidosis láctica la puede exacerbar. El anion gap es normal en aproximadamente el 50% de los pacientes a pesar de la acumulación de aniones no medidos. El manejo de las alteraciones del equilibrio ácido básico en la IRA debe tomar en consideración la patología de base. Su tratamiento se basa en la administración de biocarbonato de sodio tomando siempre en consideración las condiciones clínicas del paciente, por ejemplo la sobrecarga de volumen y en general se prefiere la terapia de suplencia renal.

TRATAMIENTO DE SUPLENCIA RENAL (TSR) (10)

INDICACIONES PARA EL INICIO DE LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN

Existen situaciones en que la depuración extracorpórea está claramente indicada: para el manejo de los líquidos (oliguria/anuria, necesidad de aporte elevado -nutrición- u otras situaciones de sobrecarga hidrosalina o edema de pulmón); la corrección de problemas electrolíticos y de pH (hiperpotasemia: $K^+ > 6,5$ mEq/L; alteraciones del sodio; acidosis metabólica severa: $pH < 7,2$); y/o el tratamiento de alteraciones clínicas secundarias a la uremia (miopatía, encefalopatía o pericarditis). Un inicio precoz de la depuración extracorpórea pudiera tener un efecto positivo sobre la evolución de la IRA, no solo como mantenimiento del paciente sino como tratamiento que puede acortar su duración y mejorar el

pronóstico del paciente. En la Tabla 7.13 se señalan las variantes técnicas del tratamiento de suplencia renal

Tabla 7.13 Variantes Técnicas del TSR

Diálisis Peritoneal (DP)
Hemodiálisis Intermitente (HDI)
Técnicas de Depuración Continuas (TDC)
Hemofiltración arteriovenosa continua (HFAVC)
Hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC)
Hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC)
Diálisis de baja eficiencia y sostenida (SLED: sustained low efficiency dialysis)
Diálisis diaria ampliada (EDD: extended daily dialysis)
Diálisis lenta continua (SCD: slow continuous dialysis)

MÉTODOS DE SUPLENCIA RENAL PARA EL PACIENTE CON IRA

En nuestro medio es la hemodiálisis intermitente es el método de elección para los pacientes con IRA que requieran diálisis. La diálisis beneficia a los pacientes cuando está claramente indicada y ejecutada por personal suficientemente entrenado en los métodos de suplencia renal (115). En la actualidad los métodos intermitentes o continuos se pueden aplicar a los pacientes sin que se precise si un método es superior a otro y en estudios se ha demostrado que los métodos continuos logran mejores parámetros hemodinámicos como la presión arterial media (PAM) (115).

Ahora mismo se llevan a cabo estudios para determinar esta situación y la conducta se sigue, tomando en consideración las características clínicas de cada paciente y la necesidad de extraer solutos y líquidos de cada paciente. En el caso de pacientes hemodinámicamente inestables y en shock cardiogenico se prefieren las modalidades denominadas de baja eficiencia es decir diálisis sostenida de baja eficiencia la cual procura retirar lentamente los líquidos del paciente sobre largos periodos de tiempo lo cual mejora la estabilidad hemodinámica y

la eliminación de solutos (116). La diálisis sostenida de baja eficiencia es una variante de la hemodiálisis intermitente (117). Para los pacientes con un síndrome de disfunción multiorganico también se prefieren los métodos de suplencia renal continuos (118). Esta misma conducta se debe aplicar en aquellos pacientes con riesgo de síndrome de desequilibrio de diálisis. Ser siempre prudentes en el manejo de los líquidos en pacientes con edema cerebral, elevación de la presión intracraneal y en pacientes con síndrome compartamental abdominal que pueden asociarse al desequilibrio en diálisis (116).

NUTRICIÓN

Los pacientes en IRA en general tienen un ingreso deficitario en nutrientes y un estado hipercatabolico, por tanto ellos tienen un riesgo aumentado de malnutrición proteica. Una buena nutrición para un paciente en IRA tiene como objetivos asegurar una adecuada nutrición, evitar la desnutrición proteica-calorica con sus complicaciones metabolicas, promover una buena cicatrización y reparación de los tejidos lesionados, garantizar la función del sistema inmunológico y disminuir la mortalidad. Los pacientes serán controlados para vigilar su estado nutricional y prever los resultados (119).

Los pacientes en IRA se les administrara de 0.8 a 1 gramo de proteínas por pot kilo y por día si no existe hipercatabolismo y de 20 a 30 kcal/kg/día. En pacientes en hemodiálisis de 1 a 1.5 gramos de proteínas por kilo y por día y en terapias continuas de suplencia renal hasta 1.7 gramos de proteínas por kilo y por día. En la fase de recuperación de la IRA (poliúrica) se recomiendan 30 a 35 kcal/kg/día, con un 40 a 60 % de hidratos de carbono, 20 a 30 % de lípidos y proteínas 1,5 gramos/kg/día, recordando que existe hipercatabolismo proéitoco (120).

Se calculará el balance nitrogenado diario según la siguiente formula:

Balance nitrogenado= (Proteínas administradas/6.25) menos (nitrógeno ureico urinario+4).

Las proteínas administradas y el nitrógeno ureico urinario se expresan en gramos. Estos resultados indicaran si el ingreso de proteínas es adecuado o no según sea positivo o negativo.

Siempre se utilizara la ruta enteral y la parenteral cuando el tracto gastrointestinal no este funcionalmente capacitado para sus fines o cuando la ruta enteral no sea suficiente para garantizar una adecuada nutrición al paciente. Los suplementos parenterales de aminoácidos en ocasiones son necesarios sobre todo en pacientes que requieren métodos de suplencia renal (121). Recordar que la IRA por si misma y otros factores presentes en los pacientes críticamente enfermos tales como los medicamentos, la hiperglicemia y las alteraciones electroliticas pueden alterar la motilidad intestinal.

En conclusion en cuanto al tratamiento de la IRA y en particular la asociada a la sepsis requiere un enfoque integral que tome en consideración la respuesta inmune sistémica y los factores específicos locales de los riñones. Se requiere la intervención rápida e indicar medidas generales como antibióticos, administración de líquidos, vasoactivos. Se debe complementar estas medidas generales con terapéuticas que atenúen la respuesta proinflamatoria que se produce en estos pacientes y además se debe activar la respuesta inmune inhibitoria. Por otra parte se debe intervenir para aumentar la sobrevivencia celular y aumentar la recuperación celular lo cual puede conducir a mejores resultados en el manejo de la IRA (122).

Referencias

1. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 3365-3370.
2. Lombardi R, Yu L, Younes-Ibrahim M, Schor N, Burdmann EA. Epidemiology of acute kidney injury in Latin-America. *Semin Nephrol*. 2008; 28:320-329.
3. Kaul A, Sharma RK, Tripathi R, Suresh KJ, Bhatt S, Prasad N. Spectrum of community-acquired acute kidney injury in India: A retrospective study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012; 23:619-628.
4. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 1143-1150.
5. Uchino S, KellumJA, BellomoR, DoigGS, MorimatsuH, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005; 294:813-818.
6. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:1022-1030.
7. Jefferson JA. Thurman JM, Schrier RW. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 802-817.

8. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1996; 50: 811-818.
9. Srisawat N, Kellum JA. Acute kidney injury: Definition, epidemiology, and outcome. *Curr Opin Crit Care.* 2011; 17: 548-555.
10. Gainza de los Rios, F G. Insuficiencia Renal Aguda. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día*. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-insuficiencia-renal-aguda-25>. *Nefrología al día* 2012; 7:0 doi:10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2803
11. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11(2):R31.
12. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group. Definition and classification of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012; (suppl2):19-36.
13. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1292-1298.
14. Pannu N, Tonelli M. Epidemiology and prognostic impact of acute kidney injury. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5 th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA; 2015: 836-841.

15. Cerdá J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:881-886.
16. Hsu CY¹, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int*. 2007; 72:208-212.
17. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:930-936
18. Coca SG. Acute kidney injury in elderly persons. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56:122-131
19. Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 74:101-107.
20. Huang TM, Wu VC, Young GH, Lin YF, Shiao CC, Wu PC, et al. Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22:156-163.
21. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Pannu N, Manns BJ, Klarenbach SW et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: A cohort study. *Lancet*. 2010; 376:2096-2103.
22. Hsu CY, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Go AS. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 891-898.

23. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:223-228.
24. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012; 81: 442-448.
25. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: A prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59:523-530
26. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med*. 1996; 24:192-198.
27. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest*. 2004; 114:5-14.
28. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2011; 7:189-200.
29. Aksu U, Demirci C, Ince C. The pathogenesis of acute kidney injury and the toxic triangle of oxygen, reactive oxygen species and nitric oxide. *Contrib Nephrol*. 2011; 174:119-128.
30. Schley G, Klanke B, Schödel J, Forstreuter F, Shukla D, Kurts A, et al. Hypoxia-inducible transcription factors stabilization in the thick ascending limb protects against ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22:2004-2015.

31. Havasi A, Borkan SC. Apoptosis and acute kidney injury. *Kidney Int.* 2011; 80: 29-40.
32. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011; 121:4210-4221.
33. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012; 81:942-948.
34. Klahr S, Harris K, Purkerson ML. Effects of obstruction on renal functions. *Pediatr Nephrol.* 1988; 2:34-42.
35. Purkerson ML, Klahr S. Prior inhibition of vasoconstrictors normalizes GFR in postobstructed kidneys. *Kidney Int.* 1989; 35:1305-1314.
36. Harris KP, Schreiner GF, Klahr S. Effect of leukocyte depletion on the function of the postobstructed kidney in the rat. *Kidney Int.* 1989; 36:210-215.
37. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol.* 2008; 172:288-298.
38. Bander SJ, Buerkert JE, Martin D, Klahr S. Long-term effects of 24-hr unilateral ureteral obstruction on renal function in the rat. *Kidney Int.* 1985; 28: 614-620.
39. Hughes J. Urinary Tract Obstruction. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th edition. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2015: 704-716

40. Klahr S. Obstructive nephropathy. *Intern Med.* 2000; 39:355-361.
41. Li C, Wang W, Kwon TH, Knepper MA, Nielsen S, Frøkiaer J. Altered expression of major renal Na transporters in rats with bilateral ureteral obstruction and release of obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003; 285:889-901
42. Nørregaard R, Jensen BL, Li C, Wang W, Knepper MA, Nielsen S, et al. COX-2 inhibition prevents downregulation of key renal water and sodium transport proteins in response to bilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289:322-333
43. Jensen AM, Li C, Praetorius HA, Nørregaard R, Frische S, Knepper MA, et al. Angiotensin II mediates downregulation of aquaporin water channels and key renal sodium transporters in response to urinary tract obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 291: 1021-1032
44. Wang G, Li C, Kim SW, Ring T, Wen J, Djurhuus JC, et al. Ureter obstruction alters expression of renal acid-base transport proteins in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 295:497-506
45. Humphreys BD, Czerniak S, DiRocco DP, Hasnain W, Cheema R, Bonventre JV. Repair of injured proximal tubule does not involve specialized progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 9226-9231.
46. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8:204-212.

47. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, et al. Improving outcomes from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:1992-1994.
48. Godin M, Murray P, Mehta R. Clinical approach to the patient with AKI and Sepsis. *Semin Nephrol*. 2015; 35:12-22.
49. Liaño F, Pascual J. Fracaso renal agudo: concepto y epidemiología. En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S, editores. *Nefrología CLÍNICA*, Segunda Edición. Madrid: Editorial Médica panamericana. 2004:637-638.
50. Toto RD. Aproximación al paciente con insuficiencia renal aguda. En: Greenberg A (ed). *Tratado de enfermedades renales*. Segunda Edición. Madrid: Harcourt/Brace 1999: 260-266.
51. Koyner JL. Assessment and diagnosis of renal dysfunction in the ICU. *Chest*. 2012; 141:1584-1594.
52. Judd E, Sanders PW, Agarwal A. Diagnosis and Clinical Evaluation of Acute Kidney Injury. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5 th edition. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2015: 822-830.
53. TORREGROSA I, Montolliu C, URIOS A, JUAN I, ELMLILI N, PUCHADES MJ et al. Biomarcadores precoces de fracaso renal agudo tras angiografía coronaria o cirugía cardíaca en pacientes con síndrome coronario o fallo cardíaco agudos. *Nefrología (Madrid)*. 2012; 32: 44-52.
54. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 221-226

55. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmolander R, Feig P, Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol.* 2010; 28:436-440.
56. Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente JA. Definición y biomarcadores de daño renal agudo: nuevas perspectivas. *Med Intensiva* 2014; 38:376-385.
57. Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest.* 2010; 120: 4065-4076.
58. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet.* 2012; 380: 756-766.
59. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3046-3052.
60. Luo Q, Zhou F, Dong H, Wu L, Chai L, Lan K. Implication of combined urinary biomarkers in early diagnosis of acute kidney injury following percutaneous coronary intervention. *Clin Nephrol.* 2013; 79: 85-92.
61. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* 2014; 85:513-521.
62. Bhanushali GK, Jain G, Fatima H, Leisch LJ, Thornley-Brown D. AKI associated with synthetic cannabinoids: A case series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8:523-526.

63. Perazella MA, Coca SG, Hall IE, Iyanam U, Koraishy M, Parikh CR. Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:402-408.
64. Rosen S, Stillman IE. Acute tubular necrosis is a syndrome of physiologic and pathologic dissociation. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:871-875.
65. Rahman SN, Conger JD. Glomerular and tubular factors in urine flow rates of acute renal failure patients. *Am J Kidney Dis*. 1994; 23:788
66. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit Care Med*. 2012; 40:1753-1760.
67. Perazella MA. AKI in a hospitalized patient with cellulitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8:658-664.
68. Liaño F, Pascual J. Diagnostico diferencial del fracaso renal agudo. En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S, editores. *Nefrología CLÍNICA*, Segunda Edición. Madrid: Editorial Médica panamericana. 2004:648-659.
69. Perazella MA, Coca SG. Traditional urinary biomarkers in the assessment of hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7:167-174.
70. Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, Nguile-Makao M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, et al. Multiple-center evaluation of mortality

associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care*. 2011; 15:R128. Doi: 10.1186/cc10241.

71. Macedo E, Bouchard J, Mehta RL. Prevention and Nondialytic Management of Acute Kidney Injury. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 842-854.

72. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011; 39:259-265.

73. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008; 34:17-60.

74. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006; 354:2564-2575

75. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, and Eriksson U et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomized comparison of two hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*. 2002; 162:329-336.

76. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291:2328-2334.

77. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004; 127:3-11.
78. Coiffier B, Mounier N, Bologna S, Fermé C, Tilly H, Sonet A, et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol.* 2003; 21:4402-4406.
79. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004; 350:2247-2256.
80. Sever MS, Vanholder R, and Lameire N. Management of crush-related injuries after disasters. *N Engl J Med.* 2006; 354:1052-1063.
81. Sever MS, Vanholder R. Management of crush victims in mass disasters: Highlights from recently published recommendations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8:328-335.
82. Egi M, Finfer S, Bellomo R. Glycemic control in the ICU. *Chest.* 2011; 140: 212-220.
83. Zarjou A, Sanders PW, Mehta RL, Agarwal A. Enabling innovative translational research in acute kidney injury. *Clin Transl Sci.* 2012; 5:93-101.
84. Karajala V, Mansour W, Kellum JA. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75:251-257.

85. Ejaz AA, Martin TD, Johnson RJ, Winterstein AG, Klodell CT, Hess PJ Jr, et al. Prophylactic nesiritide does not prevent dialysis or all-cause mortality in patients undergoing high-risk cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 138:959-964.
86. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, and Beyene J. Meta-analysis: Low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med.* 2005; 142:510-524.
87. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA, Bove T, De Luca M, Calabrò MG, et al. Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49:56-68
88. Yasuda H, Yuen PS, Hu X, Zhou H, Star RA. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. *Kidney Int.* 2006; 69: 1535-1542.
89. Toso A, Maioli M, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, et al. Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *Am J Cardiol.* 2010; 105:288-292.
90. Molnar AO, Coca SG, Devereaux PJ, Jain AK, Kitchlu A, Luo J et al. Statin use associates with a lower incidence of acute kidney injury after major elective surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22:939-946.
91. Epstein M. Calcium antagonists and the kidney. Implications for renal protection. *Am J Hypertens.* 1993; 6:251- 259.
92. van Riemsdijk IC, Mulder PG, de Fijter JW, Bruijn JA, van Hooff JP, Hoitsma AJ, et al. Addition of isradipine (Lomir) results in a better

renal function after kidney transplantation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Transplantation*. 2000; 70:122-126.

93. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: A meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 2747-2753.

94. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, Havranek E, Bourge R, Goldman S, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observe with diuretic therapy. *Circulation*. 2002; 105:1348-1353.

95. Tögel FE, Westenfelder C. Mesenchymal stem cells: A new therapeutic tool for AKI. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6: 179-183.

96. de Seigneux S, Ponte B, Weiss L, Pugin J, Romand JA, Martin PY, et al. Epoetin administrated after cardiac surgery: Effects on renal function and inflammation in a randomized controlled study. *BMC Nephrol*. 2012; 13:132.

97. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009; 76: 422-427.

98. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 966-973.

99. Bagshaw SM, Delaney A, Jones D, Ronco C, Bellomo R. Diuretics in the management of acute kidney injury: A multinational survey. *Contrib Nephrol*. 2007; 156: 236-249.

100. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc.* 2007; 9: 60-68.
101. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements.* 2012; 2, 1:1-124.
102. Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, Goldberg CA, Allgren R, Schrier RW, et al. Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int.* 1994; 45:1731-1738.
103. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, Weisberg LS, Fenves AZ, Lafayette RA, et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 336: 828-834.
104. Albanèse J, Leone M, Garnier F, Bourgoin A, Antonini F, Martin C. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest.* 2004; 126:534-539.
105. Kellum JA. Prophylactic fenoldopam for renal protection? No, thank you, not for me—not yet at least. *Crit Care Med.* 2005; 33:2681-2683.
106. Imai N, Kaur T, Rosenberg ME, Gupta S. Cellular therapy of kidney diseases. *Semin Dial.* 2009; 22: 629-635.
107. Oh SW, Chin HJ, Chae DW, Na KY. Erythropoietin improves long-term outcomes in patients with acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *J Korean Med Sci.* 2012; 27: 506-511.
108. Park J, Gage BF, Vijayan A. Use of EPO in critically ill patients with acute renal failure requiring renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 791-798

109. Heemskerk S, Masereeuw R, Moesker O, Bouw MP, van der Hoeven JG, Peters WH, et al. Alkaline phosphatase treatment improves renal function in severe sepsis or septic shock patients. *Crit Care Med.* 2009; 37: 417-423.
110. Sanchez C, Rodeiro I, Garrido G, Delgado R. Hemo-oxigenasa 1: un promisorio blanco terapéutico. *Acta Farm Bonaerense.* 2005; 24: 619-626.
111. Jarimi T, Agarwal A. Heme oxygenase and renal disease. *Curr Hypertens Rep.* 2009; 11:56-62.
112. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet.* 2008; 371 (9624): 1624-1632.
113. Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine (Baltimore).* 1981; 60:218-229.
114. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005; 365:417-430.
115. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 3: CD003773.
116. Marshall MR, Golper TA. Low-efficiency acute renal replacement therapy: role in acute kidney injury. *Semin Dial.* 2011; 24:142-148.
117. Marshall MR, Juncos LA. Dialytic management of acute kidney injury and Intensive Care Unit Nephrology. In: Johnson RJ, Feehally J,

Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 855-866.

118. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: A multicentre randomized trial. *Lancet*. 2006; 368:379-385.

119. Jeejeebhoy KN, Detsky AS, Baker JP. Assessment of nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990; 14:193-196.

120. Macias WL¹, Alaka KJ, Murphy MH, Miller ME, Clark WR, Mueller BA. Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *J Parenter Enteral Nutr*. 1996; 20:56-62

121. Fiaccadori E, Maggiore U, Giacosa R, Rotelli C, Picetti E, Sagripanti S et al. Enteral nutrition in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2004; 65:999-1008.

122. Swaminathan S, Rosner MH, Okusa MD. Emerging therapeutic targets of sepsis-associated Acute Kidney Injury. *Seminars in Nephrology*. 2015; 35: 38–54.

Emergencias intradialíticas

INTRODUCCIÓN

Los tratamientos de suplencia renal, diálisis y trasplante renal, han colaborado en mantener con vida y rehabilitar a un gran número de pacientes terminales por enfermedad renal crónica (ERC) a través del mundo y según el profesor George E. Schreiner en el prólogo del libro “the essential in hemodialysis” (1), “that dialysis has become more than this century’s therapeutic miracle. Perhaps the first treatable fatal chronic, terminal, medical disease”.

De esta manera los procedimientos de diálisis se utilizan en pacientes agudos y crónicos y bajo indicaciones médicas en el tratamiento de pacientes cuyas funciones renales por motivos diversos han dejado de funcionar. En sus primeras etapas solo se utilizó en pacientes con insuficiencia renal aguda de corta duración y posteriormente con el desarrollo de los accesos vasculares por Scribner BH, Quinton WE (2) y Cimino y Brescia (3) la diálisis ha sido el tratamiento de los pacientes en ERC terminal, previo al trasplante renal. Se estima que más de 2 millones de pacientes son tratados con la hemodiálisis (HD) en cerca de 28.500 unidades de diálisis en el mundo entero y la mortalidad anual entre los

pacientes en HD es del 5 al 25 %, dependiendo de factores demográficos y probablemente genéticos (4).

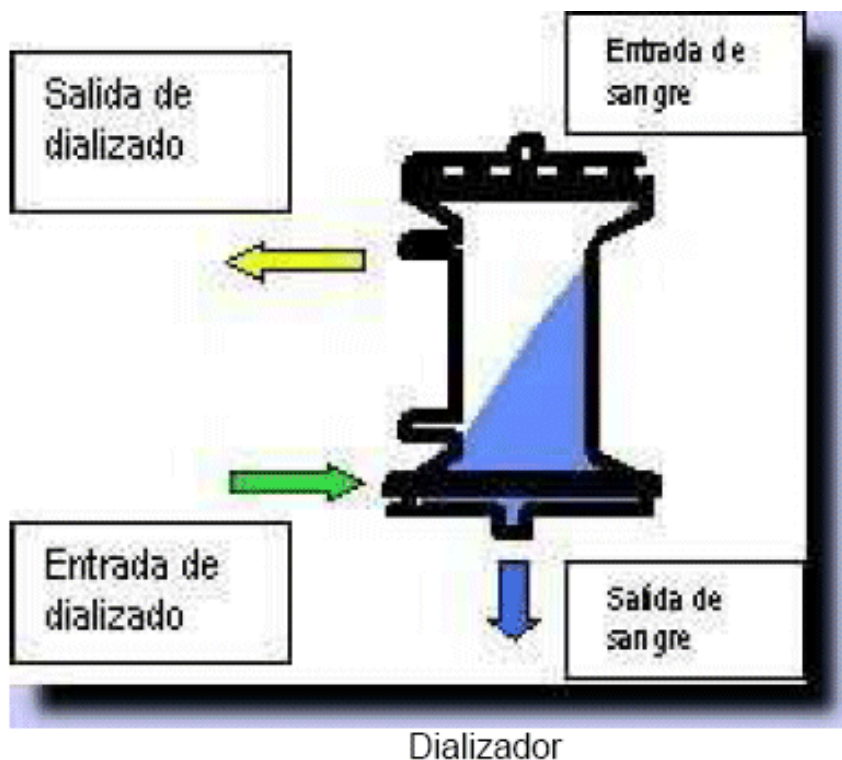
La hemodiálisis es un intercambio que se hace entre la sangre del paciente y una solución electrolítica similar al plasma normal, a través de una membrana semipermeable. Este intercambio permite retirar del paciente desechos metabólicos e inducir un balance electrolítico cerca de lo normal. En el presente capítulo se señalan los principios básicos de la hemodiálisis, sus indicaciones y sus complicaciones agudas durante la sesión de hemodiálisis.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA HEMODIÁLISIS (5)

LOS DIALIZADORES

El dializador es el dispositivo a través del cual se hace el intercambio entre la sangre del paciente y el líquido de diálisis. Básicamente el dializador consta de una membrana semipermeable que separa dos compartimientos en los cuales en uno circula la sangre y en el otro a contracorriente el líquido de diálisis. En los dializadores el QS se refiere al flujo de la sangre y el QD al flujo del líquido de diálisis que se acompañan de las letras e (entrada) y s (salida) (Figura 8.1 esquema de un dializador). Las concentraciones en solutos correspondientes se representan como CS y CD y van acompañadas de las mismas letras. Los dializadores en general tienen 4 puertos para el ingreso y salida de la sangre y para el ingreso y salida del líquido de diálisis. La membrana semipermeable separa ambos compartimientos el sanguíneo y el del dializado. El transporte a través de la membrana se hace por difusión (diálisis) y por convección (ultrafiltración). La eliminación de solutos pequeños se hace fundamentalmente por difusión mientras que las moléculas más grandes como la β 2-microglobulina son eliminadas más efectivamente por convección.

La transferencia de masa se define como la cantidad de un soluto dado que es transferido desde la sangre al líquido de diálisis o del líquido de diálisis a la sangre por unidad del tiempo. El sentido de los intercambios viene determinado por las concentraciones respectivas de soluto y por las condiciones de presión que existan en uno y otro lado de la membrana.



Fuente: http://www.dialisistalcahuano.cl/product_12.html

Figura 8.1 Esquema de un dializador

La transferencia de masa a través de una membrana semipermeable hace intervenir dos mecanismos: 1) la difusión o transferencia por conducción, se trata de una difusión pasiva a través de la membrana, para un soluto dado depende de la superficie y naturaleza

de la membrana así como del gradiente de concentración para este soluto; 2) ultrafiltración o transferencia por convección: se trata del paso simultaneo de soluto y de solvente a través de la membrana bajo el efecto de un gradiente de presión hidrostática y su valor depende esencialmente de la permeabilidad hidrualica de la membrana para las diferentes moléculas. La permeabilidad hidráulica de la membrana es una propiedad física de cada membrana, que caracteriza su capacidad de transferencia del solvente por unidad de tiempo.

COMPLICACIONES AGUDAS INTRADIALITICAS

La diálisis, particularmente la hemodiálisis (HD) es un procedimiento médico seguro y bien tolerado por los pacientes sin embargo existen todavía una serie de complicaciones agudas que deben ser bien conocidas por los médicos que atienden este tipo de pacientes para su manejo eficaz y rápido en las unidades de diálisis.

En la Tabla 8.1 se muestras estas complicaciones que suelen ser cardiovasculares, neurológicas, neuromusculares, hematológicas, pulmonares, y en la Tabla 8.5 se señalan las complicaciones denominadas por Polkinghorne KR et al (6) “Technical Malfuction” muchas de las cuales requieren tratamiento médico como por ejemplo las reacciones adversas.

Tabla 8.1 Complicaciones medicas agudas intradiáliticas (6)

Cardiovasculares Hipotension, hipertensión, arritmias, muerte súbita, pericarditis, síndrome del robo asociado a diálisis.
Neuromusculares Calambres, síndrome de desequilibrio de diálisis, accidente cerebro vascular, síndrome de las piernas inquietas
Hematológicas Neutropenia, hemolisis, hemorragias trombocitopenia

Pulmonares Hipoxemia
Otras complicaciones Fatiga postdiálisis, prurito, problemas genitourinarios, pérdida de la visión y de la audición.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

HIPOTENSIÓN

La muerte en diálisis, los accidentes cerebrovasculares, la pérdida de la conciencia, la trombosis vascular, las arritmias cardíacas, la isquemia miocárdica son debidas a una perfusión organica deficiente como consecuencia de la hipotensión que en general ocurre entre un 10 a un 30% de los pacientes que reciben diálisis (7). La recuperación de la función renal en pacientes con IRA se puede retardar cuando la hipotensión intradialitica (HI) origina mayor isquemia renal. La HI y la hipotensión ortostatica postdiálisis son factores de riesgo independientes para la mortalidad (8). En la Tabla 8.2 se consignan los factores que intervienen en la patogenia de la hipotensión durante la diálisis que como se observa es compleja (9).

Tabla 8.2 Factores involucrados en la hipotensión intradialitica (9)

Factores vinculados al paciente	Neuropatia autonómica, terapia hipotensora, niveles plasmáticos bajos de norepinefrina (falla simpática), disminución de la sensibilidad de los sistemas renina-angiotensina y arginina-vasopresina, ingesta de alimentos durante la diálisis (vasodilatación esplacnica), isquemia tisular, sepsis, anemia, hipertermia
Factores vinculados a la diálisis	Vasodilatación mediada por la

	adenosina debida al líquido de diálisis de acetato Bajo contenido de sodio y/o calcio en el líquido de diálisis Activación del complemento mediada por C3a y C5a Liberación de citoquinas mediada por la interleuquina-1 y el oxido nítrico
--	--

Estos factores señalados en la Tabla 8.2 conducen a una alteración de los mecanismo responsables de la vasoconstricción y así se origina la hipotensión intradialitica. Se debe señalat que los liquidos de diálisis de acetatdo son muy poco utilizados en la hora actual como líquidos de diálisis.

En la Tabla 8.3 se señalan otros factores responsables de la hipotensión intradialitica señalando que muy a menudo esta es consecuencia de una ultrafiltración excesiva debida a la necesidad de retirar la cantidad de liquidos que el paciente gana entre cada diálisis y se produce así una relativa depleción de volumen intravascular.

Tabla 8.3 Otros factores responsables de la hipotensión intradialítica

Excesiva eliminación de liquidos, hemorragias
Complicaciones cardiovasculares Infarto al miocardio Enfermedad cardiaca estructural Arritmias Taponamiento pericardico
Reacciones al dializador, embolia gaseosa, hemólisis

La excesiva ultrafiltración y las hemorragias conducen a una disminución del volumen intravascular y se produce la hipotensión. Los factores cardiovasculares así como las reacciones al dializador, la embolia

gaseosa y la hemólisis pueden precipitar directamente la hipotensión intradialítica.

Si se produce la hipotensión, se debe de inmediato corregir la disminución del volumen intravascular colocando al paciente en posición de Trendelenburg, se disminuye o se detiene la ultrafiltración y se administran bolos de solución salina isotónica al 0.9% unos 100 ml o más si es necesario.

Se debe prestar atención a los factores cardiovasculares que pueden originar una hipotensión sobre todo si el paciente refiere dolor torácico o dificultad respiratoria en estos casos se debe realizar un electrocardiograma y determinar la troponina sérica. Se debe descartar pericarditis y derrame pericárdico ante episodios recurrentes de hipotensión y en estos casos se justifica la ayuda cardiológica para practicar la ecocardiografía y actuar en consecuencia.

Se debe mantener una terapia preventiva frente a la hipotensión intradialítica de tal manera que se deben corregir la anemia, la hipoalbuminemia, además de tratar la insuficiencia cardíaca congestiva y las arritmias. Una conducta preventiva adecuada es suspender los hipotensores antes de la diálisis y abstenerse de ingerir comidas copiosas antes y durante las diálisis. Hacer hincapié ante el paciente en la ganancia de peso entre las diálisis y la ingesta de líquidos. Se debe recomendar al paciente una ingesta mínima de sodio al día por ejemplo 2 gramos. Según Cruz DN et al (10) "el Midodrine, un α 1-agonista selectivo oral, 5 a 10 mg predialisis es una terapia preventiva beneficiosa".

Las modificaciones de los procedimientos de diálisis también pueden prevenir la hipotensión por ejemplo el uso de bicarbonato como líquido de diálisis, estricto control de la ultrafiltración y del sodio. Una estrategia implica reducir la ultrafiltración incrementando el número de

horas de diálisis o la frecuencia de las mismas puede ser conveniente (11).

La temperatura del dializado se debe programar entre 35.5°C y 36.5°C lo cual permite la liberación de catecolaminas que inducen vasoconstricción y se reduce la hipotensión intradialítica. Las máquinas de hemodiálisis actuales están dotadas de dispositivos tan precisos para realizar un control absoluto de la temperatura, para alcanzar una hemodiálisis isotérmica o una hemodiálisis neutra en temperatura con lo cual se reduce la incidencia de la hipotensión intradialítica (12).

HIPERTENSIÓN INTRADIALÍTICA

Es una complicación aguda durante la hemodiálisis que ocurre aproximadamente en un 8% a un 30% de pacientes sometidos a este procedimiento médico (13). No hay un criterio unánime para definirla y así clínicamente se define como un aumento de la presión arterial (PA) durante o inmediatamente después de la hemodiálisis, también es definida como una elevación de la PA durante la segunda o tercera hora de diálisis y finalmente se define como un aumento de la PA que es resistente a la ultrafiltración (13). En todo caso la elevación de la PA es un importante factor de riesgo para la mortalidad cardiovascular y además un aumento de la presión arterial sistólica durante la diálisis aumenta la incidencia de hospitalizaciones en estos pacientes (14). La hipertensión intradialítica tiene como patogenia varios factores los cuales se pueden observar en la Tabla 8.4

Tabla 8.4 Patogenia de la hipertensión intradialítica

Expansión de volumen del líquido extracelular
Aumento del débito cardíaco (15)
Activación del SRA
Activación del SNS
Vasoconstricción periférica
Aumento de sustancias vasoactivas circulantes

Uso de la eritropoyetina
Líquidos de diálisis ricos en sodio
Remoción de medicamentos hipotensores durante la diálisis

SNC, sistema nervioso simpático; SRA, sistema renina angiotensina

Si se presenta la elevación tensional durante las diálisis es mejor utilizar agentes que actúen a nivel central como la clonidina y un IECA de acción corta como el captopril sublingual. Es necesario lograr durante diálisis sucesivas y mediante ultrafiltración un peso ideal del paciente es decir un peso seco y continuar el tratamiento hipotensor con drogas dializables o no, tales como los ARAII, bloqueadores de los canales de calcio, clonidina y carvedilol.

ARRITMIAS CARDÍACAS

En los pacientes dializados a menudo existen factores de riesgo cardiovasculares para las arritmias, así se observa hipertrofia ventricular izquierda, cardiomiopatía congestiva, pericarditis urémica, isquemia miocárdica silente, calcificaciones en los sistemas de conducción. Además estos pacientes en general son polimedicados asociados a constantes alteraciones en la volemia, en los electrolitos y en el equilibrio ácido básico. Todos estos elementos hacen que las arritmias intradialíticas sean comunes y de origen multifactorial (16,17). Los cambios en el electrocardiograma de los pacientes en diálisis son variados y la prolongación del QT luego de la hemodiálisis ha sido propuesta como pronosticador de complicaciones cardíacas durante la diálisis (18). Para la prevención de estas arritmias se ha propuesto vigilar estrechamente los niveles de potasio y calcio en el líquido de diálisis y el uso de bicarbonato como líquido de diálisis. Un líquido de diálisis sin potasio no debe ser utilizado y en pacientes que reciban digoxina los niveles de potasio en la solución de diálisis debe ser menor de 3.5 mEq/L y deben determinarse los niveles plasmáticos regularmente de la digoxina (19).

MUERTE SÚBITA

El paro cardíaco es más frecuente en pacientes de la tercera edad, en pacientes diabéticos y en pacientes con catéteres venosos centrales. Según algunas estimaciones se producen alrededor de 7 paros cardíacos por cada 100.000 sesiones de diálisis (20). La muerte súbita se produce en general como consecuencia de una fibrilación ventricular asociada a la acumulación de líquidos entre las diálisis, a una hiperkalemia y a una enfermedad coronaria (21).

En el caso de un paro cardíaco, se debe en un primer término identificar alguna causa corregible. Si no existe una causa obvia no se debe restituir la sangre al paciente sobre todo si el paro se ha producido al inicio de la diálisis. Si no existen problemas con la composición del dializado la sangre puede ser restituida al paciente. Se deben tomar muestras de sangre, del líquido de diálisis para su análisis y descartar cualquier problema de esa naturaleza. En toda unidad de diálisis se deben conocer los principios de la reanimación cardiopulmonar y estar equipada para enfrentar esta emergencia que pone en peligro la vida del paciente.

PERICARDITIS

La pericarditis asociada a la diálisis se debe a enfermedades intercurrentes, es decir a procesos infecciosos inclusive virales, diálisis insuficiente por recirculación en la fistula arteriovenosa, a enfermedades subyacentes como el LES. La patogenia de la pericarditis no se conoce exactamente. La ecocardiografía de urgencia está indicada cuando existe hipertermia, dolor precordial, frote pericárdico a la auscultación cardíaca, cardiomegalia a los rayos x e inestabilidad hemodinámica. La sospecha de taponamiento cardíaco requiere urgente resolución del derrame pericárdico mediante pericardiocentesis o bien drenaje quirúrgico (22). En la pericarditis asociada a la diálisis es necesario intensificar las diálisis y agregar al tratamiento, antiinflamatorios. El uso intensivo de los

anticoagulantes debe evitarse para prevenir la pericarditis hemorrágica y taponamiento cardiaco (23).

SÍNDROME DE ROBO ASOCIADO A LA DIÁLISIS

La creación de una fistula arteriovenosa (FAV) o de un injerto origina que disminuya el flujo sanguíneo hacia la mano. Aun cuando no se produce una isquemia clínica los síntomas son frecuentes particularmente en diabéticos, adultos mayores con enfermedad vascular periférica. El síndrome del robo vascular se produce más frecuentemente en las FAV del brazo que del antebrazo. Clínicamente se caracteriza por dolor, adormecimiento de la mano, debilidad de la misma, enfriamiento de la parte distal del brazo, pulsos disminuidos y en casos muy graves acrocianosis y gangrena. El diagnóstico diferencial se hace con la neuropatía diabética y uremica. Se debe realizar una ecografía doppler para el diagnóstico. El tratamiento es sintomático y quirúrgico tratando de conservar la FAV o la ligadura de la misma según los casos y gravedad (24).

COMPLICACIONES NEUROMUSCULARES

CALAMBRES MUSCULARES

Durante la diálisis, la actividad eléctrica del tono muscular aumenta según la electromiografía y la creatinina quinasa del suero se eleva. Los calambres musculares son más frecuentes cuando la diálisis se detiene prematuramente. Su patogenia implica la participación de varios factores predisponentes como por ejemplo la contracción de volumen, la hipoosmolalidad, la hipomagnesemia y el déficit de carnitina. El tratamiento agudo se orienta hacia aumentar la osmolalidad plasmática mediante una solución que contenga solución salina hipertónica y manitol o administrar solución glucofisiológica. Se debe tener cuidado

con la ganancia de peso, la sed y la sobrecarga de líquidos.

Para la prevención de los calambres durante la diálisis la primera medida es aconsejar al paciente sobre la no ganancia excesiva de peso entre las diálisis. En pacientes sin sobrecarga de volumen se puede permitir que el paciente aumente 0.5 kg sobre su peso seco y se observa su evolución. Desde el punto de vista de medicamentos se pueden utilizar el sulfato de quinina, el oxazepan y la vitamina E (25). Se ha utilizado un gradiente de sodio en el líquido de diálisis, se inicia la sesión con un sodio entre 145 y 155 mEq/L y al final de la misma el sodio debería estar entre 135 a 140 mEq/l. El paciente debe practicar ejercicios de estiramiento. Además debe recibir magnesio, creatinina monohidratada y suplementos de L-carnitina. Un sistema intradialítico por realimentación que controle el volumen de sangre es útil para reducir la incidencia de calambres musculares (26).

SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS O SÍNDROME DE EKBOM

Es un síndrome muy común en los pacientes dializados sobre todo en mujeres y fue descrito por KA Ekbom en 1944 (27). El paciente se queja de sensaciones de hormigueo en las piernas que aumenta con el reposo y se incrementa durante las diálisis. El paciente tiene una necesidad imperiosa de mover los miembros superiores e inferiores, usualmente las piernas, particularmente en horas nocturnas lo que conduce a insomnio (28).

Puede acompañarse de desórdenes obsesivos-compulsivos del tipo de la pica como pagofagia (ingesta de hielo o bebidas heladas), geofagia (ingesta de tierra) y amilofagia (ingesta de harina) (29). En la patogenia de este síndrome se han involucrado a la deficiencia de hierro o al transporte del hierro dentro del sistema nervioso central. El hierro es un cofactor para la enzima tirosina hidroxilasa que interviene en la síntesis de la dopamina y puede explicar la relación entre la deficiencia de

hierro y la dopamina en el síndrome de las piernas inquietas (29). Se debe investigar los niveles de ferritina y la saturación de transferina como marcadores de la deficiencia de hierro la cual debe ser tratada (30).

Mediante la administración de hierro oral o intravenoso. También se han utilizado los agentes dopaminérgicos con los agonistas de los receptores de la dopamina. La levodopa combinada con los inhibidores de la decarboxilasa ha sido utilizada con éxito, también la gabapentina, opioides y benzodiazepinas (28) así como también los agonistas de la dopamina, cabergolina, rotigotina y administración nocturna de apomorfina (30).

El síndrome de las piernas inquietas puede persistir al inicio de las diálisis pero mejora luego del trasplante renal y ha sido asociado a trastornos del metabolismo fosfo-cálcico y a la anemia.

SÍNDROME DE DESEQUILIBRIO DE DIÁLISIS

El síndrome de desequilibrio de diálisis (SDD) se observa ahora con mucha menor frecuencia que en los inicios de este procedimiento terapéutico. Se puede observar en pacientes que son dializados con dializadores de alto flujo y de gran superficie y en corto tiempo. Los factores de riesgo para el SDD son los pacientes con alteraciones neurológicas previas, uremia severa, jóvenes, rápido descenso de la urea al inicio de la diálisis, baja concentración de sodio en el líquido de diálisis (31).

El SDD se presenta con sintomatología variada: náuseas, vómitos, cefalea, agitación, temblor, hipertensión arterial, desorientación, contracturas musculares, visión borrosa. En casos más severos: obnubilación, convulsiones y coma. Típicamente este síndrome aparece antes del final de la diálisis pero puede presentarse 24 horas después de

esta. La tomografía computarizada muestra edema cerebral pero el diagnóstico es eminentemente clínico y la recuperación del paciente puede tardar varios días.

La patogenia del SDD incluye varias hipótesis, entre ellas el efecto osmótico de la urea, la cual es eliminada más rápidamente de la sangre que del líquido cerebroespinal, esta hipótesis no es totalmente aceptada (31). Se plantea así mismo la existencia de una acidosis en el líquido cerebroespinal a pesar de haber sido corregida la acidosis sistémica. Un tercer mecanismo se refiere a la acumulación intracerebral de osmoles idiogénicos (sustancias con capacidad osmótica en las neuronas, muchas de ellas son de pequeño tamaño) tales como el inositol, la glutamina y el glutamato.

En pacientes de alto riesgo se deben utilizar equipos que controlen los volúmenes eficazmente, dializado en base a bicarbonato, balance sódico adecuado, diagnóstico precoz de la uremia y primeras diálisis de corta duración y con una baja velocidad de la bomba de sangre. Se recomienda disminuir los niveles sanguíneos de urea en un 30%, en las etapas iniciales del tratamiento dialítico. El SDD ha sido asociado a un síndrome de desmielización similar al que se observa cuando una hiponatremia se corrige muy rápidamente.

CONVULSIONES

Son de fácil corrección y ocurren en menos del 10% de los pacientes en diálisis. Se debe practicar evaluación neurológica para descartar una hemorragia intracraneal. Se debe terminar la diálisis, mantener libre la vía aérea e investigar alteraciones metabólicas. Si se sospecha una hipoglicemia se administrara solución glucosada al 50%. En ocasiones el diazepam, el alprazolam y el clonazepam serán necesarios.

CEFALEAS

La cefalea durante la diálisis no es rara, generalmente bifrontal y puede ser intensa y acompañada de náuseas y vómitos. No se acompaña de alteraciones visuales y se exagera con la posición supina. Las causas de estas cefaleas, se asocian al uso de acetato en los líquidos de diálisis y puede ser una manifestación del SDD. El óxido nítrico ha sido involucrado en la patogenia de las cefaleas (32). Se ha señalado también que la eliminación de la cafeína por la misma diálisis puede ser el origen de las cefaleas. Para el manejo de las cefaleas se deben utilizar analgésicos tipo acetaminofén, paracetamol. Para prevenir las cefaleas se deben programar diálisis cortas con flujo sanguíneo reducido, el uso de bicarbonato como solución de diálisis, sodio y ultrafiltración adecuada, ingesta de café durante la diálisis, y uso de membranas de diálisis sintéticas en caso de difícil manejo.

COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS

NEUTROPENIA, ASOCIADA A LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO EN DIÁLISIS

Los grupos hidroxilos libres en las membranas de celulosa originan activación de la vía alterna del complemento (33). Como resultado de esta activación se incrementa la adherencia de los neutrófilos al endotelio de la vasculatura capilar pulmonar y así se produce una neutropenia transitoria que alcanza su nivel más bajo a los 15 minutos de la diálisis y luego se produce un rebote de los leucocitos una hora más tarde. Esta neutropenia también se puede producir con el uso de membranas de polisulfona y su importancia clínica no está claramente definida.

HEMÓLISIS INTRADIALÍTICA

La hemólisis aguda intradialítica se puede deber a equipos de diálisis defectuosos, por agentes químicos, por drogas, toxinas y en algunos casos por factores relacionados con el paciente como por ejemplo deficiencia de glucosa-6-fosfato, microangiopatía, o fragilidad de la membrana celular causada por diálisis insuficiente (34). Con los equipos de diálisis más modernos y el uso muy difundido de la ósmosis inversa o los sistemas de desionización y filtros de carbón son muy raros los accidentes de este tipo.

HEMORRAGIA

Las complicaciones hemorrágicas se relacionan comúnmente con la anticoagulación intradialítica y a menudo se confunde con el sangramiento debido a la uremia (35). Por otra parte los pacientes en diálisis pueden presentar sangramiento digestivo, malformaciones arteriovenosas, además sangramiento subdural, hemopericardio, pleural, retroperitoneal y en el espacio subcapsular hepático. Según Polkinghorne KR et al (6) “a pesar de estas limitaciones, el sangramiento es el mejor indicador de que existe tendencia hemorrágica”.

Se hace necesario corregir la disfunción plaquetaria debida a la uremia. Se pueden usar los estimulantes de la eritropoyesis y de ser necesario transfusiones de concentrados globulares para alcanzar un hematocrito de por lo menos 30% para mejorar la interacción de las plaquetas con la pared de los vasos sanguíneos. Se pueden utilizar los estrógenos conjugados intravenosos a la dosis de 0.6 mg/kg/día por 5 días consecutivos. Por vía subcutánea se puede utilizar la desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina) a la dosis de 0.3 µg/kg en 15 a 30 minutos. También es útil una infusión de crioprecipitados.

Si se trata de pacientes con sangramiento importante se debe

dializar al paciente sin heparina y para evitar la coagulación del sistema se lavará el mismo con bolos de solución fisiológica 150 cc cada 20 minutos y se ajustara la ultrafiltración. Puede utilizarse la heparinización regional, heparina de bajo peso molecular, citrato, y la prostaciclina. También están disponibles dializadores enriquecidos con heparina, tales como Hemofan o AN69ST, para pacientes con riesgo de sangramiento (36).

TROMBOCITOPENIA

La heparina puede inducir trombocitopenia (6). Una hemodiálisis (HD) adecuada con un Kt/V mayor de 1.2 y una diálisis peritoneal (DP) adecuada con un Kt/V superior a 1.7 permiten eliminar las toxinas urémicas y mejoran las alteraciones funcionales de las plaquetas. En la DP hay menos problemas de sangramiento que en la HD. La toma de biopsias y procedimientos quirúrgicos deben hacerse entre 12 a 24 horas después de la diálisis en los pacientes hemodializados. En caso de necesidad se debe utilizar la protamina 1mg por cada 100 unidades de heparina tomando en consideración que la HD prolonga el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y existe el riesgo de sangramiento importante.

COMPLICACIONES PULMONARES

HIPOXEMIA ASOCIADA A LA DIÁLISIS

En muchos pacientes la P02 disminuye en unos 5 a 20 mm de Hg durante la diálisis y se resuelve en una a dos horas luego de suspender el procedimiento. Esta disminución no tiene significado clínico importante excepto para los pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa.

La hipoventilación de origen central es el principal factor implicado como consecuencia de la disminución en la producción de

dióxido de carbono, pérdida de dióxido de carbono en el dializador y la rápida alcalinización de los fluidos corporales sobre todo con dializadores de gran superficie (37).

En pacientes con sobrecarga de líquidos para prevenir esta hipoxemia se debe administrar oxígeno en forma convencional, utilizar bicarbonato como líquido de diálisis y el uso de membranas biocompatibles. Se deben alcanzar niveles adecuados de hematocrito y diseñar una ultrafiltración secuencial seguida de hemodiálisis y así es poco probable que exista hipoxemia.

PROBLEMAS TÉCNICOS

En la tabla 8.5 se hace referencia a los problemas técnicos según Polkinghorne KR, et al (6). Según Jungers P et al (1) “Incidentes y aún accidentes pueden ocurrir durante una sesión de hemodiálisis. Ellos pueden casi siempre ser evitados con una técnica estricta”.

Tabla 8.5 Problemas técnicos durante la diálisis

Embolismo gaseoso
Líquido de diálisis de incorrecta composición
Hipernatremia, hiponatremia
Acidosis metabólica, alcalosis metabólica
Pérdida sanguínea
Temperatura incorrecta
Coagulación del circuito de diálisis

EMBOLISMO GASEOSO

El embolismo gaseoso es una emergencia. La principal fuente de aire dentro del circuito extracorpóreo son los segmentos situados antes de la bomba de sangre en donde prevalece una significativa presión subatmosférica. Otras fuentes de aire son posibles, por ejemplo infusiones

intravenosas en el circuito de aire especialmente con botellas frías, burbujas en el dializador y los catéteres de diálisis. Los elevados volúmenes de sangre pueden permitir una entrada rápida de aire a pesar de pequeños escapes.

Las manifestaciones clínicas dependen de la cantidad de aire introducido, de la velocidad de introducción, de la posición del paciente y del sitio de introducción (38). El ingreso de aire en el paciente origina embolismo venoso en la circulación cerebral si el paciente está sentado. Se produce shock obstructivo si el aire es atrapado en el ventrículo izquierdo con formación de espuma, si el paciente está acostado. En general el paciente puede presentar convulsiones, dolor torácico, disnea, tos húmeda, y parada respiratoria. Se puede observar espuma en las conexiones extracorpóreas y a la auscultación cardíaca un sonido en “rueda de molino”. Al colocarse el paciente en Trendelenburg izquierdo, el aire migra a la circulación venosa de los miembros inferiores y se produce isquemia debido a la alta resistencia al flujo sanguíneo.

La diálisis jamás debe ser iniciada si existe algún desperfecto en los sistemas de alarmas que detectan el aire. Si se sospecha la existencia de una embolia gaseosa se deben seguir los pasos que se muestran en la Figura 8.2

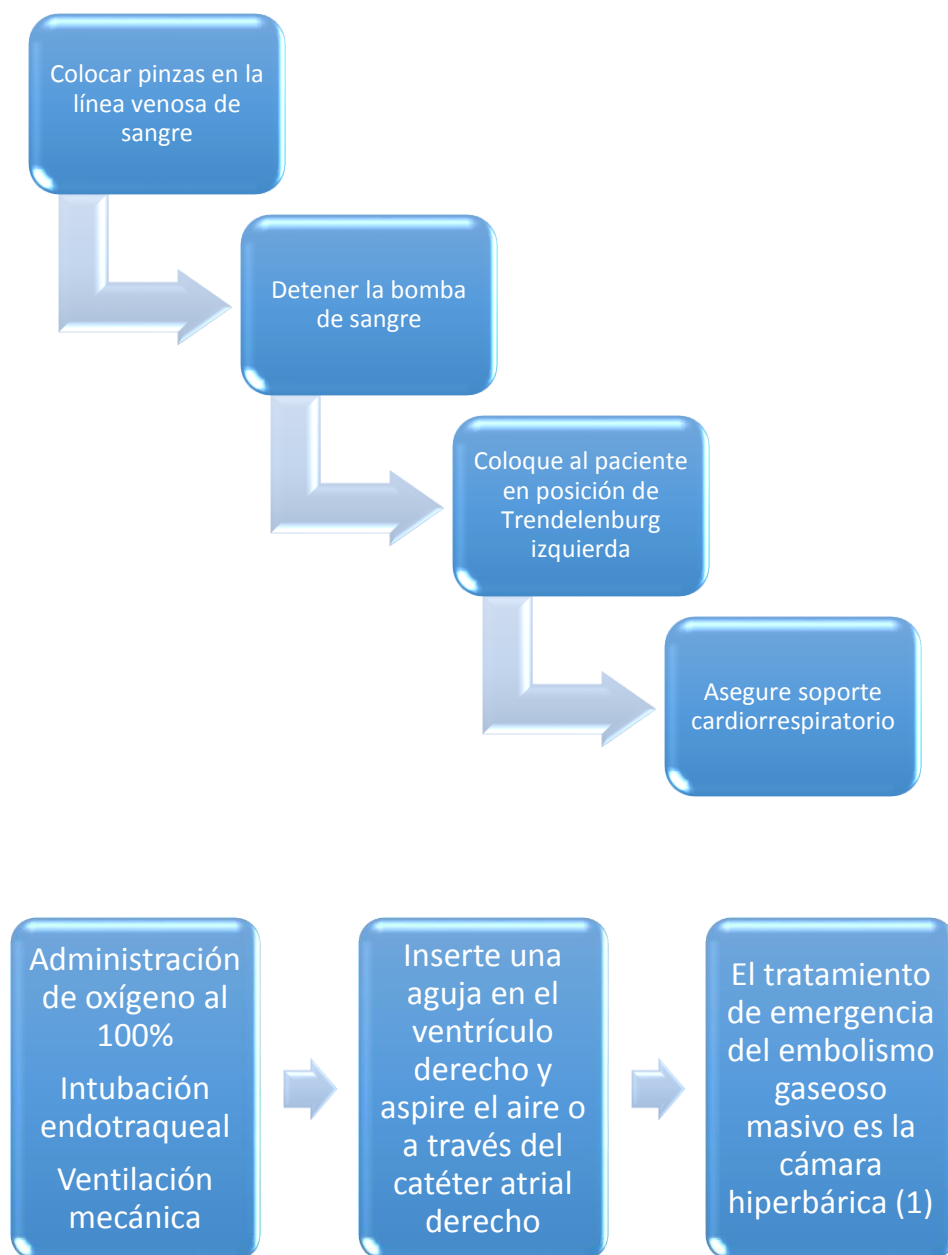


Figura 8.2 Manejo clínico de la embolia gaseosa

LÍQUIDO DE DIÁLISIS DE INCORRECTA COMPOSICIÓN

Un líquido de diálisis de incorrecta composición se debe en general a errores humanos y técnicos. En la actualidad con las máquinas de diálisis modernas es muy difícil que esto ocurra, y como se sabe que los más importantes solutos que constituyen el líquido de diálisis son los electrolitos, la concentración en el dializado debe ser reflejada por su conductividad eléctrica. De manera tal que cualquier alteración en la composición electrolítica y ácido base del líquido de diálisis será detectada y las alarmas de la conductividad así lo señalarán. Se debe ser cuidadoso una vez que las máquinas de diálisis son lavadas para evitar errores en la conductividad. El personal de enfermería debe vigilar atentamente las variaciones en la concentración de potasio, calcio así como los medicamentos intravenosos que serán administrados al paciente.

HIPERNATREMIA, HIPONATREMIA

La hipernatremia ocurre cuando la concentración de sodio en el líquido de diálisis es anormal y las alarmas de conductividad no funcionan adecuadamente. La hiperosmolaridad origina depleción intracelular de agua. Clínicamente existe sed, cefalea, náuseas, vómitos, convulsiones, coma y muerte. El tratamiento incluye la suspensión de la diálisis, hospitalización y administración de solución glucofisiológica.

La hiponatremia se debe a la deficiencia de sodio en el concentrado de diálisis o a un funcionamiento anormal de las alarmas de conductividad. La hipoosmolaridad aguda origina hemólisis con hiperkalemia y hemodilución de todos los constituyentes del plasma. Clínicamente se presenta: dolor torácico, dolor en la vena por donde circula la sangre hemolizada, ansiedad, inquietud, dolor abdominal y lumbar, náuseas. El paciente está pálido, puede presentar vómitos y

convulsiones. El tratamiento consiste en clampear las líneas de sangre y descargar la sangre hemolizada del circuito extracorpóreo. Se administrara oxígeno a un flujo elevado y el monitoreo cardiovascular es necesario debido a la hiperkalemia y a la potencial injuria miocárdica. La diálisis se reinicia con un baño de diálisis bajo en potasio y se aplicará una suficiente ultrafiltración para eliminar el exceso de líquido. Se utilizarán anticonvulsivantes si son necesarios y transfusiones de sangre para corregir la anemia. Se ha sugerido que los niveles elevados de urea pueden proteger a los pacientes urémicos de los síndromes de desmielinización cuando la hiponatremia se corrige rápidamente (39).

ACIDOSIS METABÓLICA

La acidosis metabólica puede ser debida a una inadecuada preparación del concentrado de diálisis o a una falla en los monitores del pH. Se hace necesario descartar otras causas de acidosis como una acidosis dilucional, ingestión de tóxicos, acidosis láctica, cetoacidosis diabética o alcohólica (40). El diagnostico se hace por el inicio agudo de hiperventilación durante la diálisis y confirmada por los gases arteriales. Se debe tratar la causa de la acidosis y un baño con una cantidad apropiada de bicarbonato de 30 a 35 mmol/l.

ALCALOSIS METABÓLICA

Es una rara complicación que puede deberse a factores técnicos por ejemplo mala colocación de las líneas por donde circula el bicarbonato y los concentrados ácidos, error en la preparación del concentrado de diálisis, funcionamiento anormal del monitor de pH, uso de citrato en la anticoagulación regional. Siendo la causa más común la pérdida del ácido hidrocioridrico por vómitos o aspiración nasogástrica. Se debe prestar atención si existen fuentes añadidas de álcalis (41). Por otra parte la combinación de sulfonato de poliestireno sódico e hidróxido de aluminio puede conducir a la absorción de álcalis que es normalmente neutralizado

en el intestino delgado.

Un tratamiento agudo solo se hace si se cometieron errores técnicos. Se hace necesario eliminar la fuente de álcalis si existe. Los antagonistas H₂ y los inhibidores de la bomba de protones se utilizan con éxito si hay pérdida de ácidos gástricos. Una medida efectiva es la de utilizar baños de diálisis bajos en bicarbonato es decir de 25 a 30 mmol/l.

CONTROL INADECUADO DE LA TEMPERATURA

El funcionamiento anormal del termostato de la maquina de diálisis puede originar un dializado muy frío o muy caliente. El dializado fresco no es peligroso en sí y puede tener efectos hemodinámicos beneficios para el paciente. Por el contrario un dializado muy caliente puede provocar hemolisis, hiperkalemia con riesgo para la vida, sobre todo si la temperatura supera los 51°C. Si esta alteración de la temperatura aparece se debe detener de inmediato la diálisis y descartar la sangre del sistema.

En el paciente se vigilara la hemolisis y la hiperkalemia. La diálisis se debe comenzar de nuevo con un dializado a una temperatura de 34°C, tratar la hiperkalemia y administrar sangre si es necesario. Las alarmas visuales y audibles son necesarias para prevenir esta complicación.

PÉRDIDA DE SANGRE

En la Tabla 8.6 se muestran las causas más comunes de sangramiento durante la diálisis.

Tabla 8.6 Causas de pérdida de sangre durante la diálisis

Desconexión de las agujas arteriales o venosas de sus accesos
Desconexión de las líneas arteriales o venosas

Perforación o separación del catéter femoral o central para diálisis
Ruptura de la membrana de diálisis con o sin funcionamiento del detector de sangre

Clínicamente el paciente puede presentar hipotensión, pérdida de la conciencia y parada cardíaca. El manejo de esta situación incluye: suspender la hemodiálisis, hemostasia local, neutralizar la anticoagulación (protamina para la heparina), soporte hemodinámico, oxigenoterapia, intervención quirúrgica si es necesario.

COAGULACIÓN DEL CIRCUITO DE DIÁLISIS

Es un problema práctico que se puede presentar con cierta frecuencia y amerita siempre una exhaustiva investigación. La adecuada preparación de la diálisis es mandatorio, como por ejemplo preparar adecuadamente la línea de infusión de la heparina. Por otra parte se debe evitar la presencia de aire en el dializador. Se deben precisar ajustadamente la dosis de heparina y que su administración sea constante.

La colocación de las agujas en el acceso vascular es de primordial importancia para evitar una excesiva presión a este nivel que puede originar la coagulación del sistema extracorpóreo. Si ocurre la coagulación se debe buscar la causa del problema y corregirla, ajustar la dosis de heparina y revisar el acceso vascular. En todas estas situaciones es de vital interés la preparación y competencia del personal de enfermería que se ocupa directamente de las sesiones de diálisis.

ANAFILAXIA EN DIÁLISIS

La anafilaxia consiste en una reacción inmunitaria generalizada del organismo, que constituye una de las complicaciones más graves y potencialmente mortales. Se produce en una cierta variedad de situaciones clínicas y es casi inevitable en la práctica médica. Como se

sabe durante la hemodiálisis (HD) la sangre del paciente entre en contacto con los componentes del circuito extracorpóreo, es decir dializadores, conexiones, el proceso de esterilización y otras sustancias extrañas durante su fabricación. De manera tal que esta interacción entre la sangre del paciente puede dar origen a ciertas reacciones no deseadas (42). En la tabla 8.7 se señalan las reacciones adversas durante la diálisis

Tabla 8.7 Reacciones adversas durante la diálisis

Reacciones anafilácticas y anafilactoides
Reacciones al primer uso
Reacciones al rehuso
Reacciones mediadas por la bradiquinina
Reacciones debidas a medicamentos
Reacciones poco severas
Fiebre y reacciones pirógenas

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La anafilaxia como reacción aguda alérgica es responsabilidad de la inmunoglobulina E (IgE) en individuos sensibilizados. Las reacciones anafilactoides se deben a la liberación por las células del huésped de mediadores. En general, una vez iniciada la diálisis los síntomas pueden comenzar en los primeros cinco minutos aún cuando pueden aparecer unos 20 minutos después. Los síntomas pueden ser leves o severos y el paciente manifiesta acaloramiento a través del cuerpo o en el sitio del acceso vascular; se puede presentar edema o angioedema de laringe, disnea, rinorrea, erupción cutánea, prurito, náuseas vómitos, dolor abdominal, diarrea, tos, lagrimeo, parestesias generalizadas. Los factores que pueden predisponer a estas reacciones son por ejemplo el uso de los IECAS, antecedentes de atopia, eosinofilia, niveles plasmáticos elevados de la IgE.

La etiología de estas reacciones es muy diversa y se debe consultar a Inmunología.

REACCIONES AL PRIMER USO

Estas reacciones fueron atribuidas al óxido etileno que se utilizaba para esterilizar los dializadores y en la actualidad no se utiliza. Cuando se usa albumina humana en estos pacientes y existe el óxido etileno este actúa como alérgeno.

REACCIONES AL REUSO

Se deben a los desinfectantes utilizados para el reuso. Algunos de estos desinfectantes son el peróxido ácido-hidrógeno peracético, el formaldehído y el glutaraldehído. El reuso ya no es posible con los dializadores modernos.

REACCIONES MEDIADAS POR LA BRADIQUININA

Se observaron en los pacientes que se dializaban con la membrana modificada AN69, reacciones de tipo anafilactoides y pacientes que recibían IECAS. Las investigaciones determinaron que el sulfonato de carga negativa que tenía este tipo de membrana se unía al Factor XII con formación de kalikreína y liberación de bradiquinina. Esta originaba producción de prostaglandinas e histamina todo lo cual producía vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Los IECAS inhiben la bradiquina y sin embargo los IECAS prolongan la actividad biológica de la bradiquina siendo alguno de sus efectos mediados por el óxido nítrico (43).

REACCIONES DEBIDAS A MEDICAMENTOS

Son más frecuentes las reacciones anafilactoides con moléculas de alto peso molecular que con las de bajo peso molecular (44). Por tanto se debe tener precauciones al utilizarlas sobre todo los preparados de

hierro parenteral que ocurren entre el 0.6% al 1 % en los pacientes en hemodiálisis (45).

El tratamiento de las reacciones anafilácticas y anafilactoides se basa en suspender la HD sin retornar la sangre del circuito extracorpóreo al paciente. Se utilizarán de ser necesario: soporte ventilatorio, antihistamínicos, adrenalina, corticosteroides. Como medidas preventivas es prudente esterilizar los dializadores con rayos gamma, lavar muy bien el dializador antes del primer uso, si los pacientes reciben IECAS no utilizar la membrana AN69 no modificada y evitar el rehúso.

REACCIONES MENOS SEVERAS

Cuando se utilizan dializadores con membranas de celulosas pueden ocurrir reacciones menos severas uno 20 a 40 minutos luego del comienzo de la sesión de HD y se caracterizan por dolor torácico y de espalda. Esta sintomatología desaparece al cabo de una hora y la diálisis puede ser continuada y parecen ser debidas a la activación del complemento. El tratamiento en base analgésicos y oxigenoterapia y se deben evitar los dializadores de celulosa.

FIEBRE Y REACCIONES PIRÓGENAS

Las infecciones localizadas o sistémicas o la contaminación microbiana de los aparatos de diálisis pueden causar fiebre durante las diálisis. Varios factores durante la diálisis colocan a los pacientes en riesgo de contaminación bacteriana incluidos agua o bicarbonato para las diálisis contaminadas, dializadores mal esterilizados, uso de catéteres venosos centrales, canulación de accesos vasculares para la HD infectados (46). Productos bacteriales solubles pueden difundir a través del dializador dentro de la sangre originando producción de citoquinas lo cual provoca reacciones pirógenas. Los fragmentos de endotoxinas

pueden atravesar los poros de los dializadores con alto flujo y existen membranas que tienen la tendencia de captar de manera fácil estos fragmentos de endotoxinas (47). Para prevenir estas reacciones pirogénicas se deben utilizar normas de asepsia estrictas, aseo del paciente, limpieza total y adecuada de las máquinas de diálisis.

Si durante la HD aparece hipertermia se deben vigilar las constantes hemodinámicas de los pacientes. Si el paciente presenta hipotensión, se deben administrar líquidos, detener la ultrafiltración y la diálisis, si la hipotensión no mejora se debe sospechar una sepsis severa y se impone la hospitalización del paciente.

El próximo paso es el de identificar la fuente de la infección se examinará atentamente el acceso vascular y otros catéteres presentes en el paciente ya que son causa frecuente de infección, aún en ausencia de signos locales de infección. Los catéteres deben ser cultivados. Se administraran antipiréticos. El tratamiento antibiótico se debe utilizar contra gram positivos y negativos y luego se seguirá estrictamente el resultado del cultivo (48). Soluciones de antibioticos o esterilizantes como el citrato de calcio dentro de los catéteres han demostrado que reducen las bacteriemias relacionadas con los catéteres (49). Si existe este tipo de bacteriemias se debe retirar el catéter e investigar mediante ecocardiografía transesofágica si existe endocarditis particularmente en los pacientes con sepsis a estafilococos. Se recomienda un tratamiento antibiótico con una duración al menos de 14 días (48). Se debe investigar siempre la contaminación bacteriana de los equipos de diálisis y la administración cuidadosa de viales endovenosos y otras inyecciones parenterales. Siempre será prudente y en la mayoría de los casos de identificar la fuente de la infección.

Referencias

1. Jungers P, Zingraff J, Man NK, Drüeke T, Tardieu B. the essential in hemodialysis. An illustrated guide. La Hague; Martinus Nijhoff MEDICAL Division. 1978: pp 102.
2. Scribner BJ, Caner JEZ, Buri R, Quinton W. The technique of continuous hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1960; 6: 88-103
3. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwith BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med. 1966; 275:1089-1092
4. Kotanko P, Kuhlmann MK, Levin NW. Hemodialysis: Principles and Techniques. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology, 5 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 1067-1074
5. Man NK, Jungers P. Principios fisicoquímicos de la diálisis. En Hamburger J, Crosnier J, Grünfeld JP, editores. Tomo 2. Ediciones Toray, Barcelona, España: 1982: 1185-1189.
6. Polkinghorne KR, Kerr PG. Acute complications during hemodialysis. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology, 5 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 1084-1096.
7. Lewicki M, Kerr PG, Polkinghorne KR. Blood pressure and blood volume: acute and chronic considerations in hemodialysis. Semin Dial. 2013; 26: 62-72.

8. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 66:1212-1220
9. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis. *Kidney Int.* 1991; 39:233-246.
10. Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Perazella MA. Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33:920-926.
11. Okada K, Abe M, Hagi C, Maruyama T, Maruyama N, Ito K, et al. Prolonged protective effect of short daily hemodialysis against dialysis-induced hypotension. *Kidney Blood Press Res.* 2005; 28:68-76-
12. Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:1883-1898.
13. Chen J, Gul A, Sarnak MJ. Management of intradialytic hypertension: the ongoing challenge. *Semin Dial.* 2006; 19:141-145.
14. Inrig JK, Oddone EZ, Hasselblad V, Gillespie B, Patel UD, Reddan D, et al. Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients. *Kidney Int.* 2007; 71:454-461.
15. Gunal AI, Karaca I, Celiker H, Ilkay E, Duman S . Paradoxical rise in blood pressure during ultrafiltration is caused by increased cardiac output. *J Nephrol.* 2002; 15: 42-47.
16. Bailey RA, Kaplan AA. Intradialytic cardiac arrhythmias: I. *Semin Dial.* 1994; 7:57-58.

17. Kant KS. Intradialytic cardiac arrhythmias: II. *Semin Dial.* 1994; 7:58-60.
18. Nakamura S, Ogata C, Aihara N, Sasaki O, Yoshihara F, Nakahama H, et al. QTc dispersion in haemodialysis patients with cardiac complications. *Nephrology (Carlton).* 2005; 10:113-118.
19. Jadoul M, Thumma J, Fuller DS, Tentori F, Li Y, Morgenstern H, et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:765-774.
20. Karnik JA, Young BS, Lew NL, Herget M, Dubinsky C, Lazarus JM, et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int.* 2001; 60: 350-357.
21. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1099-1107.
22. Alpert MA, Ravenscraft MD. Pericardial involvement in end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2003; 325:228-236
23. Stenvinkel S, Herzog CA. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 949-957
24. Schanzer H, Skladany M, Haimov M. Treatment of angioaccess-induced ischemia by revascularization. *J Vasc Surg.* 1992; 16: 861-864.
25. Khajehdehi P, Mojerlou M, Behzadi S, Rais-Jalali GA. A randomized,

doubleblind, placebo-controlled trial of supplementary vitamins E, C and their combination for treatment of haemodialysis cramps. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16:1448-1451.

26. Basile C, Giordano R, Vernaglion L, Montanaro A, De Maio P, De Padova F, et al. Efficacy and safety of haemodialysis treatment with the Hemocontrol biofeedback system: A prospective medium-term study. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16:328-334.

27. Ekbom KA. Asthenia crurumparaesthetica (irritable legs). *Acta Med Scand*. 1944; 118:197-209.

28. Barrière G, Cazalets JR, Bioulac B, Tison F, Ghorayeb I. The restless legs syndrome. *Prog Neurobiol*. 2005; 77:139-165.

29. Seifter JL, SamuelsMA. Neurologic Complications of Chronic Kidney Disease. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5 th edition. Philadelphia: El Sevier Saunders; 2015: 1000-1004.

30. Earley CJ. Restless legs syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348:2103-2109.

31. Arieff AI. Dialysis disequilibrium syndrome: Current concepts on pathogenesis and prevention. *Kidney Int*. 1994; 45:629-635.

32. Antoniazzi AL, Corrado AP. Dialysis headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2007; 11:297-303.

33. Cheung AK. Biocompatibility of hemodialysis membranes. *J Am Soc Nephrol*. 1990; 1:150-161.

34. Eaton JW, Leida MN. Hemolysis in chronic renal failure. *Semin Nephrol*. 1985; 5:133-139.

35. Remuzzi G. Bleeding in renal failure. *Lancet*. 1988; 1:1205-1208.
36. Lee KB, Kim B, Lee YH, Yoon SJ, Kang WH, Huh W, et al. Hemodialysis using heparin-bound Hemophan in patients at risk of bleeding. *Nephron Clin Pract*. 2004; 97: 5-10.
37. Cardoso M, Vinay P, Vinet B, Léveillé M, Prud'homme M, Téjedor A, et al. Hypoxemia during hemodialysis: A critical review of the facts. *Am J Kidney Dis*. 1988; 11:281-297
38. O'Quin RJ, Lakshminarayan S. Venous air embolism. *Arch Intern Med*. 1982; 142:2173-2176.
39. Oo TN, Smith CL, Swan SK. Does uremia protect against the demyelination associated with correction of hyponatremia during hemodialysis? A casereport and literature review. *Semin Dial*. 2003; 16: 68-71.
40. Gennari FJ. Acid-base balance in dialysis patients. *Semin Dial*. 2000; 13: 235-239.
41. Gennari FJ, Rimmer JM. Acid-base disorders in end-stage renal disease: Part II. *Semin Dial*. 1990; 3:161-165. No encontro en PubMed
42. Jaber BL, Pereira BJG. Dialysis reactions. *Semin Dial*. 1997; 10: 158-165.
43. Coppo R, Amore A, Cirina P, Scelfo B, Giacchino F, Comune L, et al. Bradykinin and nitric oxide generation by dialysis membranes can be blunted by alkaline rinsing solutions. *Kidney Int*. 2000; 58:881-888.
44. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. On the relative safety of parenteral iron formulations. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;

45. KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2:279-335.
46. Coppo R, Amore A, Cirina P, Scelfo B, Giacchino F, Comune L, et al. Bradykinin and nitric oxide generation by dialysis membranes can be blunted by alkaline rinsing solutions. *Kidney Int.* 2000; 58:881-888.
47. Hoenich NA. Membranes for dialysis: Can we do without them? *Int J Artif Organs.* 2007; 30:964-970.
48. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49:1-45.
49. Boyce JM. Prevention of central line associated blood stream infections in hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33:936-944.

Emergencias hipertensivas en la mujer embarazada

INTRODUCCIÓN

En 1928 se utilizó por vez primera el término de hipertensión maligna para describir a pacientes que presentaban una muy importante elevación de las cifras de presión arterial (PA) y con un rápido daño orgánico y con elevado índice de mortalidad (1). Generalmente estos pacientes con hipertensión arterial (HTA) maligna o acelerada se acompañaban de daño vascular el cual se manifestaba por hemorragias y exudados retinianos y edema de la papila y se asociaba a injuria renal aguda, microangiopatía, anemia hemolítica y encefalopatía (2).

Las investigaciones en las medidas terapéuticas para tratar este tipo de pacientes han logrado que la mortalidad que era en 1928 del 50% de los pacientes ha disminuido a menos del 10% después de 1990 (3).

La elevación de la presión arterial sistólica (PAS) y de la presión arterial diastólica (PAD) por encima de 180/120 mm de Hg se puede clasificar en emergencias o urgencias hipertensivas. Una emergencia

hipertensiva se define como una elevación de la PA con datos de lesión de órgano blanco tales como: isquemia coronaria, aneurisma disecante de aorta, edema pulmonar, encefalopatía hipertensiva, hemorragia cerebral y eclampsia (4).

En la emergencia hipertensiva la PA debe ser reducida en 20 a 40 mm de Hg en 10 a 30 minutos y utilizando drogas parenterales a fin de mitigar y limitar el daño de los órganos blancos. En la urgencia hipertensiva existe elevación de la PA sin daño agudo de órgano blanco. El descenso de la PA se hace en forma gradual durante horas y con medicación oral (5).

En este capítulo del libro sobre emergencias en nefrología se ha escogido la clasificación del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología para los trastornos hipertensivos del embarazo (6):

1. Preeclampsia-eclampsia (PE).
2. Hipertensión arterial crónica sea esencial o secundaria.
3. Hipertensión arterial crónica con preeclampsia asociada.
4. Hipertensión arterial gestacional, transitoria o tardía.

La PE es una enfermedad propia del embarazo, de reconocida morbilidad fetal y materna. Se define como la asociación de hipertensión arterial, proteinuria y edema de la cara y/o manos, sin embargo actualmente el edema que se produce hasta en un 60% de los embarazos normales no se toma en consideración para el diagnóstico de PE. La PE es reconocida clásicamente con la condición de que la hipertensión arterial y la proteinuria se desarrollen simultáneamente en el tercer trimestre de la gestación. Puede observarse antes de la 20 semana. En caso de mola hidatiforme e hidrops fetal. La hipertensión arterial

crónica se refiere a la elevación tensional no relacionada con el embarazo que, en general, es reconocida antes de la gestación, siendo la variedad primaria o esencial la más común de todas. Uno de los criterios para su diagnóstico es el de detectar cifras elevadas de presión arterial (140/90 mm de Hg) en los primeros meses de la gestación. Hipertensión arterial crónica con PE intercurrente, la hipertensión arterial crónica predispone a la PE, esta puede sospecharse si se agrava la hipertensión arterial y aparece proteinuria y edema. Los estudios deben orientarse a conocer la repercusión cardiovascular de la hipertensión arterial, a valorar una eventual nefropatía, a establecer la edad fetal y analizar los elementos clínicos que permitan diferenciarla de la PE y de la hipertensión gestacional. Hipertensión arterial gestacional, transitoria o tardía. En este caso se trata de una elevación anormal de la presión arterial que aparece al final del embarazo o en el puerperio, sin asociarse a proteinuria ni edema, que se normaliza en los 10 días siguientes al parto. Algunos autores consideran que se trata de una hipertensión arterial latente que el embarazo pone de manifiesto con una alta prevalencia de desarrollo de hipertensión arterial esencial en el futuro.

ETIOPATOGENIA

Las emergencias y urgencias hipertensivas se pueden presentar de novo, es decir en pacientes no hipertensos, sin embargo comúnmente son la complicación de una hipertensión primaria o secundaria (5). En algunos casos como en la eclampsia está clara la causa de la elevación sostenida de la PA. Aun cuando no se conoce la etiología de la preeclampsia-eclampsia si se sabe que existe un estado sistémico de vasoconstricción y disfunción endotelial.

En los pacientes crónicos, con tratamiento insuficiente existe un mal control de las cifras tensionales y en este tipo de pacientes la perfusión de los órganos blancos no es afectada debido al mecanismo de la

autorregulación. Se entiende por autorregulación la capacidad de los vasos sanguíneos de dilatarse o de contraerse en respuesta a cambios en la presión de perfusión logrando mantener normal la perfusión del órgano blanco. En este mecanismo que se encuentra presente en el cerebro y en los riñones participan los canales de calcio tipo-L (7).

La lesión de órganos blancos que se observa en las emergencias hipertensivas se origina por la incapacidad de los mecanismos autorreguladores en mantener una presión de perfusión normal en ciertos lechos vasculares del cerebro y de los riñones cuando la elevación de la PA se encuentra por encima del límite autorregulatorio (8).

Recientemente estudios de perfusión encefálica, establecieron que la encefalopatía hipertensiva se debe a una falla o quiebre de la autorregulación (9). Frente a una elevación súbita de la presión arterial, la contracción arterial es incapaz de mantenerse, y se dilatan las arterias, con aumento del flujo sanguíneo encefálico. (9). De los mecanismos que controlan el estado de vasodilatación-vasoconstricción de los vasos encefálicos: metabólicos, neurogénico y miogénico, este último es el más importante en mantener la curva de autorregulación del flujo sanguíneo encefálico. El fenómeno de vasodilatación que ocurre en la encefalopatía hipertensiva, no es un fenómeno mecánico pasivo, sino un fenómeno activo secundario a la vasoconstricción extrema de las arteriolas encefálicas, que determinan un ingreso excesivo de calcio a la fibra muscular, lo que a su vez promueve la activación de canales de potasio, calcio dependientes, produciendo relajación muscular. Este aumento de la presión arterial y vasodilatación, determina un aumento de la presión hidrostática capilar, favoreciendo la salida de líquido al intersticio. Por otra parte, el aumento de la presión arterial va a determinar un aumento de la permeabilidad vascular, principalmente por pinocitosis, sin alteración estructural de la pared, lo que es importante para entender la rápida y total reversibilidad que tiene este cuadro clínico, al disminuir la presión arterial (10).

Las cualidades antitromboticas del endotelio desaparecen debido a la lesión endotelial. Esto origina activación de la cascada de la coagulación y de las plaquetas, se aumenta la permeabilidad de la pared vascular, además las células del musculo liso vascular proliferan, existe isquemia tisular y finalmente necrosis fibrinoide. Se activan los sistemas hormonales con liberación de sustancias vasoactivas (SRAA, catecolaminas, endotelinas, vasopresina) y de esta manera se establece un círculo vicioso caracterizado por PA elevada y lesión vascular (5,11). La necrosis fibrinoide en las arteriolas del cerebro y de los riñones son los típicos cambios estructurales que se observan en las emergencias hipertensivas. Puede existir edema cerebral (8).

En sujetos sin hipertensión arterial o con hipertensión leve como por ejemplo en la mujer embarazada, los síntomas y signos de la emergencia hipertensiva se presentan con cifras bajas de HTA, lo contrario que en los pacientes hipertensos crónicos, ya que los cambios crónicos adaptativos se encuentran ausentes. Es preciso señalar que las emergencias hipertensivas se presentan en hipertensos crónicos. En estos pacientes crónicos además de la alteración del mecanismo de autorregulación puede existir una progresiva enfermedad arteriolar a nivel renal y cerebral y una alteración farmacológica de la autoregulación provocada por ejemplo por los bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridinicos o la furosemina.

EPIDEMIOLOGÍA

La exacta incidencia de las emergencias hipertensivas y de las urgencias no está claramente establecida y se estima que del 1% al 2% de los pacientes hipertensos desarrollan crisis hipertensivas (12). Un estudio en un departamento de emergencias sobre 14.000 pacientes hipertensos con crisis hipertensivas el 76% mostraba datos de una urgencia hipertensiva y el 24% se trataba de emergencias hipertensivas (13). La

eclampsia estuvo presente en el 5% de las emergencias hipertensivas en este estudio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ECLAMPSIA

Eclampsia o toxemia con convulsiones es la presencia de convulsiones en una mujer embarazada sin relación con una afección cerebral preexistente. La paciente puede referir mialgias y presentar convulsiones, intensa agitación y pérdida de la conciencia. Se trata de una paciente embarazada con preeclampsia la cual se manifiesta luego de las 20 semanas de gestación y caracterizada por hipertensión arterial y proteinuria acompañada de síntomas y signos menores como son aumento de peso de más de un kilogramo por semana, cefaleas, náuseas y vómitos, epigastralgias, edema de cara y manos, disminución de la agudeza visual y visión borrosa. La preeclampsia/eclampsia es una enfermedad propia de la mujer embarazada y existen factores de riesgo plenamente estudiados para que se presente tal emergencia y se señalan en la Tabla 9.1

Tabla 9.1 Factores de riesgo para preeclampsia/eclampsia

Preeclampsia diagnosticada en el embarazo actual
Primerizas (Primigestas)
Historia Familiar o Personal de Preeclampsia/Eclampsia
Obesidad, Hipertensión Crónica, Enfermedad Renal
Embarazo múltiple
Diabetes Mellitus
Enfermedades autoinmunes
Baja condición socioeconómica
Usuarías de cocaína, anfetaminas y otras ilícitas
Fertilización in vitro

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico no es difícil, ya que se trata de una mujer embarazada de más de 20 semanas con proteinuria, es decir preeclámpsica, quien presenta convulsiones y debe recibir soporte vital en UCI, ser evaluada exhaustivamente (Ver capítulo 3) en forma integral. Estas pacientes pueden presentar síntomas premonitores de eclampsia que se señalan en la Tabla 9.2

Tabla 9.2 Síntomas y signos premonitores de eclampsia (14)

PAS > 160 mm Hg, o PAD > 110 mm Hg
Proteinuria $\geq$ 2 gr./24 h, o 100 mg/dL en orina
Incremento de creatinina >2 mg/dL
Contaje plaquetario < 100.000, con evidencia de anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos, y/o incremento de LDH, y bilirrubina directa)
Aparición de dolor abdominal, especialmente epigástrico, y en región superior derecha. Náuseas y vómitos
Cefaleas, alteraciones visuales, y otras alteraciones de SNC
Descompensación cardíaca (EAP). Normalmente asociada con cardiopatía o hipertensión arterial crónica
Hemorragias retinianas, papiledema

EAP: Edema agudo pulmonar

Es raro que la eclampsia se instaure sin síntomas premonitores, y es variable el número de episodios. El cuadro comienza con la acentuación de los pródromos, a los que se suman unos rictus faciales peculiares. A esto, le sigue la fase tónica, con una contracción generalizada, de 15-20 segundos de duración. A continuación aparece la fase clónica, de una duración aproximada de 1 minuto, fase en la que pueden producirse lesiones como mordeduras de la lengua, incluso apnea. La fase de convulsión concluye con la aparición de coma de duración variable. Un episodio de eclampsia puede ser causa de muerte

de la paciente por hemorragia cerebral, por edema pulmonar debido a insuficiencia cardíaca o a una grave acidosis respiratoria o metabólica.

También es posible la aparición de fiebre elevada, posiblemente de origen central, con un significado pronóstico grave. Habitualmente existe cianosis, oliguria, proteinuria y cilindruria.

El estudio electroencefalográfico en la fase previa a la eclampsia no ofrece alteraciones que permitan predecir la intensidad del cuadro, y por el momento no ha podido observarse, una correlación entre EEG y la tensión arterial, edemas, proteinuria, síntomas cerebrales o hallazgos retinianos. En el curso del ataque, el EEG, refleja un patrón similar al de un estado epiléptico sin cambios locales.

La PEE normalmente regresa a las 24-48 horas después del parto, aunque puede verse hasta 7 días posterior al final del embarazo. Si apareciese cuadro de hipertensión arterial con convulsiones, más tarde a esta fecha, debería hacerse el diagnóstico diferencial de otras causas de convulsiones. Un síndrome parecido, posterior al 10 día postparto ha sido descrito en mujeres que reciben bromocriptina o inhibidores de la producción láctea (15).

La mortalidad de la eclampsia es del 1%. Las complicaciones más peligrosas son: daño permanente del SNC por crisis recurrentes, alteraciones por sangrado, insuficiencia renal, y muerte.

La mortalidad perinatal es del 37,9%, y sus causas son: infartos placentarios, retardo de crecimiento uterino, abrupcio placentae, e hipoxemia por la vasoconstricción uterina.

TRATAMIENTO

Una paciente con Eclampsia deber ser manejada en una Unidad de Cuidados Intensivos, ya que requiere soporte vital. Estas pacientes deben ser controladas de forma continua, vigilancia clínica estricta y continua administración endovenosa de hipotensores adecuados.

Además se requiere el control obstétrico de avanzada para el feto. El uso de los hipotensores debe ser cuidadoso por los mecanismos de autorregulación, los cuales deben ser bien conocidos para tomar las decisiones terapéuticas apropiadas, por ejemplo, tratar de disminuir de forma rápida la PA a niveles normales puede conducir a una alterada perfusión tisular (8). El descenso de la PA se acompaña de mejoría del fondo de ojo (exudados, edema de papila), la encefalopatía hipertensiva desaparece, mejoran el edema pulmonar y la función renal.

En la eclampsia las drogas de elección serían el labetalol y el urapidil (4), como medicamentos de segunda elección serían la isradipina, el sulfato de magnesio (S04Mg) y la nifedipina de acción prolongada, se deben evitar el nitroprusiato, los inhibidores de la enzima convertidora y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II. El propósito de esta medicación es el de controlar la PA, con una PAD igual o menor de 90 mm de Hg y proteger el flujo sanguíneo placentario.

El labetalol es un α -1, β -bloqueador, se utiliza a la dosis de 20-80 mg IV en forma de bolos cada 10 minutos o en infusión 0.5 a 2 mg/minuto. La acción se inicia a los 5 a 10 minutos y dura en promedio de 3 a 6 horas. Los efectos adversos más comunes son nauseas, vómitos, broncoconstricción, vértigo, bloqueo cardiaco, insuficiencia cardíaca, y hormigueo en piel y cuero cabelludo. El labetalol no pasa la barrera placentaria, en consideración a su poca solubilidad lipídica (12).

El urapidil, es un $\alpha 1$ -bloqueador y es un agonista de los receptores de la serotonina (5). Se utiliza a la dosis de 12.5 a 25 mg IV en forma de bolos y luego de 5 a 40 mg/hora en infusión. La acción se inicia a los 3 a 5 minutos y persiste la acción por unas 4 a 6 horas. Sus efectos adversos más notorios son la cefalea y los vértigos.

La isradipina es un bloqueador de los canales del calcio, se administra a la dosis de 0.15 $\mu\text{g/Kg/minute}$ IV, aumentando 0.0025 $\mu\text{g/kg/minute}$ cada 15 minutos y de mantenimiento una infusión de 0.15 $\mu\text{g/Kg/minute}$. La acción se inicia entre 1 a 10 minutos y su efecto dura de 1 a 2 horas. Los efectos adversos son cefalea, rubor facial, edema periférico, vértigo y taquicardia.

La nifedipina de acción prolongada puede ser utilizada en la eclampsia, es un bloqueador de los canales del calcio y su acción se inicia a los 10 minutos con un efecto máximo a los 60 minutos, la dosis es de 10 a 20 mg VO cada 30 minutos. Sus efectos adversos más frecuentes son la cefalea, mareos, edema periférico.

En todo paciente con una emergencia hipertensiva es muy importante evaluar el estado de hidratación del paciente antes de iniciar la terapia parenteral. En muchos casos y debido a la natriuresis aumentada por la elevación de la presión arterial los pacientes pueden estar depletados de volumen y de esta manera los diuréticos están contraindicados y se deben utilizar líquidos, los cuales ayudan a mejorar la perfusión de los órganos blancos y evitan descensos bruscos de las cifras de presión arterial (5).

En la Tabla 9.3 se hace una síntesis general del tratamiento de la mujer embarazada con eclampsia, recordando que este tipo de pacientes debe ingresar en una unidad de terapia intensiva para soporte vital.

Tabla 9.3 Tratamiento de la eclampsia

Reposición de la volemia
Tratamiento del vasoespaso
Tratamiento del metabolismo ácido-básico, y alteraciones electrolíticas
Corregir alteraciones de la coagulación
Reducir la irritabilidad del SNC
Control de la hipertensión arterial
Intentar disminuir o erradicar los posibles efectos adversos de la medicación antihipertensiva

Una vez que la presión arterial está controlada, se toma la decisión de terminar o no el embarazo, y proseguir un tratamiento continuado de la hipertensión arterial. La decisión de extraer el feto en una paciente con eclampsia es relativamente simple cuando la edad gestacional es de 36 semanas o mayor. Sin embargo la decisión se hace más difícil cuando la paciente no ha cumplido las 36 semanas de embarazo, siendo particularmente complicada cuando la edad gestacional es menor de 30 semanas. El problema consiste en sopesar los riesgos maternos asociados a la continuación del embarazo y los riesgos fetales asociados a un nacimiento prematuro. Las indicaciones para la terminación del embarazo siempre considerando la edad gestacional, madurez, y tamaño fetal, son las siguientes:

1. Absolutas:

a) Maternas: Convulsiones, Irritabilidad cerebral, fallo cardíaco, Oliguria (< 20 ml/h), hipertensión incontrolable, aumento de creatinina plasmática en más del 50%, trombopenia (< 150.000), anemia microangiopática, clínica de abruptio placentae.

b) Fetales: Distress fetal.

2. Relativas:

a) Maternas: Hipertensión grave, dolor epigástrico, proteinuria severa.

b) Fetales: Cese de crecimiento fetal

Referencias

1. Keith NM, Wagener HP, Kernohan JW. The syndrome of malignant hypertension. Arch Intern Med. 1928; 41:141-153.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A,, Cifrova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH)/European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007; 25:1105-1187.
3. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. Am J Hypertens. 2009; 22:1199-1204.
4. Sarafidis PA Bakris GL. Evaluation and treatment of hypertensive urgencies and emergencies.In: Johnson RJ , Feehally J, Floege J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 439-446.
5. Sarafidis PA, Georgianos PI, Malindretos P, Liakopoulos V. Pharmacological management of hypertensive emergencies and urgencies: Focus on newer agents. Expert Opin Investig Drugs. 2012; 21:1089-1106.
6. Rondon Nucete M, Díaz Perez H, Rondon Guerra AV, Díaz Alvarado H, Guerra Ana O. Manual Clínico de hipertensión arterial. 2014. Mérida, Venezuela. Talleres Gráficos Universitarios: 135-140.
7. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension.N Engl J Med. 2002; 347:1256-1261

8. Elliott WJ. Clinical features in the management of selected hypertensive emergencies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006; 48:316-325.
9. Becker K. Hypertensive encephalopathy, eclampsia, and reversible posterior leucoencephalopathy. *Critical Care Neurology. Continuum*. 2006: 30-45.
10. Heistad D. What's new in the cerebral microcirculation. *Microcirculation*. 2001; 8: 365-375.
11. Kaplan NM. Hypertensive crises. In: Kaplan NM, editor, *Kaplan's Clinical Hypertension*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006:311-324.
12. Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies: An update. *Curr Opin CritCare*. 2011; 17:569-580.
13. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension*. 1996; 27:144-147.
14. <http://tratado.uninet.edu/indautor.html>
15. Sibai BM, Scheneider JM, Morrison JC, Lipshitz J, Anderson GD, Shier RW et al. The late postpartum eclampsia controversies. *Obstet Ginecol* 1980; 55: 74-78

Urgencias en trasplante renal

INTRODUCCION

El trasplante renal prolonga la supervivencia, reduce la morbilidad, mejora la calidad de vida, permite la rehabilitación social y médica y reduce los costes asociados a la asistencia médica de los pacientes con enfermedad renal crónica estadio V (ERC). El trasplante renal es una intervención quirúrgica, con riesgos inherentes debidos a la anestesia y el propio procedimiento quirúrgico. Además, la necesidad de tratamiento inmunosupresor continuo puede provocar efectos secundarios relacionados con la inmunosupresión. En la evaluación previa al trasplante se valoran posibles contraindicaciones y factores de riesgo del trasplante (por ejemplo, neoplasia maligna o infección activa).

Una evaluación preoperatoria completa de todos los candidatos a trasplante es obligatoria para mejorar la supervivencia del órgano y el paciente en el periodo postrasplante. Dicha evaluación ha de repetirse con regularidad. El trasplante renal es una entidad clínica de uso corriente en todo el mundo y como procedimiento médico quirúrgico no está exento de complicaciones y se señala correctamente que los problemas quirúrgicos se presentan en los primeros días del trasplante y los

problemas médicos e inmunológicos suelen ocurrir posteriormente. Se debe ser muy vigilante en los primeros 60 días del postrasplante ya que en los dos primeros meses por ejemplo se presentan las crisis severas de rechazo agudo (1) que ameritan de inicio un tratamiento esteroideo agresivo con excelentes respuestas (2). La calidad de la función del injerto en general determina el tratamiento del receptor de trasplante renal durante los primeros siete días postrasplante (1). Típicamente la evolución se caracteriza por tres variantes: pacientes con una excelente función del injerto, pacientes con una función lenta del injerto y pacientes con función retardada del injerto (FRI), en el presente capítulo se hace hincapié en la FRI, la cual se relaciona con una mayor incidencia de rechazo agudo (RA) (3) y por tanto se abordará el tema del RA y la necrosis tubular aguda (NTA) como causa de la FRI, sin olvidar otras causas de la FRI que se señalan en la Tabla 10.1.

Tabla 10.1 Etiología de la función retrasada del injerto renal (FRI)

Necrosis tubular aguda	Urinoma
Trombosis arterial	Rechazo hiperagudo
Trombosis venosa	Nefrotoxicidad
Obstrucción ureteral	Síndrome urémico-hemolítico
Obstrucción catéter vesical	Contracción volumen intravascular

Se conoce que existen 5 variables (tiempo de isquemia fría, edad del donante, creatinina sérica del donante, índice de masa corporal (IMC) del receptor y la terapia de inducción) que contribuyen significativamente a la predicción de la FRI. Sin olvidar que Perez-Gutierrez y colaboradores señalan que “la muerte encefálica por enfermedad cerebro vascular es un factor predictor de la FRI “(3).

La función retardada del injerto (FRI) es una complicación común del trasplante renal y es conocida su relación con la sobrevida del injerto a corto y largo plazo. Se exploró la posibilidad de desarrollar una herramienta simple que pudiera predecir, con buena precisión, la aparición de FRI y ayudar así en la práctica clínica. Se construyó un escala, tentativamente llamado EFRI, de una cohorte francesa prospectiva multicéntrica, con 1844 adultos receptores de riñones de donantes fallecidos colectados desde el 2007 y registrados en el banco de datos del *Données Informatisées et Validées en Transplantation*. Esta escala fue asociada con una buena capacidad predictiva (en la curva ROC un área bajo la curva de 0.73). El cálculo de EFRI es facilitado por una aplicación disponible para dispositivos móviles, tabletas o computadoras en www.divat.fr/en/online-calculators/dgfs. La EFRI permitirá la clasificación de pacientes de acuerdo al riesgo de FRI al momento del trasplante y de esta manera facilitar las estrategias terapéuticas o el manejo específico (4, 5, 6).

RECHAZO DEL ALOINJERTO

INTRODUCCION

La función retardada del injerto (FRI) y el rechazo agudo constituyen dos de las principales complicaciones a corto plazo del trasplante renal y tienen gran impacto en la supervivencia del injerto a corto y largo plazo (7,8). Hay muchas definiciones de FRI, la más aceptada es: la necesidad de diálisis dentro de los primeros siete días después del trasplante. Su incidencia es de 2 a 29% en los trasplantes de donante fallecido (9). En algunas series los pacientes trasplantados complicados de FRI tienen una incidencia de rechazo agudo de un 49 %, comparados con los pacientes sin FRI cuya incidencia de rechazo agudo es del 35% (10).

El rechazo del aloinjerto se define como el daño tisular producido por mecanismos efectores de la respuesta aloinmune, originando el deterioro de la función del injerto (11). Han sido descritos dos tipos de rechazo: el mediado por células T (rechazo celular) y el rechazo mediado por anticuerpos (humoral). Ambos tipo de rechazo se caracterizan por aparecer en forma temprana o tardía en la evolución del trasplante, ser fulminantes o progresivos, aislados o concomitantes, y pueden compartir aspectos histopatológicos a la biopsia renal (12).

En la Tabla 10.2, se presentan los principios inmunológicos básicos a tomar en consideración en el campo del trasplante renal. Los interesados en profundizar sobre estos aspectos pueden consultar a Wonner KL (13).

Tabla 10.2 (I) Principios inmunológicos básicos en trasplante renal

Lesión por Isquemia reperfusión	
Presentación del antígeno	
Células presentadoras del antígeno	
Células T ontogénicas y especificidad del complejo	mayor de
histocompatibilidad (CMH)	
Vías del aloreconocimiento	
Complejo Mayor de Histocompatibilidad Clases I y II	
Antígenos leucocitarios humanos	
Antígenos leucocitarios heredados	
Antígenos de otros complejos de histocompatibilidad	diferentes al CMH

Tabla 10.2 (II) Principios Inmunológicos básicos en trasplante renal

Activación de las células T	
Receptor de células	
Correceptores de CD4 y CD	
Antígeno de acción del receptor de las células T: Señal 1	
Coestimulación de la célula T: Señal 2	
Diferenciación y expansión de la célula T	
Célula de memoria	
Funciones efectoras	

Función y diferenciación de los linfocitos T citotóxicos Activación de macrófagos Respuesta inmune humoral Linfocitos asesinos naturales Finalización de la respuesta inmune
Rechazo del aloinjerto: Celular, humoral, crónico Invasión celular del intersticio del aloinjerto renal
Tolerancia inmunológica

Se hacen algunas citas sobre estos principios básicos fundamentales en trasplante renal sin detallar, ya que no es el objetivo del presente libro y en base a la escogencia de los autores y según su importancia.

EL DAÑO POR LA ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

El daño por isquemia reperfusión (DIR) del aloinjerto ocurre durante la procura del órgano y el subsecuente trasplante. El dominador común en este daño es la inflamación, y en el mismo participan factores bioquímicos, celulares, endoteliales y tisulares específicos. La isquemia aguda conduce al daño tisular y la activación de las células endoteliales con participación de: neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos naturales asesinos y componentes moleculares como los receptores de tipo Toll, proteínas del complemento, quimioquinas, citoquinas.

Estos mediadores pro inflamatorios, originan la producción por las células epiteliales tubulares de la quimioquina (IL8), la cual atrae los neutrófilos por activación del receptor de superficie de la IL8. La acumulación de neutrófilos es el principal mediador celular de la obstrucción de la microvasculatura con la consiguiente destrucción tisular en el daño por isquemia-reperfusión.

PRESENTACIÓN DEL ANTÍGENO

En la presentación del antígeno se deben destacar las células presentadoras del antígeno (CPA), las cuales son células altamente especializadas y son capaces de activar a las células T. El antígeno por endocitosis se incorpora al interior de las CPA y luego se extiende sobre la superficie de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Las células T reconocen e interactúan con el complejo CMH-Antígeno y así este complejo se activa. Las células dendríticas, los macrófagos, y las células B son células presentadoras del antígeno siendo las células dendríticas las más potentes células presentadoras del antígeno. Las células dendríticas determinan si el antígeno inicia una respuesta inmune o la tolerancia (14).

Un principio fundamental en inmunología es aquel que señala que las células T no reconocen directamente las proteínas intactas extrañas, pero si las reconocen como péptidos al ser presentadas por el CMH y las células presentadoras de antígenos.

VÍAS DEL ALORECONOCIMIENTO ANTIGÉNICO

Las células T del receptor se pueden encontrar con el aloantígeno por dos vías una vía directa y otra vía indirecta. En la vía directa del aloreconocimiento, el antígeno del donante es presentado a las células T del recipiente como un péptido en el contexto de las moléculas intactas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). En el aloreconocimiento indirecto, el antígeno del donante es procesado por las células presentadoras del antígeno (CPA) del receptor y es presentado como un péptido en el contexto de las moléculas del CMH del receptor.

Se ha sugerido que la vía directa puede ser particularmente activa en las etapas iniciales del trasplante, cuando un gran número de células

presentadoras del antígeno del donante se encuentran presentes en el injerto. La presentación antigénica directa puede ocurrir también más tarde, cuando las células T del recipiente reconocen moléculas intactas del CMH del donante sobre células del injerto, por ejemplo endoteliales.

El reconocimiento indirecto del antígeno es el mecanismo fisiológico para la presentación de antígenos extraños. Los antígenos extraños son tomados por las células presentadoras del antígeno (CPA) y procesados intracelularmente y luego presentados como péptidos a las moléculas del CMH. En el transcurso del aloreconocimiento indirecto, las moléculas del CMH del donante son descargadas del injerto y procesadas por las CPA del receptor, en donde ellas son presentadas como péptidos a las células T del receptor en el contexto de las moléculas del CMH del receptor (15). Debido a que las moléculas CMH del donante son continuamente descargadas desde el injerto y presentadas a las CPA del receptor, el aloreconocimiento indirecto puede desempeñar un papel importante en el aloreconocimiento tardío, incluido el rechazo crónico.

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CMH)

Las moléculas clases I y II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) son las encargadas de presentar los antígenos que vienen de diferentes fuentes y que cumplen diferentes propósitos.

El sistema de moléculas clase I, está constituido por grupos de proteínas citosolicas, las cuales detectan tumores y patógenos intracelulares como virus y bacterias. Las moléculas de la clase I son reconocidas por las células T CD8 y así constituyen un mecanismo de vigilancia contra procesos infecciosos o células malignas para ser destruidas por los precursores de los linfocitos T citotóxicos (PLTC).

El sistema de moléculas clase II está constituido por complejos de proteínas extracelulares que son tomadas y procesadas por las células presentadoras de antígenos (CPA). Las moléculas de la clase II son reconocidas por las células T ayudadoras CD4 y permiten la generación de una respuesta inmune ante patógenos invasores los cuales son fagocitados por las CPA.

El locus que contiene los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (en humanos se denomina antígenos leucocitarios humanos, HLA por sus siglas en inglés) se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 y se divide en tres regiones: región clase I, región clase II y región clase III. Solamente las clases I y II codifican proteínas que intervienen en la presentación de los antígenos. Los genes claves del CMH son los genes clase I HLA-A, HLA-B y HLA-C y los genes clase II son HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR. Las proteínas de las clases I y II estructuralmente son semejantes pero son funcionalmente diferentes (16).

Las proteínas clase I, se expresan en casi todas las células con núcleo, aunque la cantidad expresada varia. Las proteínas clase II tienen una distribución celular más restringida, generalmente se limitan a las CPA profesionales de la médula ósea, incluidas células dendríticas, células B, macrófagos, células de Langerhans, y otras células del parénquima renal y células endoteliales. El interferón-gamma y otras citoquinas actuando sinérgicamente inducen los antígenos clase I y clase II en una gran variedad de células.

ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS Y TRASPLANTE

Los genes de las clases I y II del complejo mayor de histocompatibilidad son muy polimórficos en las regiones en donde codifican los péptidos que los constituyen. El polimorfismo predispone al rechazo del aloinjerto debido a que el antígeno presenta estructuras en un

individuo que son consideradas como extrañas por otro individuo no idéntico. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR siglas en inglés) ha permitido tipificar muchos polimorfismos de los antígenos leucocitarios humanos y hasta ahora se han identificados 2188 alelos para el HLA-A, 2862 para el HLA-B, 1746 para el HLA-C y 1393 para el HLA-DR (13).

COMPLEJO MENOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CMH)

Existen antígenos diferentes a los antígenos mayores de histocompatibilidad son los llamados antígenos menores, los cuales son proteínas que son por si mismas polimórficas y dentro de especies conocidas. Existen donantes y receptores idénticos para el CMH pero diferentes para los antígenos menores y pueden conducir al rechazo. Los antígenos menores son codificados por un gran número de cromosomas y son presentados solo como péptidos en el contexto del CMH del receptor (alorreconocimiento indirecto). Los antígenos menores hacen necesario la inmunosupresión entre hermanos no idénticos. Un ejemplo de antígeno menor de histocompatibilidad, es el masculino o antígeno H-Y, el cual es derivado de un grupo de proteínas codificadas sobre el cromosoma Y. La alorespuesta a este antígeno puede explicar la disminución de la sobrevida a largo plazo de los trasplantes renales entre hombre y mujer. El grupo sanguíneo ABO que se expresa sobre las células endoteliales y los glóbulos rojos también son antígenos menores de histocompatibilidad (17).

ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS T

Las células T son necesarias para el rechazo, ya que experimentalmente los animales desprovistos de células T mediante mutaciones o manipulación genética son incapaces de rechazar el aloinjerto. Las células T aloreactivas se localizan en las poblaciones de

células T de memoria e ingenuas, pero ambas requieren ser activadas por las moléculas extrañas del CMH

Las reacciones mediadas por células no propias y las mediadas por células T de memoria, son generadas rápidamente y con número elevado de células (respuesta secundaria). Durante el rechazo del aloinjerto ambas poblaciones celulares son estimuladas simultáneamente.

RECEPTOR DE CÉLULAS T

Cada célula T tiene cerca de 30.000 moléculas idénticas de antígeno-receptor. Cada receptor consiste en dos cadenas polipeptídicas diferentes, denominadas TCR α y β , las cuales se unen a través de un puente disulfuro. Los genes que codifican las cadenas TCR son miembros de una superfamilia de inmunoglobulinas (Ig), que se encuentran en las células B, T y NK (células asesinas naturales). El heterodímero α : β tiene una estructura similar al fragmento Fab de una molécula de inmunoglobulina y explica el reconocimiento del antígeno por muchas células T. En contraste con el receptor Ig de las células B, el TCR no reconoce el antígeno en su forma nativa pero lo reconoce como un péptido unido a las moléculas del CMH.

CORRECEPTORES CD4 Y CD8

Los correceptores CD4 y CD8 son importantes en la activación de las células T. Los correceptores CD4 y CD8 al unirse al CMH son necesarios para una respuesta inmune efectiva.

OCUPACIÓN DEL RECEPTOR DE LA CÉLULA T POR EL ANTÍGENO: SEÑAL 1

El heterodímero TCR α : β reconoce y se une a los péptidos ligandos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) pero no puede enviar

señales a las células hasta cuando el antígeno se ha unido al receptor de la célula T (señal 1) (Figura 10.1). El complejo funcional del receptor $\alpha: \beta$ heterodimer se asocia con un complejo de cuatro cadenas que envían señales (dos ϵ , una δ y una γ) denominadas en forma colectiva CD3. El acoplamiento del CMH con el heterodimer TCR, y con otros receptores asociados, inicia el proceso de señales desde el complejo CD3, lo cual conduce a la proliferación y diferenciación celular (18).

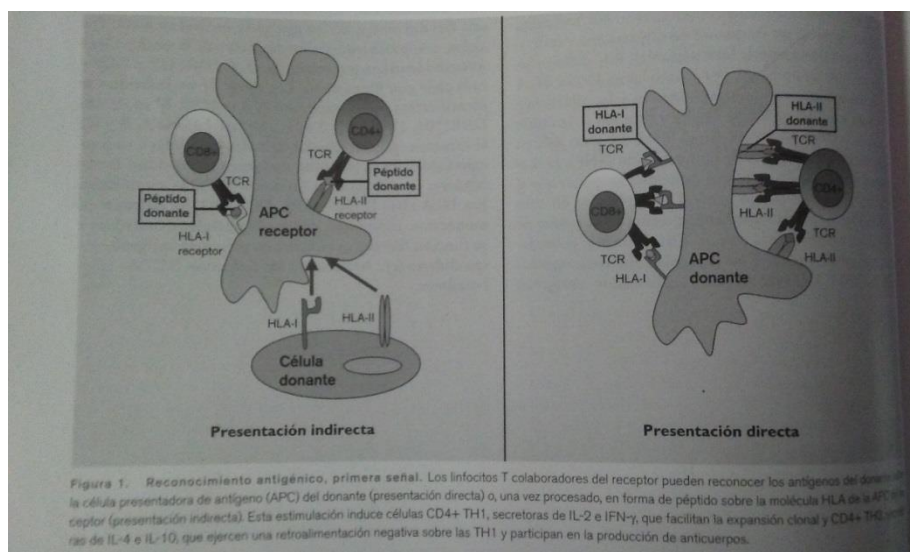


Figura 10.1 Reconocimiento antigénico, primera señal
Tomado con autorización de (55)

COESTIMULACIÓN DE LA CÉLULA T: SEÑAL 2

La Coestimulación de las células T constituye la señal 2 (Figura 10.2). La unión del complejo TCR-CD3 a los péptidos del CMH en las células presentadoras de antígeno (CPA) origina una señal que puede generar la expansión clonal de las células T propias y solo cuando las señales de coestimulación son apropiadas. Las células T CD8 requieren una fuerte señal de coestimulación y su expansión clonal es ayudada por

las células T CD4 interactuando con las mismas células presentadoras de antígeno (CPA) (células T ayudadoras).

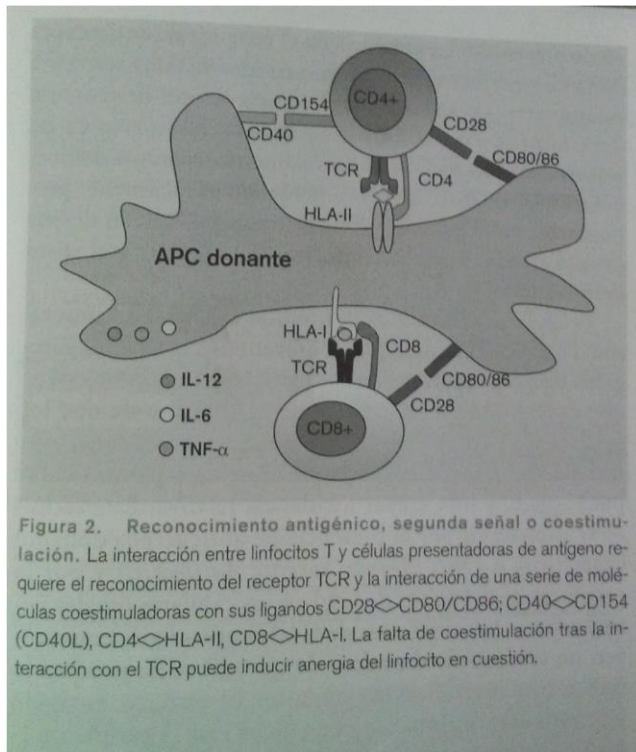


Figura 10.2 Reconocimiento antigénico, segunda señal o coestimulación
Tomado con autorización de (55)

Cuando un antígeno se une a los receptores de las células T (RCT) en ausencia de coestimulación no solamente no se produce la activación de las células T sino que se origina un estado de anergia, en el cual las células T se hacen refractarias a futuras activaciones y aún se produce apoptosis (muerte celular programada).

EXPANSIÓN Y DIFERENCIACIÓN CLONAL DE LAS CÉLULAS T

En muchas ocasiones el número de células T que reaccionan para formar un antígeno es muy pequeño. En consecuencia la respuesta inmune

efectiva requiere generalmente de la expansión clonal y la diferenciación de las células T.

Este proceso es ampliamente impulsado por citoquinas, incluidas la IL-2, la cual actúa sobre las células T de una manera autocrina o de una manera paracrina mediante la secreción de células T próximas. Las células T activadas producen la subunidad alfa (CD25) del receptor de la IL-2 (IL2R) capacitando así funcionalmente al receptor de señales, compuesto de las subunidades α , β y γ las cuales pueden unirse a IL-2 con gran afinidad, iniciando otra vía mediada en parte por una proteína denominada, blanco mammaliano de la rapamicina (mTOR). Un grupo de proteínas son entonces modificadas, permitiendo que la célula progrese de la fase G1 a la fase S del ciclo celular y cuyo resultado es su proliferación. Muchas citoquinas participan en este proceso y son citadas en la Tabla10.3 las que participan en el rechazo del aloinjerto, de donde proceden y sus efectos más notables.

Tabla 10.3 Citoquinas que participan en el rechazo del aloinjerto

CITOQUINA	PROCEDENCIA	EFEECTO
IL .1	Macrófagas, CD, CE, CAN	Proinflamatorias, expresión de moléculas de adhesión sobre CE, función sobre CAN
IL.2	Células T activadas	Proliferación de células T, en la función de las CAN y LTC, mantenimiento de CTR (Treg), producción de Ig por las células B, AMCI

		de las células T activadas
IL.4	Células T activadas	Activación de células T y proliferación de células B, diferenciación de células T ayudadoras 2, respuestas alérgicas, sobre regulación del complejo mayor de histocompatibilidad sobre las células B
IL.6	Células T, macrófagos, CE	Pro y antiinflamatorio en la fase aguda de la respuesta inmune
IL.10	Células T, macrófagos y CD	Anti-inflamatoria, supresión de la función de las CPA, inhibición de las CAN
IL.12	Macrófagos, CD	Proinflamatorias, diferenciación de células T ayudadoras 1, actividad de las CAN y de los LTC, producción de INF- γ y el FNT- α por las CAN y las células T
IL-15	Células epiteliales y estromales y los macrófagos	Proliferación de CAN de células T y memoria

		inmunológica en células T
IL-17	Células T	Proinflamatorias, y participa en reacciones alérgicas, función de las células T ayudadoras 17, estimula producción de citoquinas por muchos tipos de células
INF- γ	Células ayudadoras activadas 1, LTC, CD y CAN	Expresión del CMH por CE, Función de los macrófagos, diferenciación de células T ayudadoras 1, supresión de células T ayudadoras 2, adhesión y unión de las células T a las CE, actividad de las CNA
FTC- β	Células T y B, plaquetas, macrófagos	Antiinflamatorio, cicatrización de heridas, origina fibrosis
FNT- α	Macrófagos, células T y B, CE, CAN	Proinflamatorio, actúa en las respuestas de la fase aguda, es citotóxico

AMCI, activación muerte celular inducida; CAN, células asesinas naturales; CD, células dendríticas; CE, células endoteliales; CMH, complejo mayor de histocompatibilidad; CPA, células presentadoras de antígeno; CTR, células T reguladoras; FNT- α , factor de necrosis tumoral alfa; FTC- β , factor transformados del crecimiento beta; Ig, inmunoglobulina; IL, interleuquinas; LTC, linfocitos T citotóxicos.

Las células T CD4 y CD8 juegan papeles diferentes durante la respuesta inmune. Las células T CD4 son tanto reguladoras como efectoras y participan activamente en la secreción de citoquinas. Luego de una estimulación prolongada, las células T CD4 en algunas oportunidades tienden a expresar grupos de varias citoquinas, probablemente en relación al medio ambiente local, la naturaleza del antígeno y al tipo y el estado de activación de las células presentadoras del antígeno (CPA).

Los clones de las llamadas Th1 (células T ayudadoras 1) producen IL-2, IFN- γ y linfoquinas, mientras que los clones de Th2 producen IL-4, IL-5 y IL-10. Las citoquinas derivadas de las Th-1 participan en el crecimiento y maduración de los factores que originan los precursores de los linfocitos T citotóxicos (especialmente la IL-2) y de los macrófagos (particularmente el IFN- γ), mientras que las citoquinas derivadas de las Th-2 actúan sobre las células B. Las células Th-2 también participan en evitar que las células B a través de la IgG del complemento se fijen a los anticuerpos. En el rechazo del aloinjerto participan Th-1 y Th-2 y no es solo una respuesta de la Th-1.

CÉLULAS DE MEMORIA

En el trasplante la previa sensibilización al aloantígeno y la formación de células de memoria son un riesgo para el injerto y la pérdida del mismo. La memoria antigénica al aloantígeno se desarrolla luego de transfusiones sanguíneas, embarazos o trasplantes previos. La memoria

inmunológica es una característica especial que presenta la respuesta específica del sistema inmune.

Cuando un patógeno entra en contacto por primera vez con el sistema inmune, se activan células específicas. Esta activación consiste en la transformación de células nativas en dos formas celulares; unas, son las células activas, que actuarán sobre los antígenos. Las otras, son las células de memoria.

Al producirse un posterior contacto con ese mismo antígeno, las células de memoria actúan. Éstas no necesitan activarse, puesto que ya lo están. Las células de memoria se dividen rápidamente, creando una gran población de células activadas, de las que, parte se transformarán en células atacantes, y otra parte, de nuevo en otras células de memoria.

La respuesta producida por las células de memoria es más rápida y más duradera. De esta forma, el antígeno será destruido con mayor rapidez y no se producirá la enfermedad.

La memoria inmunológica permite una respuesta inmune, muy rápida y más efectiva que la respuesta ante un nuevo antígeno. Las células de memoria son más fácilmente activadas por las células T nativas, con un bajo requerimiento de coestimulación y con una gran producción de citoquinas. Además hay un gran incremento en la frecuencia de células T específicas del antígeno luego de la exposición ante un antígeno dado. Finalmente la exposición al antígeno origina una especificidad del repertorio de anticuerpos conduciendo a una más efectiva memoria antigénica. Las células T de memoria efectora son especializadas en entrar en los tejidos inflamados ya que ellas pueden madurar rápidamente dentro de las células T efectoras y producir grandes cantidades de citoquinas al ser reestimuladas.

La memoria celular se cree que persiste luego de la respuesta inmune inicial a través de la expresión de los genes antiapoptóticos Bcl-2 Bcl-xL, los cuales son inducidos primariamente por la IL-2, y la estimulación por las CD28 y las IL-15.

FUNCIONES EFECTORAS

Una vez que son activadas y se multiplican las células T cumplen funciones efectoras cuyo resultado es la destrucción del tejido trasplantado. Aunque las células T son esenciales para el rechazo agudo del aloinjerto, el mecanismo preciso por el cual las células T son mediadores en el rechazo del aloinjerto no es conocido completamente. Las células T ayudadoras CD4 pueden liberar numerosas citoquinas las cuales afectan la respuesta aloinmune. Estas células promueven una hipersensibilidad de tipo retardada, la cual promueve la liberación de óxido nítrico, las especies reactivas de oxígeno, el TNF- α por parte de los macrófagos. Las citoquinas de las células T pueden actuar directamente sobre las células del parénquima o indirectamente a través de sus acciones sobre el endotelio o sobre la vascularización del parénquima. Los factores TNF- α y TNF- β ejercen efectos citotóxicos locales sobre los receptores del injerto, incluyendo a las células endoteliales (TNF-R1) y las células tubulares (TNF-R2). El IFN- γ que es el prototipo de citoquina Th-1 es liberado por las células T CD4 y CD8 durante el rechazo. El IFN- γ origina la expresión del CMH clase II sobre el endotelio y del CMH clase I sobre el endotelio vascular, las células epiteliales y las células parenquimatosas del injerto. Las células T reguladoras (Treg) pueden tener un importante papel en suprimir la respuesta inmune y así mantener la tolerancia ante el aloinjerto.

FUNCIÓN Y DIFERENCIACIÓN DE LOS LINFOCITOS T CITOTOXICOS.

Los precursores de los linfocitos T citotoxicos pertenecen en su gran mayoría a la clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y relacionados solamente con las células T CD8. Los precursores de los linfocitos citotoxicos (PLC) una vez activados poseen dos mecanismo para destruir las células T blancos que requieren el contacto de célula a célula (19). El primer mecanismo se efectúa a través de la liberación de gránulos líticos especializados. Las perforinas y las granzinas B son dos proteínas que se localizan en los gránulos citoplasmáticos de los linfocitos T citotoxicos y las células asesinas naturales. Las perforinas se ligan totalmente al complemento y tienen la habilidad para formar poros a través de las membranas celulares y de esta manera destruir las células. El complejo perforinas-granzina B entra a la célula a través del receptor de la manosa-6-fosfato y luego de estar en el interior de la célula, la perforina permite que la granzina B entre dentro de la célula a través de vesículas localizadas en la superficie de la misma para provocar muerte celular programada es decir apoptosis (20). Existe una tercera proteína citotóxica la granulísina la cual también es capaz de producir apoptosis en sus células blanco. El segundo mecanismo es a través de las interacciones de los ligandos Fas/Fas (FasL). El Fas (CD95) es un miembro de la familia del TNF-R (factor de necrosis tumoral) y es un mediador de superficie de una vía activada por los FasL y produce apoptosis en sus células blanco. Ambas vías producen apoptosis a través de la activación de la cascada de las caspasas en sus células blanco. Los precursores de los linfocitos citotoxicos también liberan varias citoquinas que ejercen efectos citotoxicos directos como son el IFN- γ , el TNF- α y el TFN- β (21).

ACTIVACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS

Los macrófagos activados, son mediadores importantes en las respuestas tipo hipersensibilidad retardada, que puede originar destrucción tisular circunscrita o localizada. Los macrófagos deben ser activados para cumplir sus funciones inflamatorias y sus efectos citopáticos. Las células tipo Th1 participan en su activación por la interacción de CD40L con CD40 sobre los macrófagos y por la producción de IFN- γ , el cual sensibiliza los macrófagos para responder al IFN- γ . Es posible que las células T de membrana, asociadas al TNF- α y al TNF- β puedan ser sustitutas de la CD40L. Las células T CD8 también producen IFN- γ y puede activar los macrófagos. Los macrófagos activados producen TNF- α , radicales de oxígeno y óxido nítrico, los cuales son importantes por sus efectos citopáticos. Los macrófagos activados producen IL-12, la cual activa y diferencia las células T CD4 propias en el interior de la célula efectora Th1. La activación de los macrófagos puede ser inhibida por citoquinas como el factor β transformador del crecimiento (TGF- β) y la IL-10, muchas de las cuales son producidas por las células Th-2.

RESPUESTA INMUNE HUMORAL

Los espacios extracelulares del organismo son protegidos por la respuesta inmune humoral, en la cual los anticuerpos producidos por las células B producen la destrucción de los microorganismos extracelulares y previene el desarrollo de las infecciones intracelulares. Las inmunoglobulinas (Ig), en la superficie de la membrana actúan como receptores de las células B. La activación de las células B requiere la unión del antígeno con los receptores de las células B (RCB). La generación de anticuerpos ante muchas proteínas requiere por una parte de la unión del antígeno a los RCB y a la interacción de las células B con los antígenos específicos de las células T ayudadoras. Las células T ayudadoras estimulan las células B a través de la unión de CD40L con CD40 sobre las

células B, en esta estimulación participan la interacción de la familia de ligandos TNF-TNF-R, con la también secreción directa de citoquinas. Las células B activadas también envían señales a las células T a través de las moléculas de la familia B7 que promueven su continua activación.

En la inmunidad adaptativa la principal función efectora de las células B es la secreción de anticuerpos que se ocupan de neutralizar a los patógenos y sus productos tóxicos. La molécula del anticuerpo tiene dos funciones bien concretas. Una de ellas es la de unirse en forma específica a las moléculas del patógeno y que hace posible la respuesta inmune y la otra función es la de reclutar otras células y moléculas para destruir el patógeno unido al anticuerpo. Las cinco más importantes clases de anticuerpos son IgM, IgD, IgG, IgA e IgE. Las IgG son las más abundantes y tienen varias subclases, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. La molécula de IgG se compone de cuatro cadenas de polipeptidos, que comprenden dos cadenas idénticas ligeras (L) de 25 kd y dos idénticas cadenas pesadas (H) de 50 kd que forman una estructura flexible en forma de Y. Cada una de las cuatro cadenas tiene una región variable (V) la cual es amino terminal (es la denominada porción Fab) la cual permite la unión del antígeno y una región constante (C) (denominada porción Fc) y la cual determina el isotipo. Un isotipo es cada uno de los cinco tipos de anticuerpos, determinado por una de las cinco formas distintas de cadena pesada que los constituyen. Los isotipos de anticuerpos son IgM, IgE, IgG, IgD, IgA y cada uno de ellos tiene un grupo de funciones efectoras. Los subtipos IgM e IgA se caracterizan por variaciones estructurales adicionales (formar pentámeros y dímeros respectivamente). La región V de un anticuerpo dado, contiene segmentos hipervariables que definen la especificidad antigénica formando una superficie complementaria al antígeno y se denominan regiones determinantes complementarias (RDC).

Después de una adecuada activación y con la asistencia de las células T, previamente las células B nativas son sometidas a una muy

importante proliferación, secretan IgM y en seguida son sometidas a la diferenciación dentro de las células B de memoria, células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Durante este proceso el isotipo del anticuerpo puede cambiar (hacia IgA, IgG, o IgE) en respuesta a liberación de citoquinas por las células ayudadoras T, y el antígeno unido al anticuerpo adquiere características del anticuerpo y este puede modificarse por hipermutaciones somáticas de los genes de la V región. El anticuerpo puede funcionar en varias y diferentes vías una vez que se ha unido a su antígeno diana. Estos mecanismo incluyen: fijación al complemento, opsonización para fagocitosis del receptor FC (RfC), incluyendo células positivas: linfocitos B, células asesinas naturales, macrófagos, neutrófilos, opsonización para la lisis celular a través de células capaces de producir citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo: células naturales asesinas, macrófagos, neutrófilos y eosinofilos y además puede inducir la degranulación eosinofílica.

LINFOCITOS ASESINOS NATURALES (LAN)

Las células asesinas naturales son un subtipo de linfocitos periféricos que comparten funciones y características de desarrollo con los más numerosos linfocitos T CD8 (22). A diferencia de las células T o B, las células asesinas naturales, no tienen un receptor de superficie específico para el antígeno el cual es generado por recombinación génica. Las células asesinas naturales periféricas no requieren de coestimulación como las células T, y de inmediato liberan gránulos citotóxicos y citoquinas inflamatorias como el TNF- α y el IFN- γ al detectar dianas importantes.

En consideración a su potente función citolítica y a la potencial autoreactividad, la actividad de las células asesinas naturales es estrechamente regulada. Los mecanismos de activación incluyen citoquinas, anticuerpos unidos a los receptores Fc y ligandos unidos a receptores de tipo inhibitorio o activadores. El NKG2D es un receptor de activación que se expresa sobre todas las células naturales asesinas y sobre

los linfocitos naturales asesinos (23). La presencia de NKG2D ligandos e incluido su antígeno relacionado con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I, ha sido reportado en trasplante humanos sometidos a rechazo agudo del aloinjerto y necrosis tubular aguda. Así, los ligandos del NKG2D en el injerto pueden estimular una respuesta inmune celular citolítica luego del trasplante, interactuando con células asociadas al NKG2D incluidas las células asesinas naturales. Esta respuesta inmune potente citolítica en humanos se lleva cabo través de la asociación con la molécula adaptadora DAP10 (24).

PATOGENIA DEL RECHAZO AGUDO

La función del injerto renal se deteriora cuando existe un rechazo del aloinjerto que se define como el daño tisular originado por mecanismos efectores de la respuesta aloinmune (25). Clásicamente se distinguen dos tipos de rechazo agudo, un rechazo agudo mediado por células T (RAMCT) (Figura 10.3) y el rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) (Figura 10.4). Ambos tipos de rechazo se pueden presentar en forma temprana o tardía, pueden ser también fulminantes o sin mayores manifestaciones clínicas, se pueden presentar en forma aislada o concomitantemente con otros procesos por ejemplo infecciones del tracto urinario y pueden compartir datos anatomopatológicos en la biopsia del injerto (26). De la misma manera se consideraba que el papel que jugaba la inmunidad innata no estaba claro en el proceso del rechazo agudo del injerto. Ahora existen evidencias firmes que la respuesta innata inmune es una condición necesaria para activar los mecanismos del rechazo, así, hoy se sabe que las células T son incapaces de originar el rechazo agudo si la inmunidad innata no es activada (27).

INCORPORACIÓN DE CÉLULAS DENTRO DEL INTERSTICIO DEL INJERTO RENAL

Las células del sistema inmune es decir las células T, los macrófagos, las células B, las células plasmáticas, los eosinófilos y los neutrófilos son los responsables del rechazo del aloinjerto. Las células endoteliales y las tubulares son particularmente afectadas por estos mediadores, aun cuando existe una gran abundancia de células dianas en el injerto. Las células T son las principales efectores y reguladores de la respuesta aloinmune, en tanto que los macrófagos son posibles efectores y también ayudan en la remoción de las células apoptoicas. Las células B y las células plasmáticas producen aloanticuerpos y los neutrófilos originan daño importante sobre todo durante el rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA).

Se ha sugerido que son tres los mecanismos que explican el ingreso de los infiltrados celulares dentro del aloinjerto, en primer término la acumulación de leucocitos a lo largo de la pared de los vasos, proceso que es favorecido por las selectinas constitutivas y las moléculas inducibles de la lectina. Los leucocitos son estimulados por las quimioquinas proinflamatorias las cuales se producen en el tejido inflamado y así se atraen células dentro del infiltrado inflamatorio. En segundo término las quimioquinas se unen a los receptores de los leucocitos y ellos activan la función de adhesión de las integrinas. Las integrinas son $\alpha\beta$ heterodimeres. La adhesión contribuye al reconocimiento del antígeno a través de un mecanismo conocido con haptotaxis (ectocrecimiento de las células) los leucocitos son inducidos a desplazarse a lo largo de la pared de los vasos por un gradiente de adhesión. El tercer mecanismo responsable del ingreso de células dentro del aloinjerto es la transmigración. La participación de las integrinas y sus ligandos hacen que los leucocitos se aplanen y son sometidos a la diapédesis (la diapédesis (del griego diapedan, atravesar) es el paso de elementos formes de la sangre (por ejemplo, leucocitos) a través de fenestraciones

(ventanas) en los capilares para dirigirse al foco de infección sin que se produzca lesión capilar) a través de fenestraciones entre las células endoteliales. Las proteasas secretadas por los leucocitos reducen la membrana basal permitiendo que abandonen el vaso (sean capilares sanguíneos, vénulas). Una vez instalado en el intersticio, la secreción de metaloproteinasas, permite al leucocito, digerir la matriz extracelular para moverse a través del tejido en un gradiente de quimiocinas por un proceso denominado quimiotaxis. Una vez en contacto con el antígeno extraño en el aloinjerto, previamente activadas las células T, son capaces de secretar citoquinas proinflamatorias (células T ayudadoras) o células T citotóxicas para destruir las células extrañas. En trabajos experimentales se sabe que el aloreconocimiento por las células T se lleva a cabo en sitios perivasculares un día después del aloinjerto, mientras que el daño inmunológico parenquimatoso comienza el tercer día, coincidiendo con la emergencia de las células T, monocitos, macrófagos e infiltrados de células dendríticas (ICD). La tubulitis y arteritis se desarrollan a partir del 7 día (28).

RECHAZO AGUDO MEDIADO POR CÉLULAS T (RAMCT)

Los aspectos más característicos del RAMCT son la tubulitis, ocupación del epitelio tubular por células T infiltrantes y células mieloides de la serie de las células dendríticas. El deterioro de la función renal se correlaciona con la tubulitis y la inflamación arterial principalmente endotelial. Se produce apoptosis de las células dianas debido a la participación de los precursores de los linfocitos T citotóxicos los cuales liberan moléculas citotóxicas como la perforinas, la granzima B y la granulicina o bien por la participación del ligando de FasL sobre las células dianas. El ligando de Fas es una proteína transmembranaria de tipo II que pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral. Su unión con su receptor induce la apoptosis.

Durante el rechazo agudo se incrementa la expresión génica vinculada a la transcripción asociada a los linfocitos T citotóxicos y que incluye a la Perforina, Granzima B, el Fas ligando (FasL) y al factor efector de los linfocitos Th1. Además los linfocitos que expresan el ARNm y la proteína perforina están muy asociados con las células epiteliales tubulares. Se ha sugerido que la tubulitis puede afectar a un tipo específico de linfocitos citotóxicos que expresan la integrina CD103 la cual une el ligando de la cederina-E sobre las células epiteliales y originando así la retención de células T en los túbulos (13).

Las células T pueden mediar el rechazo bien a través de la secreción de citoquinas, o a través de los efectos directos de productos solubles o activan los macrófagos para que originen una respuesta del tipo de la reacción de hipersensibilidad retardada (RHR). La cual produce: liberación de especies reactivas de oxígeno, producción de enzimas proteolíticas, y eicosanoides. Estos productos pueden actuar directamente sobre el epitelio tubular o sobre la matriz intersticial o indirectamente a través de los efectos que produzca sobre el endotelio vascular. Uno de los argumentos en favor del papel petrogenético de las células T en el rechazo agudo, es que la endarteritis la cual se detecta en una minoría de biopsias provenientes de pacientes con RAMCT solo responde a las terapias anti-células T (por ejemplo ciclosporina A). La endarteritis no se asocia siempre con inflamación intersticial lo cual podría demostrar que existe una vía distinta a las células T para el rechazo túbulo intersticial. La glomerulitis se presenta en ocasiones en casos de RAMCT y las células que se encuentran son una mezcla de células T y macrófagos. Las células reguladoras Treg se observan concentradas en los túbulos durante el rechazo, sin embargo su papel durante el RAMCT es objeto de controversia.

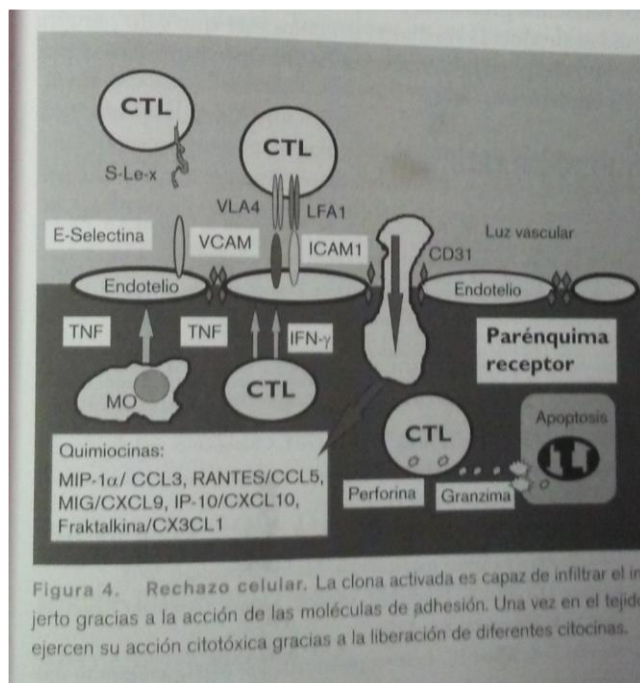


Figura 10.3 Rechazo celular
Tomado con autorización de (55)

RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS (RAMA)

El rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) o rechazo humoral (RH) es una situación clinicopatológica distinta y puede presentarse con o sin componentes del RAMCT. El Rechazo Humoral (RH) es una forma de rechazo del injerto mediado por la formación de anticuerpos citotóxicos anti-donante contra antígenos HLA clase I y en menor medida clase II, y que conlleva generalmente un peor pronóstico (29). El riñón muestra típicamente la acumulación de neutrófilos y monocitos en los capilares peritubulares y glomerulares, aun cuando el infiltrado puede estar completamente difuso en el aloinjerto (30). La tubulitis y la endarteritis son de poca expresión cuando un componente del RAMCT está presente. De la misma manera las células reguladoras Treg en el rechazo humoral están menos presentes que en el RAMCT lo

cual podría estar relacionado con el peor pronóstico que se observa en el rechazo humoral (31). Un subtipo de RAMA que resulta en la pérdida inmediata del injerto es el rechazo hiperagudo, el cual se debe a la presencia de anticuerpos anti-HLA clase preformados en el donante o en el caso de la incompatibilidad ABO. Este tipo de rechazo hiperagudo ahora es muy poco frecuente tomando en consideración los estudios de histocompatibilidad y los protocolos de desensibilización utilizados en los centros de trasplante (32).

Los aloanticuerpos son citotóxicos en consideración a su capacidad para activar el complemento. El C4d es un fragmento inactivo del C4b, este último es un producto activado a través de la vía clásica de la activación del complemento. El C4d no tiene un papel funcional, pero permanece en los tejidos durante varios días una vez que las Ig y el C1 han sido liberados. El depósito de C4d en el injerto renal se asocia con la presencia de anticuerpos anti-HLA clase I y II y su presencia en los capilares peritubulares indica la existencia de anticuerpos antidonante (33) y es un marcador que señala la fijación del anticuerpo en el endotelio. La aparición de edema a través de la liberación de la histamina por los mastocitos o células cebadas, el vasoespasmo por la liberación de prostaglandina E2 desde los macrófagos y la quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos vía C3a y C5a son todos efectos agudos del complemento. El incremento de la adhesión de moléculas al endotelio así como otras citoquinas y quimioquinas se debe al C3a y C5a los cuales son péptidos que funcionan como anafilotoxinas (34). La lisis de las células endoteliales puede ser causada por el complejo de ataque a la membrana del complemento C5b-9. Se puede causar daño celular también por los aloanticuerpos a través de vías independientes del complemento al reclutar leucocitos con receptores Fc, células naturales asesinas y macrófagos

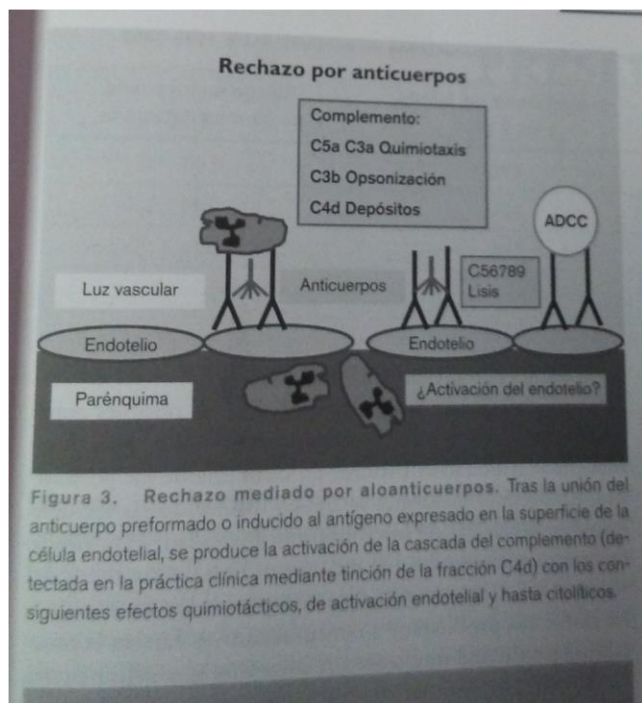


Figura 10.4 Rechazo mediado por aloanticuerpos
Tomado con autorización de (55)

ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL INJERTO RENAL DURANTE EL RECHAZO AGUDO

La práctica de la biopsia renal en los injertos renales es controversial sin embargo existen muchos centros de trasplante que la practican a los 6 meses, 2 años, 4 años y hasta 10 años luego del trasplante.

La alteración de la función en un aloinjerto renal requiere una biopsia para determinar la etiología de esta disfunción en ausencia de obstrucción ureteral, sepsis urinaria, estenosis de la arteria renal o niveles tóxicos de los inhibidores de la calcineurina (35). En los periodos temprano postrasplante el uso de la biopsia renal es muy útil para

establecer un diagnóstico diferencial entre un rechazo agudo, una necrosis tubular aguda o una nefropatía por el virus BK (Polioma virus).

En los periodos más avanzados del trasplante renal la biopsia renal sigue siendo de utilidad para diferenciar un crisis tardía de rechazo agudo, una nefropatía crónica del aloinjerto, una glomerulonefritis recurrente o de novo o la toxicidad por los inhibidores de la calcineurina. Existen las biopsias de protocolo para vigilar la evolución del injerto, para diagnosticar una rechazo subclínico y de esta manera adoptar la terapia inmunosupresora adecuada. Las biopsias para diagnosticar un rechazo agudo se pueden fijar en formalina solo para ser vistas con el microscopio de luz. Ahora bien si se sospecha un rechazo vascular se hace necesario la inmunotinción para C4d. Es útil recordar las características morfológicas que sugieren rechazo mediado por anticuerpos (36):

1. Lesiones tubulares similares a las de la necrosis tubular aguda.
 2. Neutrófilos y/o mononucleares en capilares peritubulares y/o glomérulos y/o trombosis capilar.
 3. Arteritis intimal / necrosis fibrinoide / inflamación arterial transmural
- Para el diagnóstico definitivo de un rechazo humoral se requiere:

1. Evidencia morfológica que lo sugiera (uno o varios de los tres hallazgos descritos anteriormente)
2. Evidencia inmunopatológica de reacción mediada por anticuerpos: C4d en capilares peritubulares o inmunoglobulinas y complemento en lesiones arteriales necrotizantes.
3. Evidencia serológica de anticuerpos anti-donante circulantes (contra antígenos HLA).

Sin embargo en la última Conferencia de Banff se han propuesto nuevos aspectos en el diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos (agudo y crónico) y podría ser que el C4d no sea tan útil en su diagnóstico, siendo más importantes la inflamación de la microcirculación y la detección de anticuerpos anti-donante (37).

Si existe una disfunción crónica del injerto renal o existe la sospecha de una glomerulonefritis recurrente o de novo, es necesario obtener material adicional para la microscopia electrónica y la Inmunofluorescencia.

En la actualidad y desde hace unos años para el análisis y estudio del tejido renal se utiliza la clasificación de Banff y a continuación se muestran algunas figuras de patología aguda del injerto. Estas figuras fueron tomadas de (38) y se modificaron en cuanto al contenido de las leyendas para hacerlas más fáciles de interpretar por los lectores de este libro. No se describe la clasificación de Banff ya que no se corresponde con los objetivos de esta publicación sobre emergencias en nefrología.

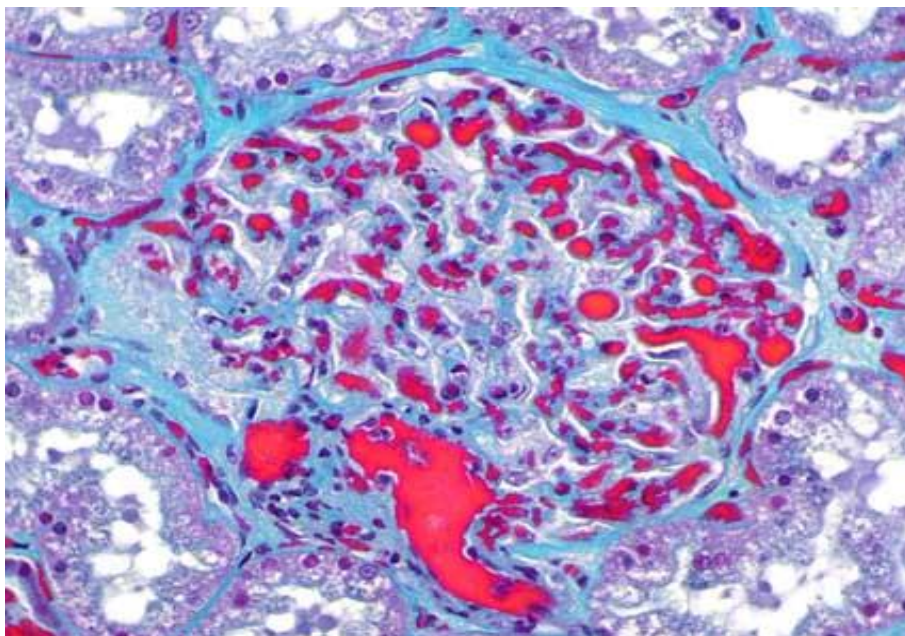


Figura 10.5 Rechazo agudo mediado por anticuerpos. En la imagen se observan, teñido con tricrómico, los trombos intracapilares en glomérulos y capilares peritubulares; hay leve distorsión de la arquitectura del penacho y algunos polimorfos intraluminales. (Tricrómico de Masson, X400).

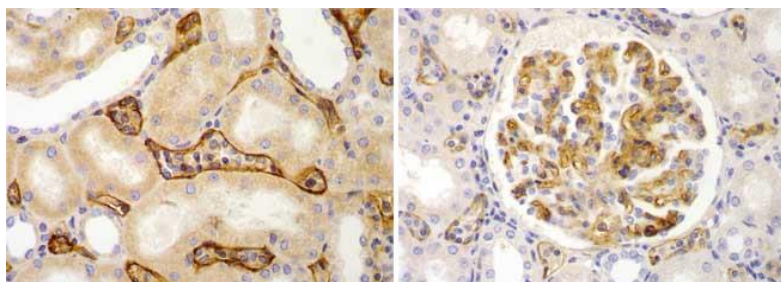


Figura 10.6 La inmunotinción para C4d se considera positiva cuando se detecta en las paredes de capilares peritubulares (CPT). La positividad en capilares glomerulares es menos específica. En ambas microfotografías hay positividad en CPT; en la izquierda se ve más intensa porque se utiliza una concentración más alta del anticuerpo anti-C4d; observe bien en la imagen de la derecha, la marcación de algunos CPT. (Inmunoperoxidasa para C4d, X400).

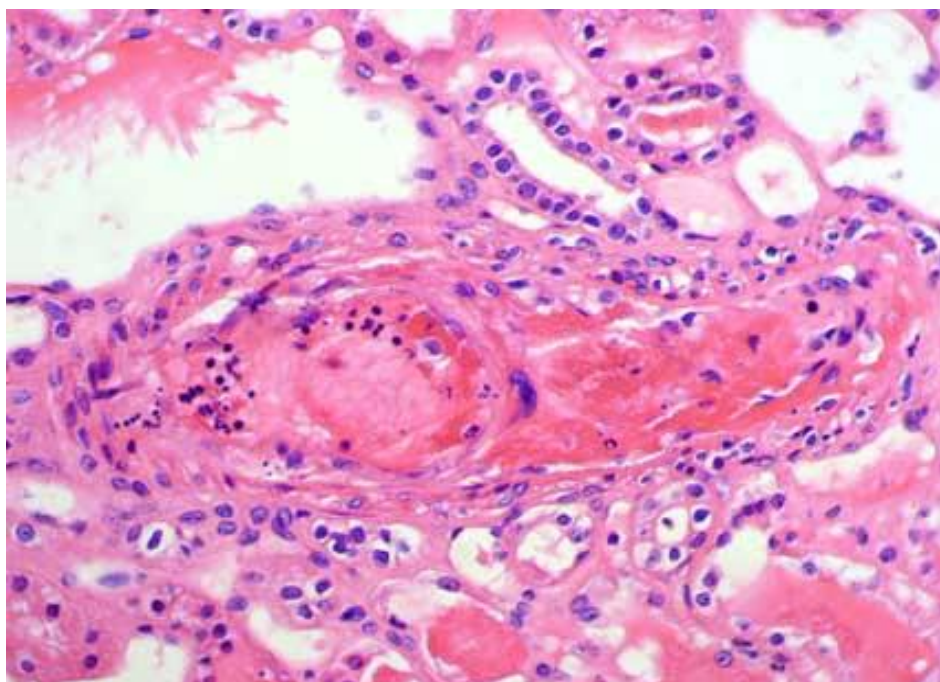


Figura 10.7 En rechazo agudo acelerado es característico encontrar rechazo vascular. En caso de respuesta inmune severa contra el endotelio se puede ver trombosis arterial. En esta arteria, a la izquierda, hay también infiltración de células inflamatorias en la pared y fragmentación nuclear (cariorrexis). (H&E, X300).

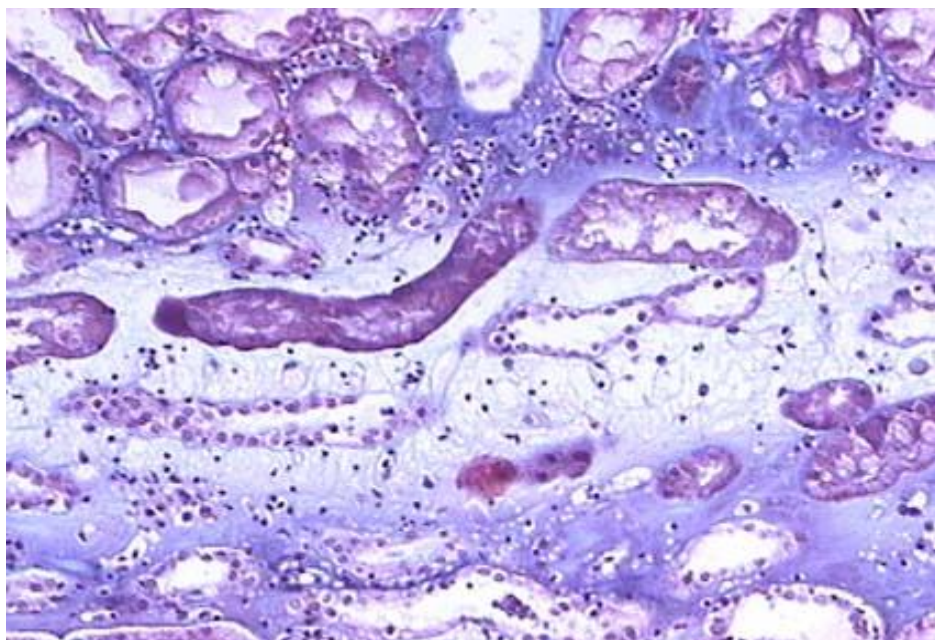


Figura 10.8 La inflamación intersticial en el rechazo se caracteriza por infiltrado de linfocitos activados; en muchos casos se puede ver, también, marcado edema del intersticio. Observe el estroma laxo, fibrilar, edematoso, separando los túbulos, en un caso de rechazo agudo tubulointersticial severo, tipo IB de Banff. (Tricrómico de Masson, X300).

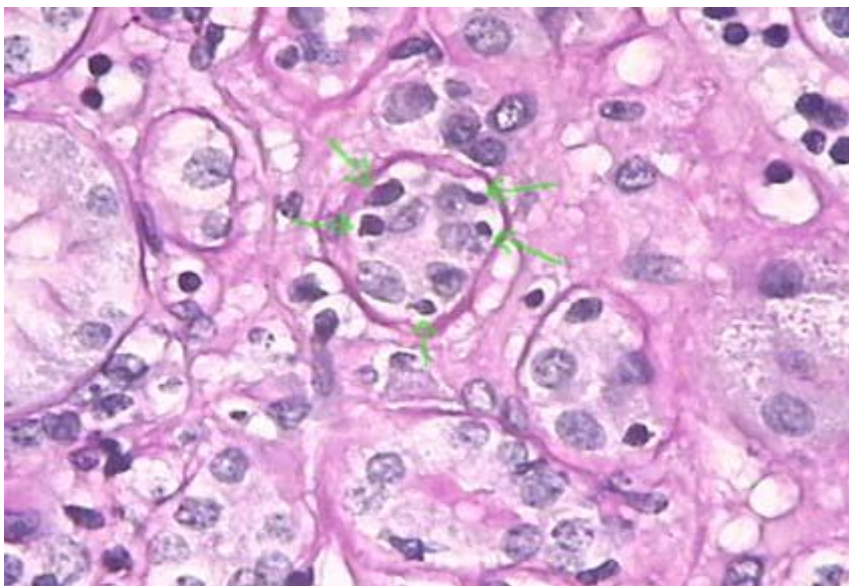


Figura 10.9 La tubulitis se caracteriza por la infiltración de linfocitos al epitelio tubular. Las tinciones en las que se resalta la membrana basal tubular permiten observar mejor la presencia de los linfocitos dentro del epitelio. Es muy frecuente que estas células inflamatorias se vean rodeadas de un espacio claro que las resalta (flechas). La severidad de la tubulitis se gradúa de acuerdo al número por área transversal del túbulo, en este caso 5 linfocitos: (PAS, X400).

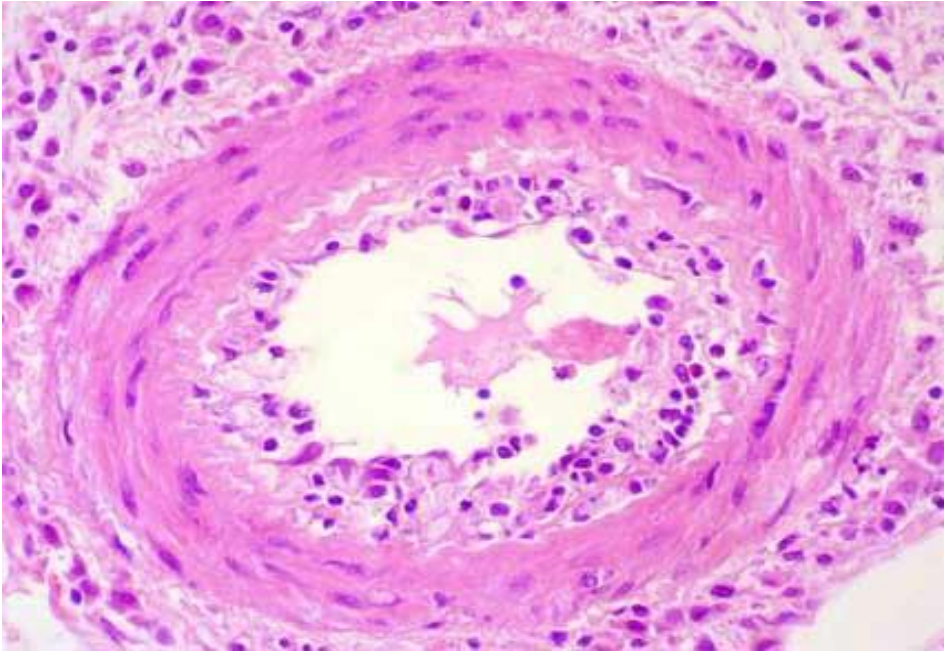


Figura 10.10 Las lesiones arteriales de rechazo pueden producir acúmulos de linfocitos y otras células en la íntima y el endotelio, lo que, sumado a la reacción de las células endoteliales y, en algunos casos, agregación de plaquetas y fibrina, puede producir disminución de la luz del vaso. Si esta reducción luminal es superior al 25% se considera que el grado de rechazo vascular es severo. (H&E, X400)

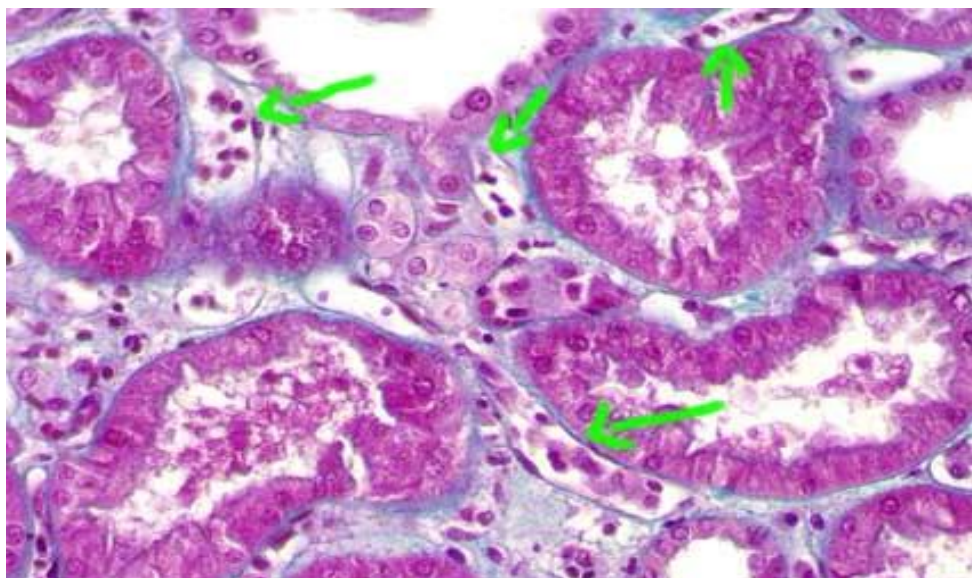


Figura 10.11 En los injertos renales con rechazo humoral es frecuente ver capilares peritubulares dilatados y con múltiples polimorfos y/o monocitos en su luz (flechas). Este hallazgo, sumado a positividad para C4d es muy sugerente de rechazo humoral, que debería confirmarse tratando de demostrar anticuerpos específicos contra antígenos del donante. (Tricrómico de Masson, X400).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las crisis de rechazo agudo precoces tienen un inicio brusco y evolucionan frecuentemente en pocas horas lo cual facilita el diagnóstico. En la Tabla 10.4 se señalan los signos clínicos más frecuentes de las crisis de rechazo agudo precoces.

Tabla 10.4 Manifestaciones clínicas más frecuentes de las crisis de rechazo agudo

Disminución franca de la diuresis, alcanzando la anuria en pocas horas
Disminución importante de la natriuresis
Disminución de la filtración glomerular con retención azoada
Proteinuria

Aumento de volumen del injerto renal
Aumento de la presión arterial
Hipertermia
Aumento de peso
Dolor en el área del injerto renal

La presentación clínica del rechazo agudo es común ya sea el mediado por células T o por anticuerpos. Esta sintomatología no es específica y se hace necesario considerar otras causas de disfunción del injerto y analizar los factores de riesgo individuales para desarrollar un rechazo agudo tal y como se señala en las Tablas 10.5 y 10.6 En los actuales programas de trasplante se incluyen individuos sensibilizados y donantes con anticuerpos específicos anti- HLA sometidos a protocolos de desensibilización y trasplantes ABO incompatibles, en este tipo de pacientes las crisis de rechazo agudo en un 25% tienen un componente humoral. En el rechazo agudo mediado por anticuerpos pueden existir datos de microangiopatía trombótica con anemia microangiopática y trombocitopenia. Si una vez producida la revascularización del injerto, se observa cianosis del mismo se habla de un rechazo hiperagudo y si luego de 3 a 14 días postrasplante se observa una disminución brusca de la diuresis es necesario diagnosticar una función retardada del injerto o un rechazo acelerado en este caso los anticuerpos anti-HLA específicos del donante son los responsables. Típicamente se observa un rechazo celular agudo tipo III y hemorragia intersticial a la biopsia renal (38).

Tabla 10.5 Diagnóstico diferencial de la etiología de la disfunción del aloinjerto renal

Primera semana postrasplante
Necrosis tubular aguda (NTA)
Rechazo hiperagudo o acelerado
Complicaciones urológicas
Obstrucción
Fuga urinaria
Trombosis vascular

Trombosis arteria renal Trombosis vena renal Contracción de volumen
Menos de 12 semanas después del trasplante Rechazo agudo Toxicidad por los inhibidores de la calcineurina Contracción de volumen Complicaciones urológicas Obstrucción Infección Pielonefritis bacteriana Infecciones virales Nefritis intersticial Reurrencia de la enfermedad de base
Después de las 12 semanas postrasplante Rechazo agudo Contracción de volumen Toxicidad por los inhibidores de la calcineurina Complicaciones urológicas Obstrucción Infección Pielonefritis bacteriana Infecciones virales Nefropatía crónica del aloinjerto Reurrencia de la enfermedad de base Estenosis de la arteria renal Enfermedades linfoproliferativas postrasplante

Tabla 10.6 Factores de riesgo para rechazo agudo

Riesgo elevado Sensibilización (PRA > 30 %) Trasplante previo Embarazos Transfusiones múltiples Función retardada del injerto
--

Donante fallecido
Donante de mayor edad
Isquemia fría prolongada
Donante de muerte cerebral
Donante con disfunción renal.
Donante HLA incompatible
Prueba cruzada positiva
Incompatibilidad ABO
Disminución rápida de los esteroides
Infección
Pielonefritis bacteriana
Citomagelovirus
Receptor adolescente
Receptor descendencia africana
Episodios previos de rechazo agudo
Bajo riesgo
HLA idénticos
Receptores de mayor edad con donantes jóvenes
Trasplante previo al inicio de diálisis
Donantes vivos
Primer trasplante

En ocasiones en la biopsia de un paciente trasplantado renal, se localiza un proceso inflamatorio en menos del 25% del intersticio renal, con tubulitis menor de cuatro células mononucleares por corte tubular, en estos casos se habla de rechazo limite, es decir que no se observan los datos histológicos francos de rechazo agudo. Como se observa es una definición patológica sin un claro significado clínico. Si el rechazo limite se asocia a disfunción del injerto o a una glomerulitis no es raro encontrar en la biopsia futuras datos de rechazo agudo y un tratamiento debe ser considerado (39).

TRATAMIENTO

En este aparte de este capítulo 10 de esta publicación sobre emergencias en nefrología se señalara las medidas profilácticas y de prevención para el rechazo renal agudo en el caso de pacientes con alto riesgo inmunológico de rechazo y aquellos pacientes considerados de bajo riesgo inmunológico. Posteriormente el tratamiento actual de las crisis de rechazo agudo y crónico.

PROFILAXIS

El objetivo primario del manejo del paciente trasplantado es la prevención de la perdida inmunológica del injerto en las etapas tempranas del trasplante renal. En la evolución del trasplante los riesgo para rechazo agudo disminuyen con el tiempo y en este caso los objetivos del manejo del paciente trasplantado se orientan hacia identificar los efectos secundarios de la medicación inmunosupresora y vigilar la aparición de enfermedades cardiovasculares y malignas. En general la conducta se orienta hacia un tratamiento inmunosupresor intenso en los primeros meses del trasplante y luego modificación y reducción del tratamiento inmunosupresor una vez concluidos los meses de alto riesgo.

PREVENCIÓN DEL RECHAZO CELULAR AGUDO MEDIADO POR CÉLULAS T

TERAPIA DE INDUCCIÓN.

La terapia de inducción se refiere al uso en cortas indicaciones de potentes inmunosupresores en el momento del trasplante y es ahora una estrategia común en los centro de trasplante tanto para los pacientes de bajo o alto riesgo inmunológico. Así por ejemplo para el 2011 y de acuerdo al Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR), en los Estados

Unidos de Norteamérica el 83% de los pacientes trasplantados recibieron terapia de inducción (38). En pacientes previamente sensibilizados con PRA superior al 30 %, pacientes con trasplantes previos, en pacientes con ancestros africanos, la terapia de inducción se combina con las dosis habituales de inmunosupresión para prevenir el rechazo. En aquellos pacientes con bajo riesgo inmunológico, receptores de donante vivo, primer trasplante la terapia de inducción colabora para disminuir la inmunosupresión de mantenimiento. En estudios recientes en Francia se observó que las tasas de rechazo eran semejantes en europeos descendientes de africanos que en europeos caucásicos (40). En muchas publicaciones sobre trasplante se sigue todavía señalando que el índice de rechazos es mayor en los afroamericanos que en los americanos de origen caucásico y la terapia de inducción es generalmente usada en la población de raza negra (41).

Los agentes para la terapia de inducción se pueden clasificar en aquellos que depletan las células T y los que no depletan las células T. Se utiliza ampliamente el basiliximab, el cual es un anticuerpo monoclonal humanizado antagonista de la cadena alfa del receptor de la IL-2 (antígeno CD25) y al inhibir estos receptores se inhibe la proliferación de las células T. Se ha observado que al utilizar los antagonistas de los receptores de la IL-2 en unión a la ciclosporina y en ausencia del mofetil de micofenolato se disminuyen las tasas de rechazo agudo y los efectos adversos son de poca cuantía (38).

Los agentes depletantes conocidos son la globulina antitimocítica, el OKT3 y el anti-CD52 (Alemtuzumab). La terapia de inducción con anticuerpos poli o monoclonales se debe utilizar en pacientes con elevado riesgo inmunológico, pacientes hipersensibilizados, segundos o terceros trasplantes, pacientes con riesgo de retraso en la función del injerto, por ejemplo donantes en parada cardíaca, con la idea de utilizar pautas de inmunosupresión con dosis bajas de anticalcineurínicos y combinando antiproliferativos sin ciclosporina o tacrolimus (42). La globulina

antitumócica es una preparación policlonal de anticuerpos de acción directa sobre las células T obtenida a partir de animales inmunizados con células linfoides derivadas del timo. Un anticuerpo policlonal derivado de los equinos al parecer tiene menos efectividad en el tratamiento del rechazo agudo (43). El OKT3 (AntiCD3), es un anticuerpo monoclonal derivado del ratón que actúa directamente sobre la subunidad CD3 de los receptores de las células T, también depletan estas células, pero se vincula a la respuesta innata para anticuerpos extraños, lo cual resulta en un síndrome de liberación de citoquinas caracterizado por fiebre, cambios hemodinámicos severos, edema pulmonar y no es de uso corriente en nuestro medio.

Los agentes depletantes son efectivos en la inhibición de la respuesta de las células T, sin embargo existen dudas sobre la seguridad de su uso a largo plazo. Algunos registros señalan que existe un incremento en el riesgo de desarrollar linfomas cuando los agentes depletantes son comparados con los no depletantes (44). Los pacientes con elevado riesgo inmunológico –ya citados- se benefician con un tratamiento en base a los agentes depletantes.

PREVENCIÓN DEL RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS: DESENSIBILIZACIÓN

Los pacientes que tienen donantes con anticuerpos específicos anti-HLA o aquellos pacientes con donantes ABO incompatibles tienen un claro riesgo de presentar un rechazo agudo mediado por anticuerpos si antes del trasplante no se toman medidas específicas. Los protocolos de desensibilización permite este tipo de trasplantes y la desensibilización facilita remover los anticuerpos preformados con plasmaferesis, así como la supresión de la producción y la acción de los anticuerpos preformados mediante la inmunoglobulina intravenosa y la inhibición de las células B con el uso del rituximab.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO PARA PREVENIR EL RECHAZO AGUDO

Los anticalcineurínicos, los antiproliferativos y los esteroides constituyen el tratamiento de mantenimiento en los pacientes trasplantados renales más utilizados en todo el mundo y más concretamente en Mérida, Venezuela. En muchos centros de trasplante se siguen protocolos que incluyen la disminución y hasta suspensión de los anticalcineurínicos y los esteroides. La ciclosporina cuyo uso se inició en la década de 1980 ha sido sustituida en muchos centros por el tacrolimus que junto al mofetil de micofenolato (MMF) es el régimen más utilizado por ahora en la mayoría de los programas de trasplante renal. También se utiliza la azatioprina y los inhibidores mTOR. Los inhibidores de mTOR tales como el sirolimus y el everolimus han demostrado similar capacidad para disminuir las crisis de rechazo agudo que los MMF (45). Los inhibidores mTOR inhiben la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular y aparentemente tiene una acción antiproliferativa adicional sobre las células no inmunes que puede contribuir a aumentar sus efectos adversos como: retardo en la cicatrización, proteinuria, lenta recuperación de la función retardada del injerto, formación de linfocitos pero también reducen la incidencia de infecciones virales y de la malignidad (46,47).

TRATAMIENTO

El tratamiento del rechazo agudo mediado por células T en muchos centros depende de los resultados de la biopsia del injerto y de los resultados una vez practicados los bolos de metilprednisolona de 3 a 5 días. En nuestro Centro de Trasplantes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela se utilizan bolos de 250 mg, 500 mg o 1 gramo/día de acuerdo a las características clínicas de los pacientes y durante 3 días, posteriormente se administra prednisona a la dosis de 100 mg/día durante 5 días y luego se disminuye la dosis de prednisona diariamente hasta alcanzar 12.5 mg/día (48). El

Centro de Trasplantes del IAHULA presentó un trabajo en el XVI Congreso de Trasplantes de América Latina y el Caribe, en el 2001 en el cual se señalaba la experiencia en el manejo del rechazo agudo de los pacientes trasplantados renales y en el mismo se observa que la respuesta al tratamiento esteroideo fue del 72% (49) lo cual está de acuerdo a lo publicado por Cruzado y Col (50). En general esta terapéutica con bolos de metilprednisolona tiene una respuesta favorable si la lesión histopatológica del injerto es de tipo tubulointersticial (clasificación de Banff actual de tipo IA o IB). Como se observa en el trabajo señalado entre el 60 al 70% de los pacientes responden a la terapia esteroidea que se caracteriza por un aumento del volumen urinario/día y una disminución de la creatinina en los 5 primeros días. Si la respuesta a los esteroides no es correcta, se impone la realización de una biopsia del injerto y si en la misma se observa lesión vascular, clasificación de Banff tipo IIA o IIB, se debe agregar al tratamiento un anticuerpo depletante de las células T al menos por 14 días. En nuestro Centro de Trasplantes, Mérida, Venezuela se utiliza la Timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) a la dosis de 1.5 mg/kg de peso día. En estos pacientes sin respuesta a los esteroides se puede continuar la terapia de mantenimiento con tacrolimus si no ha sido aún utilizado (51). Por otra parte si el tratamiento de mantenimiento es libre de esteroides su reinicio está plenamente justificado (52).

En el caso del rechazo agudo mediado por anticuerpos la situación es más compleja y por tanto su tratamiento. En estos casos debe existir además de la lesión renal, la inmunotinción positiva para C4d en los capilares peritubulares, la inflamación de la microcirculación y la detección de los anticuerpos antidonante específicos (37). También se debe sospechar este tipo de rechazo en los pacientes previamente sensibilizados o con un panel de reactividad antigénica (PRA) superior al 30%. El tratamiento está dirigido a eliminar las inmunoglobulinas patogénicas mediante la plasmaferesis y a inhibir a suprimir la producción de anticuerpos mediante las inmunoglobulinas intravenosas.

Estas últimas se deben administrar a la dosis de 100 a 200 mg/kg luego de cada intercambio plasmático. Si esta conducta no es útil y de acuerdo a la experiencia de cada centro se puede utilizar el Rituximab anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B, induciendo muerte celular es decir es un depletor de los linfocitos B. El Bortezomib que es un inhibidor del proteosoma y el cual inhibe la producción de anticuerpos en forma directa y se utiliza con los intercambios plasmáticos y las inmunoglobulinas intravenosas. El Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la activación terminal del complemento reduciendo los riesgos del rechazo agudo mediado por anticuerpos así como las glomerulopatía del trasplante en pacientes trasplantados con prueba cruzada positiva (53). También se han reportado rechazos agudos refractarios tratado con esplenectomía (54). Estos tratamientos se deben ayudar con el uso de corticosteroides en altas dosis y terapia con anticuerpos que depleten las células T en el entendido que existe evidencia histológica de que puede asociarse un rechazo mediado por células T.

Referencias

1. William J, Amend C, Vincenti F, Tomlanovich SJ. Primeros dos meses tras el trasplante. En: Danovitch GM, Ed, 3th Edición. Trasplante Renal. Madrid: Marban Libros, SL; 2002: 163-181.
2. Shinn C, Malhotra D, Chan L, Cosby RL, Shapiro JL. Time course of response to pulse methylprednisolone therapy in renal transplant recipients with acute allograft rejection. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 304-307
3. Pérez-Gutiérrez A, Morales-Buenrostro LE, Vilatobá-Chapa M, Mendoza-De-la-Garza A, Vega-Vega O, Gabilondo-Pliego B, Alberú J. Factores de riesgo para el desarrollo defunción retardada del injerto en receptores de trasplante renal de donante fallecido y su impacto en la supervivencia de paciente e injerto. *Revista de Investigación Clínica (Mexico)*; 2013: 109-115.
4. Chapal M, Foucher Y, Marguerite M, Neau K, Papuchon E, and Daguin P et al. PREventing Delayed Graft Function by Driving Immunosuppressive InduCtion Treatment (PREDICT-DGF): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015; 16: 282. Doi: 10.1186/s 13063-015-0807-x
5. Irish WD, Ilsley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transpl.* 2010; 10:2279–2286.
6. Jeldres C, Cardinal H, Duclos A, Shariat SF, Suardi N, Capitanio U. Prediction of delayed graft function after renal transplantation. *Can Urol Assoc J.* 2009; 3:377–382.

7. Koning OHJ, Ploeg RJ, Van Bockel JH, Groenewegen M, van der Woude FJ, Persijn GG, et al. Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. European Multicenter Study Group. *Transplantation* .1997; 63: 1620-1628.
8. Cheung CY, Chan HW, Chan YH, Chau KF, Li CS. Impact of delayed graft function on renal function and graft survival in deceased kidney transplantation. *Hong Kong Med J*. 2010; 16: 378-382.
9. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* .2004; 364: 1814-1827.
10. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function, allograft, and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1039-1047.
11. Ponticelli C. The mechanisms of acute transplant rejection revisited. *J Nephrol*. 2012; 25: 150-158.
12. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: Current perspectives. *Transplantation*. 2012; 93:1-10.
13. Wonner KL. Immunologic Principles in Kidney Transplantation. In: Johnson RJ , Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2015: 1132-1143.
14. Morelli AE, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7: 610-621.

15. Gokmen MR, Lombardi G, Lechler RI. The importance of the indirect pathway of allorecognition in clinical transplantation. *Curr Opin Immunol*. 2008; 20:568-574.
16. Jones EY. MHC class I and class II structures. *Curr Opin Immunol*. 1997; 9: 75-79.
17. Bates RL, Frampton G, Rose ML, Murphy JJ. High diversity of non-human leukocyte antigens in transplant-associated coronary artery disease. *Transplantation*. 2003; 75:1347-1350.
18. Wange RL, Samelson LE. Complex complexes: Signaling at the TCR. *Immunity*. 1996; 5: 197-205.
19. Barry M, Bleackley RC. Cytotoxic T lymphocytes: All roads lead to death. *Nat Rev Immunol*. 2002; 2:401-409.
20. Buzza MS, Bird PI. Extracellular granzymes: Current perspectives. *Biol Chem*. 2006; 387:827-837.
21. Al-Lamki RS, Wang J, Skepper JN, Thiru S, Pober JS, Bradley JR. Expression of tumor necrosis factor receptors in normal kidney and rejecting renal transplants. *Lab Invest*. 2001; 81:1503-1515.
22. Young NT. Immunobiology of natural killer lymphocytes in transplantation. *Transplantation*. 2004; 78:1-6.
23. Suarez-Alvarez B, Fernandez-Sánchez A, Lopez-Vazquez A, Coto E, Ortega F, López-Larrea C. NKG2D and its ligands: active factor in the outcome of solid organ transplantation? *Kidney Int Suppl*. 2011; 1: 52-57.

24. Wu J, Song Y, Bakker AB, Bauer S, Spies T, Lanier LL, Phillips JH. An activating immunoreceptor complex formed by NKG2D and DAP10. *Science*. 1999; 285:730–732.
25. Ponticelli C. The mechanisms of acute transplant rejection revisited. *J Nephrol*. 2012; 25:150-158.
26. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: Current perspectives. *Transplantation*. 2012; 93:1-10.
27. Cucchiari D, Podestà MA, Ponticelli C. The critical role of innate immunity in kidney transplantation. *Nephron*. 2016; 132: 227-237.
28. Einecke G, Mengel M, Hidalgo L, Allanach K, Famulski KS, Halloran PF. The early course of kidney allograft rejection: Defining the time when rejection begins. *Am J Transplant*. 2009; 9: 483-493.
29. Halloran PF. The Clinical Importance of Alloantibody- Mediated Rejection. *Am. J. Transplant*. 2003; 3:639-640.
30. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: Diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:1046-1056.
31. Veronese F, Rotman S, Smith RN, Pelle TD, Farrel ML, Kawai T, et al. Pathological and clinical correlates of FOXP3+ cells in renal allografts during acute rejection. *Am J Transplant*. 2007; 7:914-922.
32. Oppenheimer F, Revuelta I, Serra N, Lozano M, Gutiérrez-Dalmau A, Esforzado N y col. Trasplante renal ABO incompatible: de un sueño a una realidad. Experiencia del Hospital Clínic de Barcelona. *Nefrologia*. 2010; 30 :54-63

33. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmuller C, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early graft loss. *Kidney International* 1993; 43: 1333-1338.
34. Colvin RB, Smith RN. Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5:807-817.
35. Topham PS, Chen Y. Renal biopsy. In: Johnson RJ , Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 71-78
36. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant.* 2003; 3:708-714.
37. Mengel M, Sis B, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2012; 12: 563-570.
38. Wiseman AC, Cooper JE. Prophylaxis and treatment of kidney transplant rejection. In: Johnson RJ , Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 1176-1187.
39. Meehan SM, Siegel CT, Aronson AJ, Bartosh SM, Thistlethwaite JR, Woodle ES, et al. The relationship of untreated borderline infiltrates by the Banff criteria to acute rejection in renal allograft biopsies. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10:1806-1814.
40. Pallet N, Thervet E, Alberti C, Emal-Aglaré V, Bedrossian J, Martinez F, et al. Kidney transplant in black recipients: are African

Europeans different from African americans? *Am J Transplant.*2005; 5:2682-2687.

41. Young CJ, Gaston RS. Renal transplantation in black Americans. *N Engl J Med.* 2000; 343:1545-1552.

42. Belmonte A Andrés, González Monte ME, Gutiérrez Sánchez MJ, Morales Cerdán JM. Clínica del Trasplante Renal. Protocolos de Inmunosupresión. En: Ortega F, Arias M, Campistol JM, Matesanz R, Morales JM. Editores. Trasplante Renal. Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo. Madrid: Editorial Médica panamericana; 2007: 137-151

43. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, Gaston RS, Mendez R, Mulloy LL, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation.* 1998; 66:29-37.

44. Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, Burke G, Kaufman D, Knechtle SJ, et al. Dissociation of depletion induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. *Am J Transplant.* 2007; 7: 2619-2625.

45. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicenter study. The Rapamune U.S. Study Group. *Lancet.* 2000; 356:194-202.

46. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:581-589.

47. Brennan DC, Legendre C, Patel D, Mange K, Wiland A, McCague K, et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: Pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant.* 2011; 11: 2453-2462.
48. Rondon Nucete M, Fargier Delgado B, Winterdaal Centeno D, Orence L O, Guzman Marina JL, Diaz Alvarado H, y col. Protocolo de Trasplante Renal. Mimeografiado. 2007: 33 pp. Revisado 7.4.2016
49. Rondon Nucete M, Orence O, Franco A, Cedillo S, Fargier B, Villaquiran A, y col. Diagnostico de rechazo agudo y criterios de Banff en una cohorte de pacientes trasplantados renales. XVI Congreso de Trasplantes de América Latina y el Caribe. 17 al 20 de junio de 2001, Bavaro, Republica Dominicana. Poster.
50. Cruzado JM, Grinyó JM. Terapéutica inmunosupresora. En: Avendaño LH, Aljama P, Arias M, Xaramelo C, Egido de Los Rios J, Lamas S. Editores. *Nefrología Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1997: 702-710
51. Jordan ML, Shapiro R, Vivas CA, Scantiebury P, Rhandhawa P, Carrieri G, et al. FK506 "rescue" for resistant rejection of renal allografts under primary cyclosporine immunosuppression. *Transplantation.* 1994; 57:860-865.
52. Humar A, Gillingham K, Kandaswamy R, Payne W, Matas A. Steroid avoidance regimens: a comparison of outcomes with maintenance steroids versus continued steroid avoidance in recipients having an acute rejection episode. *Am J Transplant.* 2007; 7:1948-1953.
53. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated

rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011; 11:2405-2413.

54. Locke JE, Zachary AA, Haas M, Melancon JK, Warren DS, Simpkins CE, et al. The utility of splenectomy as rescue treatment for severe acute antibody mediated rejection. *Am J Transplant.* 2007; 7: 842-846.

55. Martorell Pons J, Cruzado Garrit JM, Grinyo Boira JM. El aloreconocimiento una respuestainmunitaria peculiar. *Inmunobiología del rechazo.* En: Ortega F, Arias M, Campistol JM, Matesanz R, Morales JM. Editores. *Trasplante Renal.* Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo. Madrid: Editorial Médica panamericana; 2007: 82-86.

Índice de tablas

Tabla N°	Título	Pág.
2.1	Etiologías de la hiponatremia con hipovolemia y de acuerdo al sodio urinario	22
2.2	Etiologías de la hiponatremia con normovolemia y sodio corporal total normal	26
2.3	Medicamentos de uso diario que se asocian a hiponatremia	28
2.4	Criterios esenciales para el diagnóstico del SSIHA	29
2.5	Principales etiologías de la hiponatremia con hipervolemia y en relación al sodio urinario	30
2.6	Etiología de las hipernatremias hipovolémicas y de acuerdo al sodio urinario	39
2.7	Etiología de la hipernatremia con normovolemia	39
2.8	Tipos etiológicos de diabetes insípida central	41
2.9	Tipos etiológicos de diabetes insípida nefrogénica	42
3.1	Mecanismos implicados en la regulación del pH intra y extracelular	51
3.2	Criterios diagnósticos de la etiología de la acidosis metabólica de acuerdo al anión gap y anión gap urinario	53
3.3	Manifestaciones clínicas de la intoxicación por etilenglicol	57
3.4	Manifestaciones clínicas de la intoxicación por metanol	58
3.5	Patogenia de la alcalosis metabólica	64
3.6	Causa de alcalosis por estimulación primaria del transporte de iones en túbulo colector	65
3.7	Causa de alcalosis por estimulación secundaria del transporte de iones en túbulo colector causas comunes y poco comunes	65
3.8	Trastornos mixtos del equilibrio ácido básico	77
4.1	Guía diagnóstica evaluadora de los pacientes con crisis hipertensivas	91

4.2	Medicamentos útiles en el tratamiento de las crisis hipertensivas	95
4.3	Tratamiento de las urgencias hipertensivas	96
4.4	Específicas situaciones clínicas que deben recibir tratamiento de la emergencia hipertensiva	97
5.1	Alimentos que contienen potasio	105
5.2	Factores que controlan el balance interno del catión K+.	106
5.3	Factores que regulan la eliminación renal de potasio	111
5.4	Causas de hipokalemia por pérdidas excesivas de K+	115
5.5	Etiología de las hipokalemias por transferencia excesiva de potasio a las células	115
5.6	Orientación diagnóstica ante una hipopotasemia	124
5.7	Hiperkalemia por redistribución entre los espacios intracelular y extracelular	128
5.8	Hiperkalemia por incremento de la ingesta de K+	128
5.9	Medicamentos que pueden originar hiperkalemia por diferentes mecanismos	130
5.10	Causas intrínsecas y extrarenales de hiperkalemia	131
5.11	Otras manifestaciones clínicas de la hiperkalemia	133
5.12	Tratamiento de la Hiperkalemia	136
6.1	Funciones del calcio	144
6.2	Regulación hormonal de la absorción intestinal del calcio	147
6.3	Mecanismos no hormonales en la regulación de la absorción intestinal de calcio	149
6.4	Factores que intervienen en la regulación del osteoblasto	151
6.5	Factores que regulan la actividad de resorción ósea de los osteoclastos	151
6.6	Factores hormonales claves en la reabsorción renal del calcio	155
6.7	Factores no hormonales en el transporte renal del calcio	156
6.8	Etiología de la hipercalcemia	163
6.9	(I) Etiología de la hipocalcemia	172

6.9	(II) Etiología de la hipocalcemia	173
6.10	Causas de hipocalcemia con hipofosfatemia	174
6.11	Causas de hipofosfatemia adquirida	182
6.12	Formas hereditarias de hipofosfatemia	184
6.13	Factores que modifican la absorción intestinal de Magnesio	187
6.14	(I) Etiología de la hipomagnesemia	190
6.14	(II) Etiología de la hipomagnesemia	190
7.1	Factores de riesgo asociados a la IRA	206
7.2	(I) Diferentes causas de IRA hacienda hincapié en la estructura renal involucrada	209
7.2	(II) Diferentes causas de IRA hacienda hincapié en la estructura renal involucrada	209
7.3	Factores involucrados en la NTA	212
7.4	Factores adicionales que lesionan la integridad y la función de las células epiteliales tubulares renales y que colaboran en la disminución de la TFG	216
7.5	(I) Efectos sistémicos de la disfunción renal aguda (IRA)	219
7.5	(II) Efectos sistémicos de la disfunción renal aguda (IRA)	219
7.6	Algunos signos específicos en pacientes portadores de IRA	225
7.7	(I) Clasificación y diagnóstico diferencial de la IRA de acuerdo a su patogenia	232
7.7	(II) Clasificación y diagnóstico diferencial de la IRA de acuerdo a su patogenia	232
7.7	(III) Clasificación y diagnóstico diferencial de la IRA de acuerdo a su patogenia	233
7.8	Interrogatorio de un paciente con IRA	234
7.9	Aspectos clínicos y resultados de laboratorio para el diagnóstico diferencial entre una IRA prerrenal y una IRA intrínseca	237
7.10	Medidas generales en el tratamiento de la IRA	253
7.11	Medicamentos que favorecen la recuperación de la función renal en la IRA	255

7.12	Complicaciones de la IRA	257
7.13	Variantes Técnicas del TSR	262
8.1	Complicaciones médicas agudas intradialíticas	284
8.2	Factores involucrados en la hipotensión intradialítica	285
8.3	Otros factores responsables de la hipotensión intradialítica	286
8.4	Patogenia de la hipertensión intradialítica	288
8.5	Problemas técnicos durante la diálisis	298
8.6	Causas de pérdida de sangre durante la diálisis	303
8.7	Reacciones adversas durante la diálisis	305
9.1	Factores de riesgo para pre eclampsia/eclampsia	320
9.2	Síntomas y signos premonitorios de eclampsia	321
9.3	Tratamiento de la eclampsia	325
10.1	Etiología de la función retrasada del injerto renal (FRI)	330
10.2	(I) Principios inmunológicos básicos en trasplante renal	332
10.2	(II) Principios Inmunológicos básicos en trasplante renal	332
10.3	Citoquinas que participan en el rechazo del aloinjerto	341
10.4	Manifestaciones clínicas más frecuentes de las crisis de rechazo agudo	365
10.5	Diagnóstico diferencial de la etiología de la disfunción del aloinjerto renal	366
10.6	Factores de riesgo para rechazo agudo	367

Índice de figuras

Figura Nº	Título	Pág.
4.1	Necrosis fibrinoide, en la arteria renal interlobar	90
5.1	Transporte de potasio a través de la nefrona	109
5.2	Secreción y reabsorción de potasio en la nefrona distal en la célula principal y en la célula intercalada	110
5.3	Manifestaciones del ECG ante los niveles progresivos de K+ plasmático	132
6.1	Filtración y reabsorción de calcio a lo largo de la nefrona	154
6.2	Homeostasis del calcio	159
7.1	Categoría RIFLE para el diagnóstico y pronóstico de la IRA	204
8.1	Esquema de un dializador	283
8.2	Manejo clínico de la embolia gaseosa	300
10.1	Reconocimiento antigénico, primera señal	339
10.2	Reconocimiento antigénico, segunda señal o coestimulación	340
10.3	Rechazo celular	355
10.4	Rechazo mediado por aloanticuerpos	357
10.5	Imagen de rechazo agudo mediado por anticuerpos	360
10.6	Inmunotinción para C4d	360
10.7	Imagen de rechazo agudo acelerado	361
10.8	Rechazo agudo tubulointersticial severo, tipo IB de Banff	362
10.9	Tubulitis	363
10.10	Lesión arterial en el rechazo	364
10.11	Imagen de un rechazo humoral	365

Textos recomendados

Ayus JC, Tejedor A, Caramelo C. Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base. Aprendizaje mediante casos clínicos. Editorial Médica panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2007.

Brenner & Rector's The Kidney 9th Edition 2012

Caraballo A. Manual de emergencias médicas. 3ª edición. Consejo de Publicaciones, Universidad de Los Andes. 2010.

Guyton AC. Fisiología y fisiopatología. 5ª edición. Interamericana. McGraw Hill. México. 1994

Hamburger J, Crosnier J, Grünfeld JP. Nefrología. Tomo 2. Ediciones Toray, S.A. Barcelona, España. 1982.

Henrich WL. Diálisis Segunda Edición. McGraw-Hill Interamericana. Healthcare Group. México. 1999.

Johnson RJ , Feehally J, Floege J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunder. 2015 (Internet)

Jungers P, Zingraff J, Man NK, Drüeke T, Tardieu B. the essential in hemodialysis. An illustrated guide. La Hague; Martinus Nijhoff MEDICAL Division. 1978.

Ortega F, Campistol JM, Matesanz R, Morales JM. Trasplante Renal. Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo. Editorial Médica panamericana. Madrid, España. 2007.

Miguel R. Rondón Nucete

Riella MC, Martins C. Nutrición y Riñón. Editorial Médica panamericana.
Buenos Aires, Argentina. 2004.



Esta publicación del libro
Manual de Emergencias Nefrológicas,
se editó en formato digital,
en noviembre de 2020.
centroejsh@gmail.com
Mérida - Venezuela

