

SECCIÓN 6

NEFROLOGÍA

L. Revert Torrellas, A. Darnell Tey, R. Alcázar Arroyo, E. Bergadá Barado, C. Caramelo Díaz, J. Egido de los Ríos, M. García García, J.M. Griño Boira, L. Hernando Avendaño, J. Mensa Pueyo, E. Mirapeix Vicens, J. Montoliu Durán, A. Purroy Unanua, J.L. Rodicio Díaz, J. Rodríguez-Soriano, R. Romero González, L. Sánchez Sicilia, F. Solé Balcells, J.M. Tabernero Romo, A. Torras Rabasa y V. Torres Esbarranch

Estructura y funcionalismo renal

A. Darnell Tey

Estructura renal

Los riñones son órganos retroperitoneales situados a ambos lados de la columna vertebral, por fuera de la línea del psoas. En un adulto, cada riñón mide alrededor de 12 cm de largo por 6 cm de ancho y 3 cm de grosor. Su peso es de alrededor de 150 g en el varón y de 135 g en la mujer. En condiciones normales se localizan entre las vértebras D_{XII} y L_{III}, hallándose el riñón derecho unos 2 cm más bajo que el izquierdo.

El riñón es un órgano compacto cuya única abertura, o hilio renal, se localiza en la parte media del borde interno. A través de ella penetran la arteria y la vena renales, los linfáticos y los nervios y emerge la pelvis renal. El sistema de cavidades renales incluye por lo general tres grupos de *cálices mayores* (superior, medio e inferior), cada uno de los cuales posee de dos a cuatro *cálices menores*. Los cálices mayores se comunican con la pelvis renal, y ésta con el uréter. El parénquima renal se compone de dos regiones diferenciadas. La más externa o *corteza* es continua y profundiza en la médula a intervalos regulares formando las columnas de Bertin. La región más interna o *médula* es discontinua y se halla formada por un número variable de áreas de corte triangular o *pirámides* de Malpighi. Las bases de las pirámides se apoyan en la región cortical profunda, y sus vértices o papilas renales se proyectan hacia el interior de un cáliz menor. La superficie de la papila renal posee múltiples y pequeños orificios que representan las terminaciones de los tubos colectores. El parénquima renal puede dividirse en varios lóbulos, cada uno de los cuales contiene una pirámide medular y un segmento de corteza, aunque algunos lóbulos pueden ser compuestos y poseer más de una pirámide. El número total de pirámides renales es muy variable, pero en general oscila entre 12 y 18 en cada riñón.

Nefrona

Es la unidad funcional del parénquima renal. Cada riñón contiene alrededor de 1.200.000 nefronas. La estructura de la nefrona es relativamente sencilla y se compone de un *corpusculo* renal en comunicación con un *túbulo renal*. El corpusculo renal de Malpighi es una estructura esferoidal, de aproximadamente 200 µm de diámetro, constituida por la *cápsula de Bowman* y el ovillo capilar contenido en su interior o *glomérulo*. La cápsula, revestida interiormente por un epitelio aplanado, posee dos aberturas: el polo vascular, a través del cual penetra la arteriola aferente y emerge la eferente, y el polo urinario, que comunica con el túbulo renal. Entre la cápsula y el ovillo glomerular se extiende el espacio urinario, donde se recoge el ultrafiltrado plasmático.

Glomérulo. El ovillo capilar o glomérulo procede de la ramificación de la arteriola aferente (fig. 6.1). En el polo vascular, la arteriola aferente se subdivide en varias ramas, cada una de las cuales origina una red capilar independiente (lobulillos glomerulares). Cada lobulillo está formado básicamente por varios capilares dispuestos alrededor de una región de soporte o mesangio glomerular y contiene tres tipos de células: *endoteliales*, *mesangiales* y *epiteliales* (podocitos). La pared de los capilares del glomérulo está constituida por una *membrana basal* (MBG) revestida en su interior por un endotelio y externamente por los podocitos. Las células endoteliales separan la MBG de la luz del capilar. Su citoplasma, muy aplanado, presenta orificios de 25-60 nm de diámetro y recibe el nombre de *lámina fenestrada*. La MBG es una estructu-

ra laminar continua formada principalmente por colágeno de tipo IV, proteoaminoglucanos (heparansulfato), laminina y entactina. El principal componente de la MBG es el colágeno tipo IV, constituido por unidades estructurales o protómeros, unidos entre sí por sus extremos formando una red. Cada protómero se compone de tres cadenas α entrelazadas, con un extremo 7S aminoterminal y un extremo carboxiterminal no colágeno (NC1). El protómero clásico se compone de dos cadenas α_1 y una cadena α_2 , pero se han descrito otros tipos de cadenas (α_3 , α_4 , α_5 y α_6). Recientemente se ha establecido que el denominado antígeno de Goodpasture se localiza en la región NC1 de la cadena α_3 del colágeno tipo IV y que es codificado por el gen COL4A3 localizado en la región q35-37 del cromosoma 2. El grosor de la MBG es de alrededor de 315 nm. En ella se pueden diferenciar tres áreas: la *lámina densa* en posición central y las *láminas raras interna y externa*. La MBG está revestida por fuera por las prolongaciones citoplasmáticas de los podocitos. Estas prolongaciones se apoyan directamente sobre la lámina rara externa y dejan entre ellas unos espacios o poros de 25-40 nm de diámetro recubiertos de un delgado diafragma. La MBG no rodea por completo la pared del capilar glomerular, sino que, después de un recorrido más o menos circular, se refleja sobre sí mis-

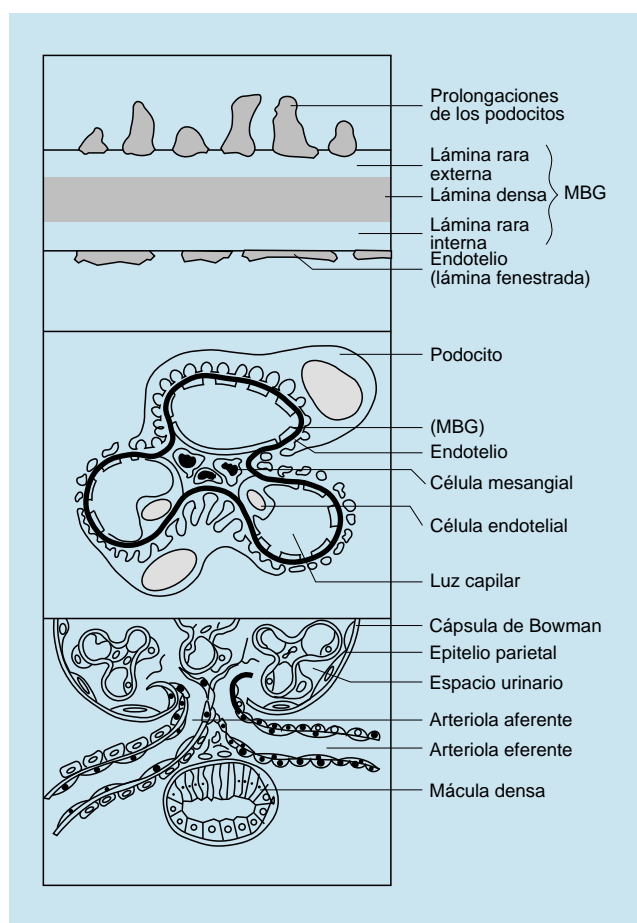


Fig. 6.1. Estructura del glomérulo renal. Arriba, detalle de la pared de un capilar glomerular. En el centro, estructura de un lóbulo glomerular compuesto por 3 capilares alrededor de una zona común (mesangio). Abajo, polo vascular del glomérulo. MBG: membrana basal glomerular.

ma y pasa a constituir la membrana basal del capilar adyacente. Esta particular disposición de la MBG contribuye a delimitar un espacio central, común a varios capilares, denominado *mesangio glomerular*. El mesangio se compone de células (mesangiales) incluidas en un material de estructura fibrilar o matriz mesangial. Las células mesangiales poseen actividad fagocítica y contráctil y se hallan separadas de la luz de los capilares sólo por el endotelio vascular y del espacio urinario por la MBG. En el polo vascular del glomérulo se localiza el *aparato yuxttaglomerular*, el cual incluye el área de contacto entre la arteriola aferente, la arteriola eferente y la porción del túbulo renal denominada *mácula densa*. En esta localización, las células musculares de la arteriola aferente contienen gránulos de renina. La mácula densa es un segmento del túbulo distal cuyas células tienen un aspecto diferenciado. El aparato yuxttaglomerular es rico en terminaciones adrenérgicas y desempeña un papel importante en la conservación del sodio, el control de la presión arterial (secreción de renina) y la regulación del filtrado glomerular (retroalimentación tubuloglomerular).

Túbulo. Esta estructura tubular se halla constituida por una lámina basal recubierta en su interior por una sola capa de células cuya forma, tamaño y características varían a lo largo de su trayecto (fig. 6.2). El túbulo se compone de varios segmentos: proximal, asa de Henle y distal. El *túbulo proximal* nace en el polo urinario y tiene una primera porción tortuosa situada íntegramente en la región cortical (túbulo contorneado proximal) seguida de una segunda porción recta que desciende hacia la región medular (rama gruesa descendente). Las células del epitelio tubular proximal son cuboides y se caracterizan por las abundantes microvellosidades de la membrana celular en contacto con la luz tubular, lo que confiere a este segmento una gran superficie para el transporte de sustancias capaces de ser reabsorbidas. El *asa de Henle* está constituida por una rama delgada descendente y una rama delgada ascendente, ambas provistas de un epitelio aplanado. Las nefronas superficiales tienen un asa de Henle de corto recorrido, mientras que en las nefronas yuxtamedulares dicha asa es larga y profundiza en la médula casi hasta alcanzar la papila renal. Esta disposición particular reviste un importante papel en el mecanismo multiplicador a contracorriente. El *túbulo distal* se compone a

su vez de tres porciones: una ascendente (rama gruesa ascendente), la *mácula densa* y una porción tortuosa situada íntegramente en la región cortical (túbulo contorneado distal). Esta última drena su contenido en el denominado tubo colector, estructura tubular que recoge la orina procedente de varias nefronas y desemboca en la papila renal. El *tubo colector*, cuyo epitelio se compone de dos tipos de células (células claras y células oscuras o intercalares), desempeña un papel decisivo en los mecanismos de concentración y dilución de la orina.

Intersticio

En el tejido renal es posible diferenciar un espacio intersticial ocupado por fibras reticulares de tejido conjuntivo y por células aisladas. Este tejido intersticial es algo más abundante en la región medular que en la cortical. Las células intersticiales pertenecen a tipos diferentes, y las que se localizan en la región medular se consideran la mayor fuente de prostaglandinas renales.

Vascularización

El riñón suele estar irrigado por una arteria renal que procede de la aorta abdominal. Algunos riñones presentan dos o más arterias, y en ocasiones existe una arteria destinada a irrigar exclusivamente un polo renal (arteria polar). La arteria renal principal se subdivide en el hilio renal en varias ramas (superior, inferior, anterosuperior, anteroinferior y posterior). Cuando estas ramas o divisiones penetran en el parénquima renal reciben el nombre de *arterias interlobulares*, y se dirigen hacia la cortical a lo largo de las columnas de Bertin. Una vez que alcanzan la unión corticomedular se dividen en dos ramas que corren a lo largo de la base de las pirámides medulares y reciben el nombre de *arterias arqueadas*. A lo largo de su trayecto originan varias *arterias interlobulillares* que ascienden a través de la cortical y se ramifican en múltiples *arteriolas aferentes* destinadas, cada una de ellas, a irrigar el ovillo capilar de un glomérulo. Los capilares glomerulares se reúnen a su vez en un vaso único que abandona el glomérulo o *arteriola eferente*. Esta arteriola se ramifica a continuación en múltiples capilares peritubulares, tanto en la corteza como en la médula. Las arteriolas eferentes de los glomérulos profundos o yuxtamedulares tienen de hecho un trayecto mucho más largo y, destinadas a irrigar la región medular, reciben el nombre de *vasa recta*. El sistema venoso renal tiene su origen en esta red de capilares peritubulares, en forma de vénulas que confluyen en venas de mayor tamaño (interlobulillares, arqueadas o interlobulares) para drenar finalmente en la vena cava inferior a través de una o varias venas renales.

Linfáticos

Los vasos linfáticos intrarrenales drenan en los linfáticos del hilio renal, aunque también existe un sistema linfático menor subcapsular que se halla en comunicación con la red linfática que rodea la cápsula renal.

Inervación

El plexo nervioso de los riñones procede principalmente del plexo celiaco y se distribuye siguiendo el trayecto de los vasos renales. La inervación renal se compone tanto de fibras adrenérgicas como colinérgicas y afecta muy en particular a las células musculares de las arterias interlobulares y de las arteriolas aferente y eferente.

Funcionalismo renal

Los riñones son órganos muy vascularizados y relacionados directamente con la regulación del volumen y la com-

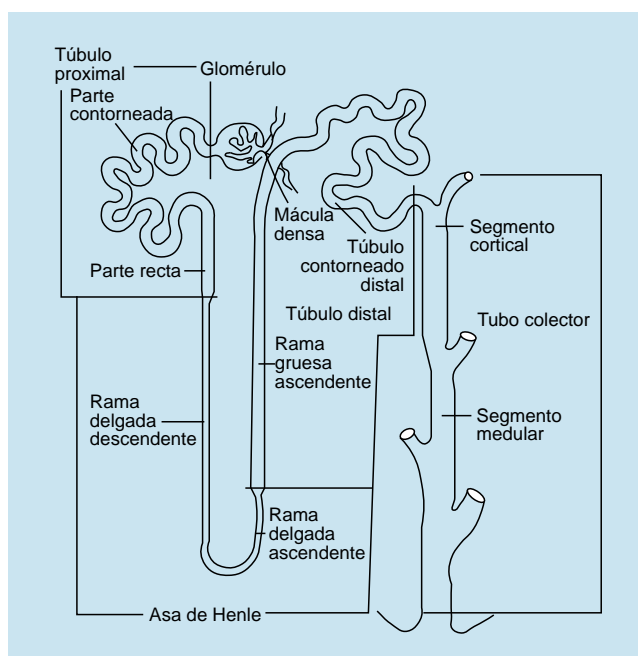


Fig. 6.2. Representación esquemática de la nefrona. Se detallan los diferentes segmentos de los túbulos renal y colector.

posición del líquido extracelular y con la eliminación de productos de desecho. Estas funciones son realizadas básicamente por la nefrona a través de dos procesos consecutivos, la filtración glomerular y el transporte tubular (reabsorción y secreción), los cuales dan origen a la formación de la orina. Además de estas funciones, el riñón cumple un papel importante en el control de la eritropoyesis, la regulación de la presión arterial y el metabolismo de la vitamina D.

Flujo sanguíneo renal

En condiciones normales, los riñones reciben alrededor del 20% del gasto cardíaco, lo que representa para un adulto aproximadamente 1,0-1,2 L de sangre por minuto. Para un hematócrito del 45%, esto significa alrededor de 600 mL de plasma por minuto. La *distribución intrarrenal* del flujo sanguíneo no es uniforme; así, mientras que el flujo cortical representa alrededor del 75% del flujo sanguíneo, el flujo medular sólo el 25%. De modo característico, la papila renal es un territorio escasamente irrigado, ya que tan sólo recibe el 1% del flujo sanguíneo total. A medida que la sangre circula a través de los capilares glomerulares, alrededor del 20% del volumen plasmático atraviesa la pared hacia el espacio urinario de Bowman. Este paso o filtración glomerular se debe sobre todo a la elevada presión hidrostática existente en el interior de los capilares del glomérulo, favorecida por la especial situación del lecho capilar glomerular entre dos arteriolas. En condiciones normales, el volumen del filtrado glomerular (FG) es de alrededor de 120 mL/min y representa la quinta parte del flujo plasmático renal (FPR). La relación entre el FG y el FPR o *fracción de filtración* es, por consiguiente, de 1/5.

La inervación no parece desempeñar un papel decisivo en la regulación del flujo sanguíneo renal en condiciones basales. Sin embargo, una estimulación muy intensa de la actividad simpática provoca vasoconstricción arteriolar y reduce el flujo sanguíneo renal. Se ha demostrado la existencia de fenómenos de *autorregulación* en el riñón, entendiendo por tal su capacidad para mantener relativamente constante el flujo sanguíneo frente a las variaciones de la presión de perfusión. Esta propiedad es independiente de mecanismos neurógenos o humorales, ya que se conserva en riñones denervados o aislados y constituye, por consiguiente, una propiedad intrínseca de los vasos renales. Se ha demostrado asimismo que el FG es autorregulado de un modo comparable al flujo sanguíneo renal, pero en general se considera que la autorregulación del FG es consecuencia de la capacidad del riñón para mantener casi constante el flujo sanguíneo.

Sin embargo, en condiciones patológicas, el flujo sanguíneo renal sufre alteraciones significativas. El flujo sanguíneo renal *disminuye* por vasoconstricción arteriolar en presencia de hipotensión intensa, al estimular la actividad simpática y con la administración de noradrenalina, angiotensina II, inhibidores de las prostaglandinas y clorotiazida. El descenso del flujo sanguíneo renal es significativo cuando la presión arterial media disminuye por debajo de 80 mmHg. El flujo sanguíneo renal, por el contrario, *aumenta* en presencia de obstrucción ureteral, durante la administración de acetilcolina, bradicinina o furosemida y con el empleo de prostaglandinas. Los glucocorticoides provocan un aumento del flujo sanguíneo renal y, en particular, la metilprednisolona puede incrementarlo en un 25%.

Filtración glomerular

En el glomérulo renal se obtiene un filtrado libre de macromoléculas. Este proceso, denominado *filtración glomerular*, se produce sólo por la interacción de fuerzas físicas (fig. 6.3). El volumen de FG está determinado, por una parte, por la diferencia entre las presiones hidrostática y coloidosmótica transcapi-lares y, por otra, por el denominado coeficiente de ultrafiltración. La presión hidrostática transcapi-lar

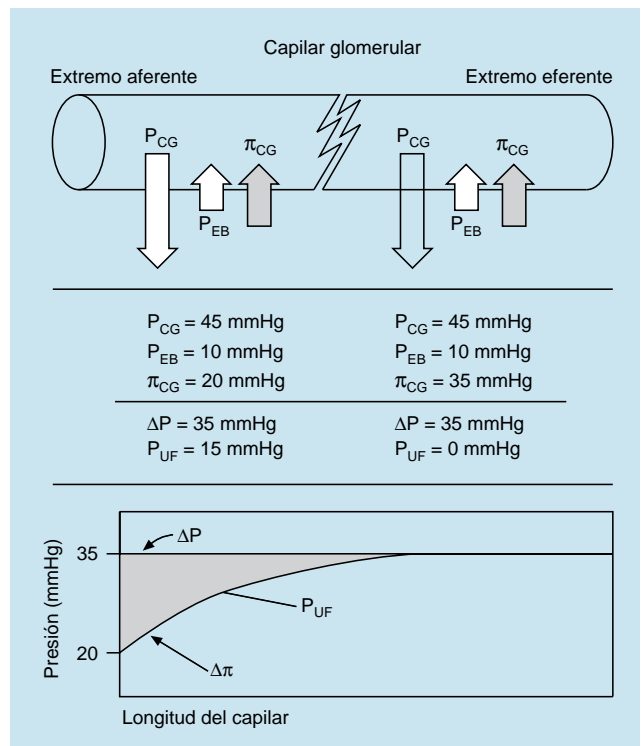


Fig. 6.3. Representación idealizada del capilar glomerular y de las presiones determinantes del filtrado glomerular. P_{CG} : presión hidrostática en el capilar glomerular; P_{EB} : presión hidrostática en el espacio de Bowman; π_{CG} : presión coloidosmótica capilar. ΔP : presión hidrostática transcapi-lar; $\Delta \pi$: presión coloidosmótica transcapi-lar; P_{UF} : presión neta de ultrafiltración.

(ΔP) es la diferencia entre la presión hidrostática en el interior del capilar glomerular (P_{CG}) y la que existe en el espacio de Bowman (P_{EB}), diferencia que favorece el proceso de filtración glomerular. La presión coloidosmótica transcapi-lar ($\Delta \pi$) es la diferencia entre la presión coloidosmótica en el interior del capilar glomerular (π_{CG}) y la existente en el espacio de Bowman (π_{EB}), diferencia que tiende a oponerse a la filtración glomerular. Como el ultrafiltrado plasmático carece prácticamente de proteínas, $\pi_{EB} = 0$, y por consiguiente, la diferencia de presiones transcapi-lares o *presión neta de ultrafiltración* (P_{UF}) puede derivarse de la fórmula:

$$P_{UF} = (P_{CG} - P_{EB}) - \pi_{CG}$$

La P_{CG} permanece relativamente estable a lo largo del capilar glomerular, mientras que π_{CG} aumenta en forma progresiva debido a la filtración continuada de un líquido libre de proteínas. De este modo, la presión neta de ultrafiltración disminuye a lo largo del capilar y cesa cuando $P_{CG} = P_{EB} + \pi_{CG}$. Aunque el FPR no aparece explícitamente en las fórmulas que definen el FG, su intervención es evidente, ya que influye de modo decisivo en los cambios de la presión coloidosmótica a lo largo de los capilares. Por consiguiente, el volumen de FG es muy dependiente de los flujos sanguíneo y plasmático renales. A pesar de todo ello, el FPR y el FG se mantienen relativamente constantes gracias a la existencia de mecanismos de autorregulación para valores de presión arterial media situados entre 80 y 180 mmHg. Por debajo de 80 mmHg, el FPR y el FG disminuyen de modo proporcional y, finalmente, por debajo de 50 mmHg, cesa la filtración glomerular.

El otro factor que interviene como determinante del FG es el *coeficiente de ultrafiltración* (K_f), el cual está en función del área total de la superficie filtrante y de la permeabilidad hidráulica de la pared capilar. Como corresponde a un órgano destinado a producir un gran volumen de filtración, la permeabilidad hidráulica de los capilares del glomérulo es muy superior a la de otros tejidos.

En resumen, el volumen de FG es el resultado de la presión neta de ultrafiltración P_{UF} ejercida sobre una superficie que posee unas características intrínsecas definidas por el coeficiente de ultrafiltración K_f según la fórmula general:

$$FG = P_{UF} \times K_f$$

Inicialmente se consideró que la *filtración de macromoléculas* dependía casi en forma exclusiva del tamaño (peso molecular) y de la configuración (radio molecular) de cada elemento en particular. Para moléculas relativamente esféricas, la filtración es muy limitada cuando el radio molecular es superior a 2 nm, y casi nula si es mayor de 4,2 nm. Así, por ejemplo, la albúmina sérica (peso molecular 69.000 daltons), con un radio molecular efectivo de 3,5 nm, se halla en el FG en cantidades muy pequeñas (1-3 mg/dL). Sin embargo, en la actualidad se ha demostrado que la filtración de macromoléculas depende también de su carga eléctrica, debido a que la pared de los capilares glomerulares posee cargas fijas negativas que facilitan (o dificultan) el paso de macromoléculas a su través por interacción electrostática. La existencia de cargas negativas (polianiones) se ha comprobado tanto en las láminas raras interna y externa de la MBG (ricas en proteoaminoglucanos) como en la superficie de las células epiteliales del capilar glomerular (sialoproteínas), y se supone que también existen en el revestimiento endotelial de los glomérulos. Dado que la mayoría de las proteínas séricas tienen carga negativa al pH normal de la sangre, éstas tienden a ser rechazadas por fuerzas electrostáticas cuando intentan atravesar la pared de los capilares glomerulares, incluso con independencia de su peso molecular.

Numerosas sustancias vasoactivas modifican el FG al provocar variaciones en los determinantes de la filtración glomerular. La *angiotensina II* causa una disminución del FG asociada a un descenso del FPR (vasoconstricción). Sin embargo, la reducción del FG es proporcionalmente menor que la disminución del FPR, puesto que la vasoconstricción preferente de la arteriola eferente tiende a mantener invariable la presión hidrostática intracapilar. La *noradrenalina* es otro vasoconstrictor potente que provoca asimismo disminución del FPR, pero su efecto sobre el FG es también menos acusado. Las *prostaglandinas* (p. ej., la PGE_1) y otros vasodilatadores renales (acetilcolina y bradicinina) ocasionan, por el contrario, un aumento significativo del FPR, pero su influencia sobre el FG es también poco intensa. En general, el FG tiende a mantenerse constante en circunstancias muy diversas e incluso en situaciones que modifican significativamente el FPR, lo que se interpreta como el resultado de fenómenos de autorregulación.

En el hombre, el *filtrado glomerular normal* es de alrededor de 120 mL/min/1,73m² de superficie corporal. Algunas situaciones patológicas ocasionan modificaciones acusadas de los determinantes del FG. Éste disminuye en las siguientes circunstancias: *a)* descenso de la presión hidrostática intracapilar (hipotensión); *b)* aumento de la presión coloidosmótica del plasma (deshidratación); *c)* aumento de la presión hidrostática en el espacio de Bowman (obstrucción urinaria); *d)* disminución del flujo sanguíneo renal (insuficiencia cardíaca), y *e)* disminución del coeficiente de ultrafiltración (enfermedad renal intrínseca). El FG aumenta, por el contrario, de modo característico durante la gestación, asociado a una elevación del FPR.

Funcionalismo tubular

A medida que el ultrafiltrado glomerular progresa a lo largo del túbulo renal, la mayor parte del agua y de los solutos filtrados se reabsorben desde la luz tubular hasta los capilares peritubulares. Esta *reabsorción* se caracteriza por ser cuantitativamente muy elevada (de los 170 L filtrados cada día sólo se excretan por la orina alrededor de 1,5 L) y, además, muy selectiva. Algunas sustancias como la glucosa, los aminoácidos y el bicarbonato son reabsorbidas casi en su to-

talidad. Otras como la urea se reabsorben sólo parcialmente y aparecen en la orina en cantidades variables. El agua y la mayor parte de los iones presentes en el ultrafiltrado glomerular, como el sodio, el cloro, el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio, también se reabsorben en su mayor parte, para mantener constante el volumen y la composición del medio extracelular. Un pequeño porcentaje de la cantidad filtrada es, sin embargo, eliminado por la orina y, en condiciones normales, la cantidad excretada refleja fielmente la ingesta diaria de cada uno de ellos. Algunas sustancias son, por el contrario, secretadas desde los capilares hacia el interior de la luz tubular, como sucede con diversos ácidos y bases orgánicos. La *secreción tubular* es, además, una vía de eliminación particularmente eficaz para las sustancias extrañas al organismo. La cantidad filtrada de una sustancia puede calcularse multiplicando su concentración plasmática (P_x) por el volumen del FG. La cantidad excretada es, a su vez, el producto de su concentración urinaria (U_x) por el volumen minuto de orina (V). Cuando una sustancia es reabsorbida en algún segmento del túbulo y secretada en otro, la cantidad excretada refleja el resultado neto de sus tasas respectivas de reabsorción y secreción tubulares.

Para algunas sustancias como la glucosa, la capacidad de reabsorción es limitada. En tales circunstancias, la *capacidad máxima de reabsorción tubular* o *Tm* refleja la saturación funcional de los mecanismos de transporte tubular. En condiciones normales, toda la glucosa filtrada es reabsorbida por el túbulo renal y no aparece en la orina. Si la concentración de glucosa en sangre aumenta por encima de un nivel crítico (umbral), la cantidad filtrada ($P_g \times FG$) sobrepasa la máxima capacidad de reabsorción tubular (Tm_g) y la glucosa aparece en la orina. Conociendo la cantidad excretada ($U_g \times V$), puede calcularse la capacidad máxima de reabsorción de la glucosa de acuerdo con la fórmula:

$$Tm_g = (P_g \times FG) - (U_g \times V)$$

En condiciones normales, el umbral de excreción de glucosa es de alrededor de 1,8 g/L y el Tm_g se halla entre 300 y 375 mg/min. Además de la glucosa, otras sustancias, como fosfatos, sulfatos, lactato, acetoacetato y aminoácidos, son reabsorbidas también mediante mecanismos limitados por una capacidad máxima de transporte tubular. Por el contrario, la reabsorción de sodio y de otras sustancias filtradas no está limitada por un número determinado de partículas por minuto, sino más bien por el máximo gradiente de concentraciones que puede establecerse a través de la pared tubular durante el intervalo de tiempo que el líquido tubular permanece en contacto con el epitelio del túbulo renal. En tales casos se considera que el mecanismo de reabsorción no está limitado por un *Tm* sino por un límite tiempo-gradiente.

Mecanismos de transporte. La reabsorción de agua y solutos por los diferentes segmentos del túbulo renal, al igual que su secreción, se produce por un mecanismo de transporte entre la luz tubular y los capilares peritubulares. El transporte es *activo* cuando se efectúa "contra" un gradiente de concentraciones o de potenciales eléctricos (gradiente electroquímico) desfavorable y, por consiguiente, consume energía. El transporte activo implica siempre consumo de oxígeno, producción de CO₂ y liberación de lactato. La energía requerida proviene del metabolismo celular y es utilizada por las denominadas bombas transportadoras. Las bombas son del tipo ATPasa y utilizan la energía que desprende la hidrólisis del ATP a ADP.

En el transporte *activo primario*, la energía se utiliza directamente para el transporte acumulativo de un soluto como el Na⁺, el Ca⁺⁺ o el H⁺ fuera de la célula (bombas Na⁺K⁺ATPasa, Ca⁺⁺ATPasa y H⁺ATPasa). No se han descrito bombas transportadoras de aniones. En el denominado transporte *activo secundario*, la energía almacenada por el proceso anterior en forma de gradiente de concentración constituye la fuerza motriz para el transporte de otros solutos (cotransporte). Así,

por ejemplo, el Na^+ que sale de la célula hacia el espacio peritubular (transporte activo primario) genera un gradiente de concentración que favorece la entrada de Na^+ en la célula desde la luz tubular; esta entrada de Na^+ se acopla a la entrada simultánea de glucosa (cotransporte Na^+ -glucosa). Dado que la glucosa penetra en la célula contra un gradiente de concentración desfavorable, la glucosa es objeto de un transporte activo secundario. También existen transportes activos secundarios en los que se produce el intercambio de un soluto por otro (contratransporte), por ejemplo, el intercambiador renal Na^+ - H^+ que acopla la entrada de Na^+ en la célula a la salida de H^+ a la luz urinaria. Excepto para el Na^+ , el Ca^{++} y el H^+ , todos los demás transportes acumulativos son siempre transportes secundarios, vía cotransporte con el sodio o con los protones (o vía intercambio).

El transporte tubular es *pasivo* cuando se produce a favor de un gradiente de presión o electroquímico y, por consiguiente, sin consumo energético alguno. El agua sigue en forma pasiva a los solutos reabsorbidos, primero hacia el interior de la célula y luego hacia el espacio peritubular, gracias al gradiente de presión osmótica que genera el transporte de solutos. El Cl^- se reabsorbe de modo pasivo debido a un gradiente eléctrico transepitelial favorable. La urea es también parcialmente reabsorbida por un mecanismo pasivo; a medida que el agua se reabsorbe, aumenta la concentración de urea en el interior de la luz tubular, lo cual determina un gradiente de concentración que facilita su difusión hacia el interior de las células. En cualquier caso, la reabsorción pasiva del agua, el Cl^- y la urea depende y está determinada por el transporte activo primario del Na^+ . Sin embargo, a diferencia de lo que sucede con los solutos que son objeto de cotransporte (transporte activo secundario), el movimiento se hace a favor de un gradiente y no en contra de éste.

Túbulo proximal. El túbulo proximal reabsorbe alrededor del 50-60% del ultrafiltrado glomerular, aunque de modo no uniforme. El Na^+ y el agua son reabsorbidos en proporciones isosmóticas, de modo que la osmolaridad del líquido tubular permanece igual a la del plasma durante todo su recorrido. El transporte de Na^+ desde la luz tubular hasta los capilares se efectúa en dos etapas: entrada del Na^+ en el interior de la célula epitelial y salida posterior al espacio peritubular (fig. 6.4). La entrada de Na^+ es pasiva y se produce por simple difusión, si bien acoplada al transporte de otros solutos (cotransporte Na^+ -glucosa, Na^+ -aminoácidos y Na^+ -fosfatos) y en intercambio con iones H^+ secretados hacia la luz tubular (intercambiador Na^+ - H^+). Por el contrario, la salida del Na^+ fuera de la célula es un proceso activo, realizado con ayuda de la bomba de $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ y en intercambio con iones K^+ que penetran en su interior (3Na^+ por 2K^+). La salida continuada de Na^+ al espacio peritubular provoca un aumento de osmolaridad que favorece el flujo pasivo de *agua* hacia dicho espacio. La *glucosa* es reabsorbida prácticamente en su totalidad a lo largo del túbulo proximal. Primero se produce un transporte activo secundario de la glucosa desde la luz tubular al interior de la célula utilizando un portador que acopla la entrada de glucosa con la de Na^+ . A continuación, tiene lugar la salida de glucosa al espacio peritubular en forma de un transporte pasivo y no dependiente del Na^+ . La galactosa es reabsorbida activamente por el mismo mecanismo que la glucosa, mientras que otros azúcares requieren mecanismos particulares. Los *aminoácidos* son también reabsorbidos en forma activa en el túbulo proximal por mecanismos de transporte tubular específicos (cotransporte Na^+ -aminoácido). La mayoría de los *fosfatos* filtrados son reabsorbidos en los primeros segmentos del túbulo proximal. El ion fosfato es cotransportado activamente desde la luz tubular al interior de la célula. La mayor parte del fosfato es reabsorbido en forma de fosfato divalente (HPO_4^{2-}) junto con 2 iones Na^+ , y un porcentaje menor en forma de fosfato monovalente (H_2PO_4^-) junto con un ion Na^+ . La salida del fosfato fuera de la célula se efectúa por difusión. En el túbulo proximal se produce, además, la reabsorción de aproximadamente el 80% del *bi-*

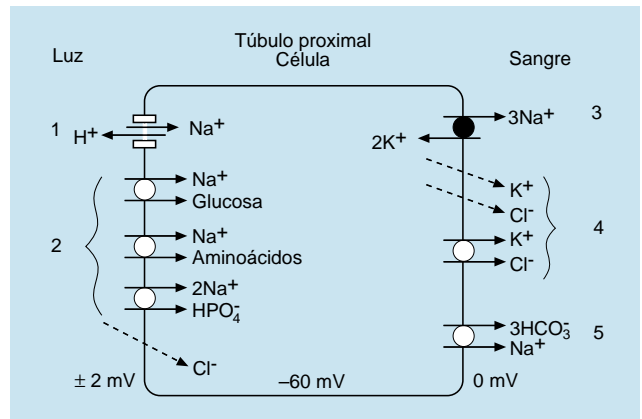


Fig. 6.4. Principales mecanismos de transporte en el túbulo proximal. 1: intercambiador Na^+ - H^+ ; 2: cotransporte Na^+ -glucosa, Na^+ -aminoácidos y Na^+ - HPO_4^{2-} ; 3: bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$; 4: cotransporte K^+ - Cl^- ; 5: cotransporte Na^+ - HCO_3^- ; ●: bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$; ○: cotransportador; □ □: intercambiador; →: transporte activo primario o secundario; ---→: transporte pasivo.

carbonato filtrado, lo que determina una disminución de la concentración de iones HCO_3^- a lo largo del túbulo proximal. Este proceso se halla íntimamente vinculado con la secreción de iones H^+ hacia la luz tubular. La secreción de iones H^+ en el túbulo proximal se realiza con el intercambiador Na^+ - H^+ .

Aunque los cambios más característicos de la composición del líquido intratubular se producen en el primer segmento del túbulo proximal, la reabsorción de agua y solutos continúa en el segmento más distal y en la parte recta. En estas porciones del túbulo proximal, la elevada concentración de Cl^- en el líquido tubular favorece notablemente su difusión hacia el espacio peritubular. El ion Cl^- es reabsorbido de forma pasiva a partir de la luz tubular, reabsorción favorecida por el gradiente electroquímico transtubular. La salida del Cl^- al espacio peritubular se efectúa por simple difusión pasiva o acoplada a la del potasio (cotransporte ClK^+). En el túbulo contorneado proximal se reabsorbe también el 60-70% del K^+ filtrado.

La reabsorción tubular proximal es en cierta medida obligada, como consecuencia de las modificaciones de las *fuerzas de Starling* que la filtración glomerular provoca en los capilares peritubulares y, en este segmento del túbulo renal, se halla poco influida por factores hormonales. Ello permite recuperar un volumen muy importante del líquido filtrado y contribuye de modo decisivo al mantenimiento del volumen extracelular del organismo. En los capilares peritubulares, la presión hidrostática es baja y la presión coloidosmótica elevada, como resultado de la filtración a través del glomérulo de un líquido libre de proteínas. Esto facilita que el líquido filtrado reabsorbido por el epitelio tubular pase al interior de los capilares peritubulares atraído por su elevado contenido en proteínas. Por consiguiente, en condiciones fisiológicas, la tasa de reabsorción tubular proximal está muy influida por la propia magnitud del FG, y el porcentaje de líquido filtrado que es recuperado por el túbulo proximal tiende a permanecer constante, fenómeno al que se denomina *balance glomerulotubular*.

Asa de Henle. El asa de Henle es una estructura en forma de horquilla que penetra profundamente en la médula. Se compone de una rama delgada descendente, de una rama delgada ascendente y de una rama gruesa ascendente que, aunque forma parte del túbulo distal, funcionalmente se halla involucrada en la actividad propia del asa. En condiciones fisiológicas, el asa de Henle reabsorbe alrededor del 25% del Na^+ y del Cl^- filtrados y un porcentaje menor del agua (alrededor del 15%). En consecuencia, y dado que el líquido que penetra en el asa es isotónico con el plasma

(285 mosm/kg), el líquido que alcanza el túbulo distal será forzosamente hipotónico (150 mosm/kg). Esta salida preferente de Na^+ en relación con el agua determina una hipertonicidad en el intersticio renal que, como se expondrá más adelante, es indispensable para que el riñón pueda concentrar o diluir la orina y mantener el balance acuoso del organismo.

La hipertonicidad del intersticio renal es creciente a medida que el asa penetra profundamente en la región medular, y alcanza un valor máximo de unos 1.200 mosm/kg junto a la papila renal. El desarrollo de una hipertonicidad intersticial de tal magnitud es posible merced a un complejo mecanismo que aprovecha la disposición en paralelo de las ramas del asa de Henle, el tubo colector y los vasos rectos medulares y, además, las diferencias funcionales entre las ramas ascendente y descendente del asa de Henle. Este mecanismo, denominado *sistema multiplicador a contracorriente*, incluye dos procesos básicos: a) la multiplicación a contracorriente, proceso que ocurre en el asa de Henle y b) el intercambio a contracorriente, proceso en el que intervienen de modo decisivo los vasos medulares (fig. 6.5).

La *multiplicación a contracorriente* se basa en las diferencias funcionales existentes entre las ramas delgadas descendente y ascendente del asa de Henle. La rama descendente del asa es muy permeable al agua, poco permeable a la urea y completamente impermeable al Na^+ . Por el contrario, la rama ascendente es muy permeable al Na^+ , moderadamente permeable a la urea e impermeable al agua. El líquido isotónico que procede del túbulo proximal se hace progresivamente hipertónico a lo largo de la rama descendente del asa,

debido a la continua salida de agua hacia el intersticio renal. Por el contrario, el líquido tubular pierde su hipertonicidad a medida que fluye por la rama ascendente del asa, debido a la salida de Na^+ hacia el intersticio renal. Esta salida de Na^+ , no acompañada de agua, se produce preferentemente en la rama gruesa ascendente y es consecuencia de una reabsorción activa y primaria del Na^+ intraluminal. El Na^+ bombeado fuera de la rama ascendente vuelve hipertónico el intersticio medular y, como la rama descendente del asa de Henle no permite la salida de Na^+ pero sí su entrada desde el intersticio, la osmolaridad de éste aumenta de manera progresiva. El agua, por el contrario, fluye pasivamente desde la rama descendente del asa hacia el intersticio medular y, desde éste, hacia la rama ascendente. La proximidad anatómica entre ambas ramas permite por consiguiente un flujo de solutos a contracorriente desde la rama ascendente al intersticio y desde éste a la rama descendente, efecto que se multiplica a medida que se profundiza en la región medular. Como resultado, la osmolaridad aumenta tanto en el interior del túbulo renal como en el intersticio medular, creándose un fuerte gradiente osmótico entre la región cortical y la medular. En la rama gruesa ascendente del asa de Henle, 2 iones Cl^- , 1 ion Na^+ y 1 ion K^+ penetran en la célula tubular a partir de la luz mediante un mecanismo cotransportador común, mecanismo que puede inhibirse con la furosemida y otros diuréticos del asa (fig. 6.6). La salida al espacio peritubular se efectúa del siguiente modo: el Na^+ mediante la bomba Na^+K^+ ATPasa, y el Cl^- por difusión o mediante un mecanismo cotransportador de ClK . Además, la rama gruesa reabsorbe Ca^{++} , Mg^{++} y NH_4^+ .

El *intercambio a contracorriente* es el proceso que permite conservar la hipertonicidad intersticial creada por el asa de Henle y se basa en la particular disposición anatómica de los vasos rectos medulares. Si éstos se limitaran a atravesar linealmente la región medular, perderían agua y ganarían solutos a partir del intersticio renal hipertónico por simple difusión, lo cual ocasionaría una disminución continuada de la hipertonicidad intersticial. Por el contrario, los vasos rectos descendentes (arteriolas) se continúan con los vasos rectos ascendentes (vénulas), de trayecto paralelo y sentido contrario. En su recorrido descendente, los vasos pierden agua y ganan solutos, mientras que en su trayecto ascendente, el agua fluye hacia su interior y los solutos hacia fuera. La sangre que circula por el interior de los vasos rectos medulares se equilibra en todo momento con la osmolaridad intersticial. Esta disposición en paralelo de los vasos rectos medulares, y el consiguiente intercambio de solutos a contracorriente, evita que la circulación renal disipe el esfuerzo del asa de Henle en crear una fuerte hipertonicidad medular. Además, los vasos rectos medulares “modulan” la actividad del sistema multiplicador a contracorriente. En condiciones fisiológicas, la sangre que penetra en los vasos descendentes tiene una osmolaridad de 285 mosm/kg, mientras que en la

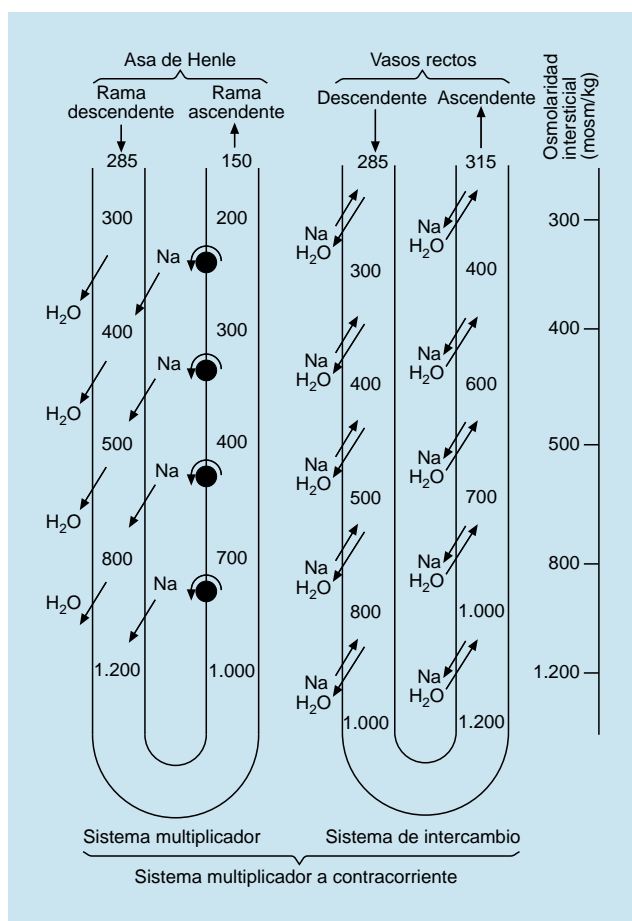


Fig. 6.5. Sistema multiplicador a contracorriente. En el asa de Henle (multiplicación a contracorriente), el líquido entra a 285 mosm/kg y sale a 150 mosm/kg. Efecto neto: salida de solutos al intersticio. En los vasos rectos medulares (intercambio a contracorriente) la sangre entra a 285 mosm/kg y sale a 315 mosm/kg. Efecto neto: recuperación de solutos del intersticio.

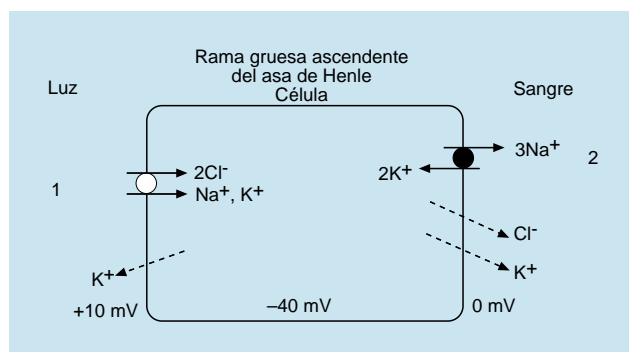


Fig. 6.6. Principales mecanismos de transporte en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. 1: cotransporte $2\text{Cl}^-\text{Na}^+\text{K}^+$; 2: bomba Na^+K^+ ATPasa; ●: bomba ATPasa; ○: cotransportador; →: transporte activo primario o secundario; ---→: transporte pasivo.

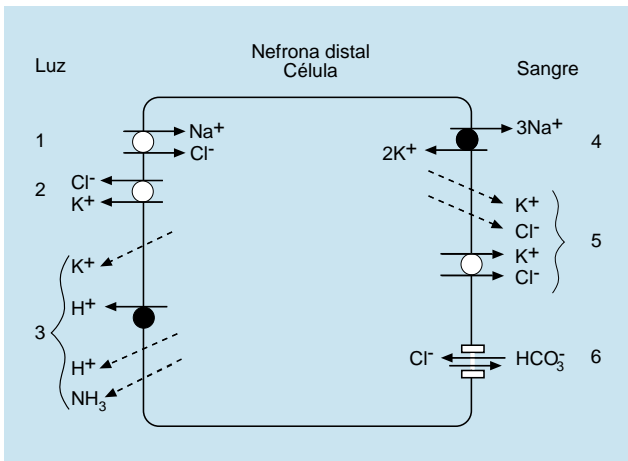


Fig. 6.7. Principales mecanismos de transporte en los túbulos distal y colector cortical. 1: cotransporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$; 2: cotransporte $\text{Cl}^-\text{-K}^+$; 3: bomba de protones H^+ATPasa ; 4: bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$; 5: cotransporte $\text{K}^+\text{-Cl}^-$; 6: intercambiador $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$; ●: bomba ATPasa ; ○: cotransportador; □: intercambiador; →: transporte activo primario o secundario; --→: transporte pasivo.

que abandonan los vasos ascendentes la osmolaridad es de 315 mosm/kg. Este ligero aumento de la osmolaridad indica que el proceso de intercambio a contracorriente de los vasos medulares implica una retirada de solutos del intersticio renal suficiente para impedir una acumulación excesiva, pero sin que llegue a provocar una pérdida progresiva de la hipertonicidad medular.

Túbulo distal. El túbulo distal se compone morfológicamente de tres segmentos: la parte recta o rama gruesa ascendente del asa de Henle, la mácula densa y el túbulo contorneado distal. En este apartado se hará referencia exclusiva a este último segmento (fig. 6.7).

El túbulo contorneado distal reabsorbe la mayor parte del Na^+ y del Cl^- filtrados que no han sido reabsorbidos en el túbulo proximal o el asa de Henle. Ello representa alrededor del 9% del Na^+ filtrado. La reabsorción de este ion es activa, mediada por la bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$. De modo característico, la reabsorción de Na^+ es proporcional a la carga de este ion que llega de los segmentos anteriores de la nefrona. La reabsorción de Cl^- es pasiva y está favorecida por el gradiente de potenciales eléctricos. La entrada de Cl^- en las células del túbulo distal se efectúa por un mecanismo de cotransporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, que puede ser inhibido por las tiazidas. El túbulo distal es poco permeable al agua y casi insensible a la acción de la hormona antidiurética (ADH), excepto en su porción más terminal. La urea desempeña un papel importante en el mantenimiento de la osmolaridad del líquido tubular en este segmento, el cual se mantiene básicamente hipotónico en todo su trayecto.

La secreción de iones H^+ en el túbulo distal es activa y se debe a la existencia de una bomba de protones en la membrana celular luminal. La aldosterona potencia la secreción de iones H^+ . Además de esta bomba, existen otros factores que favorecen la secreción de iones H^+ , como el aporte elevado de Na^+ al túbulo distal y la acidemia. El túbulo distal secreta iones K^+ . La secreción de K^+ es fundamentalmente pasiva y se debe al elevado contenido intracelular de K^+ que genera la bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$. En este segmento, al igual que en el tubo colector cortical, la secreción de K^+ guarda relación con la reabsorción de Na^+ a este nivel. La aldosterona favorece la secreción de K^+ y la reabsorción de Na^+ pero, al parecer, los mecanismos de transporte son independientes.

Tubo colector. El tubo colector se compone de dos segmentos, localizados sucesivamente en la corteza y en la médula renal. La reabsorción de Cl^- y Na^+ continúa, aunque en me-

nor grado que en otras porciones de la nefrona y contra gradientes de concentración elevados. En el tubo colector se determina la excreción final de Na^+ por la orina, muy influida por la actividad mineralcorticoide (aldosterona). El tubo colector es impermeable al agua en ausencia de ADH y, en tales condiciones, la continua reabsorción de Na^+ causa una progresiva hipotonicidad de la orina (*mecanismo de dilución urinaria*). Por el contrario, en presencia de ADH, el tubo colector se vuelve muy permeable al agua, la cual fluye al intersticio renal altamente hipertónico, y la orina experimenta una creciente hipertonicidad (*mecanismo de concentración urinaria*). Ello permite en su conjunto adaptar la osmolaridad de la orina, y por tanto la excreción de agua, a las necesidades del organismo y mantener constante el balance acuoso.

En el segmento más cortical del tubo colector continúa la secreción de K^+ , en relación con la reabsorción de Na^+ , proceso independiente de los mineralcorticoides. Asimismo, en el segmento cortical se produce la secreción de iones H^+ y NH_3 formando parte del mecanismo de acidificación distal de la nefrona (fig. 6.7). En el segmento medular del tubo colector continúa también la secreción de iones H^+ y de NH_3 al tiempo que se reabsorben iones HCO_3^- , proceso que es independiente del transporte de Na^+ y K^+ .

Importancia del riñón en el balance hidroelectrolítico y ácido-básico del organismo

El riñón tiene, en condiciones fisiológicas, una contribución decisiva en el mantenimiento del balance de Na^+ , de agua, de K^+ y de otros iones y en la regulación del equilibrio ácido-básico del organismo.

Balance de sodio. Diversos mecanismos fisiológicos contribuyen a mantener constante el balance de Na^+ mediante un aumento o una disminución de su reabsorción tubular. El principal estímulo sobre el riñón lo constituyen las modificaciones del denominado volumen arterial efectivo. Toda disminución del volumen arterial efectivo (deshidratación, hemorragia) provoca un aumento de la reabsorción de Na^+ por el túbulo renal, mientras que un aumento del volumen arterial efectivo (perfusión salina) tiene el efecto contrario. Los principales mecanismos a través de los cuales las variaciones del volumen arterial efectivo influyen en la excreción urinaria de Na^+ son: a) el flujo sanguíneo intrarrenal; b) el sistema renina-angiotensina-aldosterona; c) el sistema nervioso simpático; y d) factores menos conocidos (hormona natriurética) (fig. 6.8).

Las variaciones del *flujo sanguíneo intrarrenal* (mayor o menor grado de vasoconstricción) regulan la reabsorción tubular de Na^+ y agua a través de las modificaciones que causan en las fuerzas físicas que controlan el FG y el transporte tubular de agua y solutos en el túbulo proximal. Si la perfusión renal disminuye (descenso del FPR), la vasoconstricción de la arteriola eferente mantiene la presión hidrostática en el capilar glomerular y, por tanto, el FG disminuye en menor proporción que el FPR. Este aumento de la fracción de filtración (FF) causa una mayor concentración de las proteínas del plasma que abandonan el glomérulo renal hacia los capilares peritubulares. El aumento de la presión coloidosmótica en los capilares determina una mayor reabsorción de líquido en el túbulo proximal.

Un segundo mecanismo implicado en el balance del Na^+ es el *sistema renina-angiotensina-aldosterona*. En condiciones de disminución de la presión de perfusión renal, de aumento excesivo de Na^+ que alcanza la mácula densa o de hiperactividad del sistema simpático, aumenta la secreción de renina y secundariamente la de aldosterona. Ésta estimula la reabsorción tubular de Na^+ en la nefrona distal.

El *sistema nervioso simpático* influye también en la excreción renal de Na^+ a través de diversos mecanismos (estímulo de la secreción de renina y variaciones del flujo sanguíneo intrarrenal).

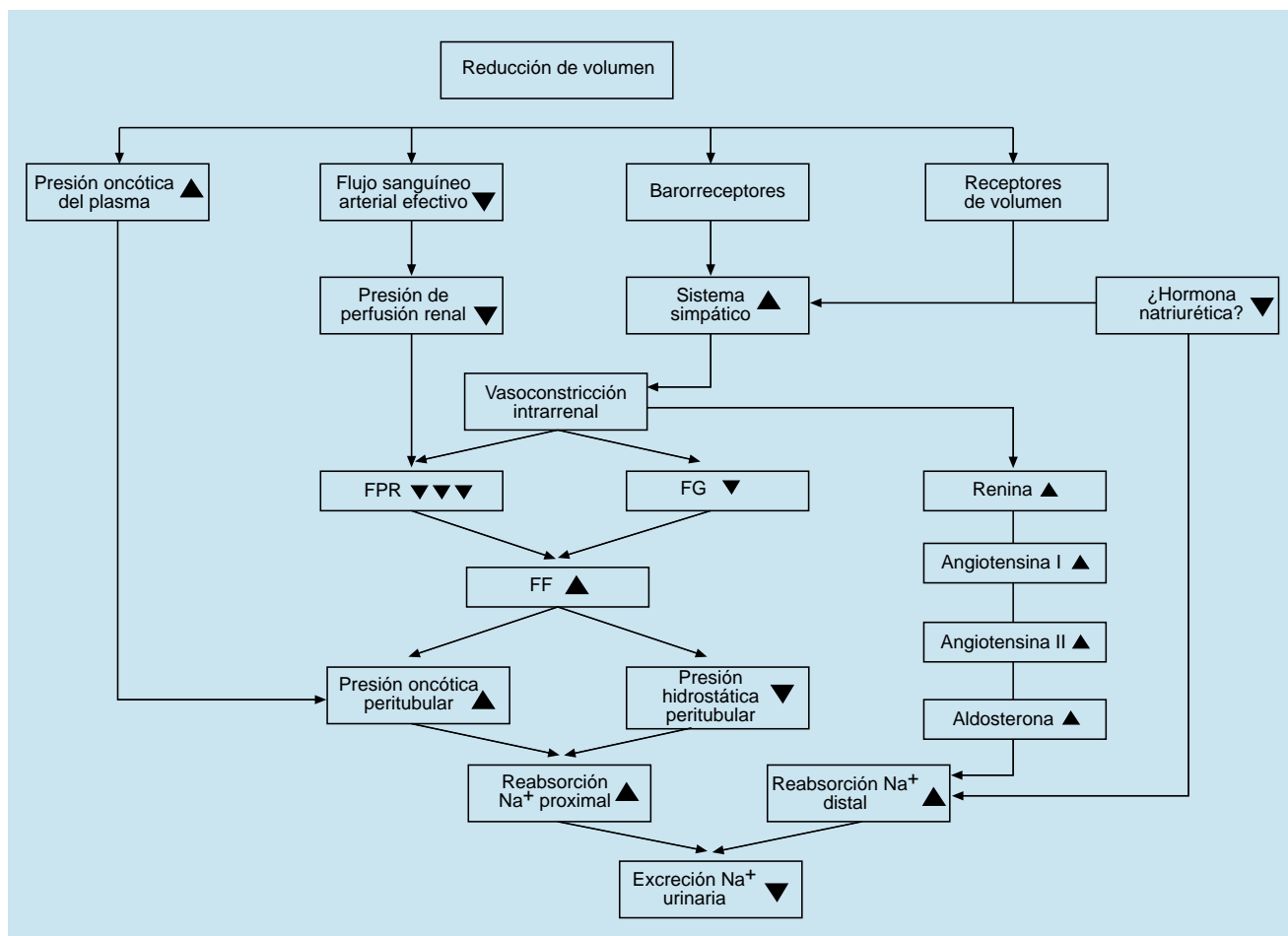


Fig. 6.8. Regulación de la excreción renal de Na en respuesta a una reducción de volumen extracelular. FPR: flujo plasmático renal; FG: filtrado glomerular; FF: fracción de filtración.

Finalmente, cabe señalar la existencia de una *hormona natriurética* capaz de aumentar la excreción urinaria de Na^+ en respuesta a una expansión aguda del volumen extracelular y sin la intervención de otros factores. También se ha descrito un *factor natriurético auricular* (ANF) que aumenta la excreción de Na^+ en respuesta a estímulos que distienden la aurícula derecha.

Balance de agua. La capacidad del riñón para regular el balance hídrico del organismo se debe a su aptitud para disociar la excreción de agua de la de los solutos. Aunque la reabsorción de agua se produce a lo largo de todo el túbulo renal, la mayor parte del agua filtrada se reabsorbe en el túbulo proximal y en condiciones isosmóticas (reabsorción obligada). Por consiguiente, la capacidad de disociar la reabsorción del agua de la de los solutos es privativa de los segmentos distales de la nefrona (reabsorción facultativa). Esta reabsorción del agua en el túbulo contorneado distal y el colector depende básicamente de: *a)* la hipertonicidad del intersticio medular; *b)* la permeabilidad del túbulo renal para el agua, y *c)* los niveles circulantes de ADH.

En circunstancias normales, el riñón humano es capaz de diluir la orina hasta un valor de 40 mosm/kg en condiciones de máxima diuresis, lo que puede significar la excreción de hasta 24 L de agua al día en ausencia total de ADH (diabetes insípida). Asimismo, el riñón puede concentrar la orina hasta alcanzar la osmolaridad urinaria un valor de 1.200 mosm/kg en situación de máxima antidiuresis y excretar un volumen de orina inferior a 600 mL/día en presencia de niveles altos de ADH. El mayor estímulo para la secreción de ADH lo constituyen las variaciones de la osmolaridad plasmática que actúan sobre los osmorreceptores del SNC. Excepto en

condiciones extremas, el FG no tiene un papel decisivo en la excreción de agua.

Balance de potasio. El riñón participa activamente en el balance de K^+ del organismo. En condiciones normales, el riñón excreta casi todo el K^+ ingerido, ya que la eliminación fecal es sólo de unos 10 mEq/día. En el túbulo proximal se reabsorbe alrededor del 70% del K^+ filtrado, y en el asa de Henle, entre el 20 y el 30% restante. La nefrona distal puede, sin embargo, tanto reabsorber el K^+ que haya escapado a la reabsorción en los segmentos precedentes, como secretarlo activamente. La velocidad de excreción renal de K^+ en condiciones de sobrecarga aguda es rápida, y alrededor del 50% se elimina por la orina en las primeras 12 h. En los casos de depleción de K^+ , por el contrario, la excreción sólo disminuye por debajo de los 15 mEq/día al cabo de 7-14 días. Además de la ingesta alimentaria de K^+ y de la magnitud del catabolismo celular, la excreción renal de K^+ está influida y regulada por varios factores, como el nivel sérico, la secreción de aldosterona, el estado ácido-básico, el volumen del flujo urinario y la reabsorción de Na^+ en la nefrona distal. La hiperpotasemia, el hiperaldosteronismo, la alcalosis, la poliuria y los diuréticos que favorecen un mayor aporte de Na^+ a la nefrona distal (furosemida y tiazidas) tienden a aumentar la excreción renal de K^+ . Por el contrario, la depleción de K^+ (hipopotasemia), el hipoaldosteronismo, la acidosis, la oliguria y algunos diuréticos (espironolactona, triamtereno y amilorida) disminuyen su excreción urinaria.

Equilibrio ácido-básico. El riñón desempeña un papel decisivo en el mantenimiento del equilibrio ácido-básico a través de los mecanismos fisiológicos de acidificación y alca-

linización de la orina. En condiciones normales, el metabolismo genera diariamente alrededor de 20.000 mEq de ácido carbónico y de 50-100 mEq de ácidos endógenos no volátiles. La mayor parte del ácido carbónico se halla en forma de CO_2 disuelto en la sangre, y la producción diaria se elimina por vía pulmonar. Además del ácido carbónico, el metabolismo produce diariamente alrededor de 1 mEq/kg de ácidos no volátiles, principalmente ácido fosfórico, ácido sulfúrico y diversos ácidos orgánicos (láctico, betahidroxibutírico, etc.). Cuando estos ácidos no volátiles se incorporan a los líquidos corporales, los sistemas tampón o amortiguadores (p. ej., el sistema bicarbonato/ácido carbónico) reducen al mínimo la desviación del pH al transformar los ácidos fuertes en ácidos débilmente disociados. Ello se acompaña de una disminución de la concentración del ion bicarbonato (HCO_3^-) en el plasma. La normalidad del equilibrio ácido-básico no se alcanza hasta que el riñón elimina el exceso de iones H^+ producidos por el metabolismo celular y regenera el bicarbonato consumido en amortiguar los ácidos no volátiles.

El *mecanismo de acidificación urinaria* mediante el cual el riñón acidifica la orina y normaliza la concentración de bicarbonato en el plasma se compone de dos procesos: a) la reabsorción del bicarbonato filtrado y b) la generación de bicarbonato adicional para restituir el consumido en amortiguar la producción diaria de ácidos no volátiles. Ambos procesos se acompañan de una secreción de iones H^+ en la luz tubular, de modo que por cada 1 mEq de ion H^+ secretado, 1 mEq de ion HCO_3^- es reabsorbido o generado y se incorpora a la sangre (fig. 6.9).

La *reabsorción del bicarbonato* filtrado ocurre sobre todo en el túbulo proximal, donde se reabsorbe normalmente el 85%. El resto del bicarbonato filtrado es reabsorbido en el túbulo distal. Esta reabsorción se efectúa de forma indirecta. Los iones Na^+ que acompañaban al ion HCO_3^- filtrado se reabsorben en intercambio con iones H^+ secretados por la célula tubular, hidrogeniones que proceden del ácido carbónico formado en su interior en presencia de anhidrasa carbónica. A su vez, el ion HCO_3^- formado en el mismo proceso es co-transportado junto con el ion Na^+ reabsorbido a los capilares peritubulares, consiguiéndose así la reabsorción del bicarbonato sódico filtrado. El proceso de acidificación proximal, imprescindible para recuperar el bicarbonato filtrado, es responsable de la secreción tubular de alrededor de 4.500 mEq/día de iones H^+ , pero no es capaz de generar un gradiente elevado de iones H^+ entre la luz del túbulo renal y los capilares peritubulares, de modo que el pH intraluminal sólo desciende entre 1 y 1,3 U.

La *generación adicional de bicarbonato*, para restituir el consumido, se efectúa en el túbulo distal. Además de reabsorber el bicarbonato que ha escapado a la reabsorción proximal (15% del filtrado), el proceso de acidificación distal determina la formación de una cantidad adicional de bicarbonato, equivalente a la cantidad de iones H^+ secretados hacia la luz tubular en forma de acidez titulable y amonio. La *acidez titulable* representa la cantidad de iones H^+ presentes en la orina y combinados con sustancias amortiguadoras filtradas y destinadas a ser excretadas, principalmente fosfato monobásico (H_2PO_4^-). En condiciones normales, la excreción de acidez titulable es de alrededor de 10-30 mEq/día. La otra fuente de iones H^+ presente en la orina la constituyen los iones *amonio* (NH_4^+), resultantes de la excreción de iones H^+ por la célula tubular y del amoníaco (NH_3) que difunde desde la célula y procede del metabolismo de la glutamina. En condiciones normales, la excreción de amonio es alrededor de 40-50 mEq/día, pero en presencia de acidosis intensa puede ser incluso 10 veces mayor, a diferencia de la acidez titulable cuyo incremento es mucho más limitado. Aunque en términos cuantitativos la secreción de iones H^+ por el túbulo distal es muy inferior a la del túbulo proximal, permite sin embargo generar y mantener gradientes elevados de iones H^+ entre la luz y el espacio peritubular, de modo que el pH intraluminal puede disminuir de 2,5 a 3,5 U y el pH de la orina consigue alcanzar valores por debajo de cinco.

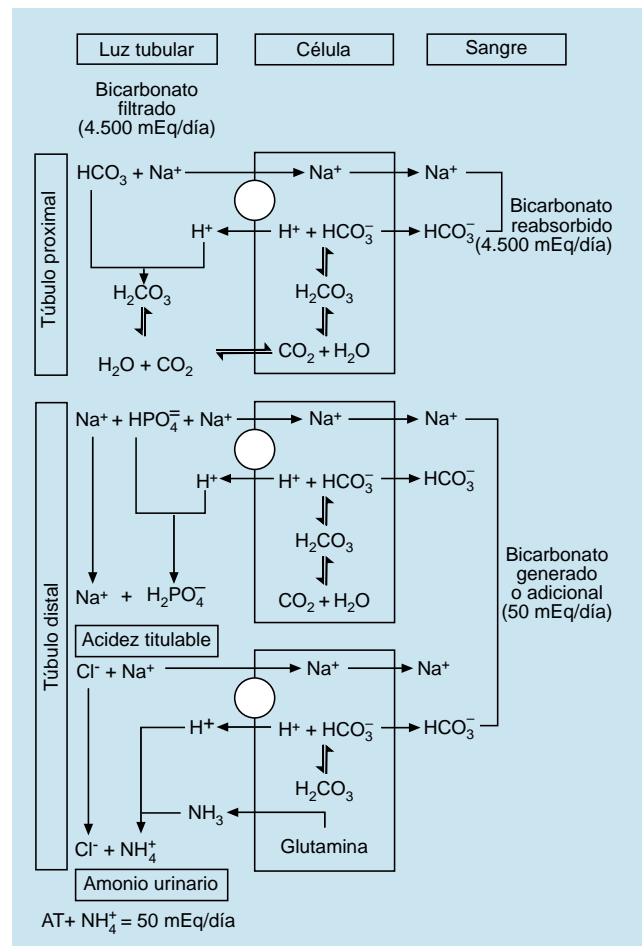


Fig. 6.9. Mecanismo de acidificación urinaria.

Los mecanismos de alcalinización de la orina son, por el contrario, mucho más sencillos, ya que consisten simplemente en disminuir la tasa de reabsorción de bicarbonato filtrado. La capacidad renal para secretar iones H^+ aumenta en presencia de una reducción de volumen y de cualquier otro proceso que estimule la reabsorción de Na^+ , así como en caso de acidosis metabólica, elevación de la pCO_2 , estados de disminución de K^+ y niveles elevados de aldosterona, y disminuye en las circunstancias opuestas.

Funciones no excretoras del riñón

El riñón realiza varias funciones no relacionadas con la excreción de orina, como la secreción de renina y de eritropoyetina, el metabolismo de la vitamina D, la producción de prostaglandinas y la regulación del sistema calicreína-cinina. La *renina*, secretada por las células del aparato yuxtaglomerular, regula la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La renina es una enzima proteolítica que actúa sobre un sustrato plasmático de origen hepático (angiotensinógeno) para formar primero angiotensina I y luego, con la participación de la enzima de conversión, angiotensina II. Esta última sustancia es un poderoso vasoconstrictor que, además, estimula la secreción de aldosterona. La secreción de renina está influida y controlada por las variaciones de la presión de perfusión renal, el aporte de Na^+ a la mácula densa y la actividad del sistema simpático. La *eritropoyetina* es una glucoproteína de origen renal que facilita la proliferación y maduración de los precursores de los hematíes en la médula ósea. Aumenta en la estenosis de la arteria renal y en algunos casos de enfermedad renal poliquística, hidronefrosis o hipernefoma, y disminuye en

la insuficiencia renal aguda o crónica, siendo una de las causas de la anemia observada en estos procesos. El riñón participa activamente, mediante la enzima 1-hidrolasa, en el metabolismo de la *vitamina D*, al convertir el 25-(OH)-colecalciferol en 1,25-(OH)₂-colecalciferol o forma activa de la vitamina D₃. Ello favorece la absorción intestinal del calcio y moviliza el calcio óseo. La disminución de la síntesis renal de metabolitos activos de la vitamina D₃ contribuye a la hipocalcemia observada en la insuficiencia renal crónica y favorece el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario.

Las *prostaglandinas* renales intervienen en el control del flujo sanguíneo renal y se sintetizan en su mayor parte en la región medular a partir del ácido araquidónico. El riñón sintetiza diferentes prostaglandinas, algunas con acción vasodilatadora (PGE₃, PGI₂ y prostaciclina) y otras con acción vasoconstrictora (tromboxano A₂). En general, cuando disminuye la presión de perfusión renal aumenta la producción de prostaglandinas, lo cual determina una vasodilatación intrarrenal que contribuye a mantener el flujo sanguíneo. El sistema *caliceína-cinina* es un mecanismo hormonal local involucrado también en la regulación del flujo sanguíneo renal y en la excreción urinaria de sodio.

Bibliografía especial

- ALPERN RJ, STONE DK, RECTOR FC JR. Renal acidification mechanisms. En: BRENNER BM, RECTOR JC JR (eds). The kidney. Filadelfia, WB Saunders, 1991; 318-379.
ASSCHER AW, MOFFAT DB, SANDERS E. Atlas fotográfico de enfermeda-

- des renales. Barcelona, Doyma, 1983; 1-30.
BERRY CA, RECTOR FC JR. Renal transport of glucose, amino acids, sodium, chloride, and water. En: BRENNER BM, RECTOR JC JR (eds). The kidney. Filadelfia, WB Saunders, 1991; 245-282.
GIEBISCH G, BOULPAEP E. Cotransport mechanisms in renal tubules. Kidney Int 1989; 3: 333-440.
JACOBSON HR, RECTOR FC JR. Renal regulation of extracellular fluid composition. Kidney Int 1990; 38: 569-743.
KEFALIDES NA, LIOTTA LA, NEILSON EG. Molecular biology of basement membranes. Kidney Int 1993; 43: 1-170.
KLAHR S. Structure and function of the kidney. En: WYNGAARDEN JB, SMITH LL H (eds). Cecil textbook of medicine. Filadelfia, WB Saunders, 1985; 490-501.
KNEPPER MA, RECTOR FC JR. Urinary concentration and dilution. En: BRENNER BM, RECTOR JC JR (eds). The kidney. Filadelfia, WB Saunders, 1991; 445-482.
LEVENSON DJ, SIMON CE JR, BENNER BM. Arachidonic acid metabolism, prostaglandins and the kidney. Am J Med 1982; 72: 354.
LEWINSKY NG. The renal kallikrein-kinin system. Circulation Res 1984; 44: 441-451.
MADDOX DA, BRENNER BM. Glomerular ultrafiltration. En: BRENNER BM, RECTOR JC JR (eds). The kidney. Filadelfia, WB Saunders, 1991; 205-244.
TISHER CC, MADSEN KM. Anatomy of the kidney. En: BRENNER BM, RECTOR JC JR (eds). The kidney. Filadelfia, WB Saunders, 1991; 3-75.

Exploración y orientación diagnóstica del enfermo renal

A. Darnell Tey

El objetivo de este capítulo es orientar el estudio de los pacientes con enfermedades renales. Una vez efectuadas la historia clínica y la exploración física, la valoración del enfermo renal requiere la práctica sistemática de análisis de orina, así como efectuar un número limitado de análisis de sangre (BUN, creatinina, albúmina sérica y hematócrito, como mínimo) y algunas exploraciones sencillas (radiografía de abdomen, ECG y examen del fondo de ojo). Ello permite, en la mayoría de los casos, alcanzar un diagnóstico sindrómico.

Exámenes de laboratorio

El laboratorio permite analizar la composición de la orina y de la sangre del paciente, así como efectuar pruebas de funcionalismo renal.

Análisis de orina

El análisis de orina incluye proteinuria, sedimento urinario y cultivo de orina. Además, se pueden investigar el pH y la densidad urinaria, así como la excreción de numerosos solutos (glucosa, cuerpos cetónicos, urea, creatinina, sodio y potasio, entre otros).

Proteinuria. En condiciones fisiológicas, los individuos normales excretan por la orina menos de 150 mg de proteínas en 24 h. La excreción de cantidades mayores o *proteinuria* es siempre anormal y puede detectarse fácilmente con el uso de tiras reactivas, que dan un resultado positivo si la orina contiene más de 10-20 mg/dL. Sin embargo, aunque la cantidad total de proteínas en orina sea inferior a 150 mg/24h, la excreción de albúmina en cantidades superiores a 20 µg/min es patológica y se denomina *microalbuminuria*. La detección

de la microalbuminuria requiere técnicas específicas (inmunoanálisis) y tiene interés en el estudio de la nefropatía diabética. El uso de *tiras reactivas* para detectar la proteinuria convencional es un método rápido y sencillo, pero su sensibilidad varía según el grado de dilución y el pH de la orina. Una muestra muy concentrada o con un pH muy alcalino puede dar un falso resultado positivo, y una muestra muy diluida (poliuria), un falso resultado negativo. Además, las tiras reactivas pueden no detectar las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (proteinuria de Bence-Jones). También se emplea ampliamente el método del *ácido sulfosalicílico* (2 mL de orina más 8 gotas de ácido sulfosalicílico al 20%). La formación de un precipitado indica un resultado positivo. Este método da falsos resultados positivos con orinas que contienen contrastes radiológicos, penicilina, sulfisoxazol, tolbutamida y ácido paraminosalicílico.

Siempre que la proteinuria sea positiva debe cuantificarse la cantidad excretada en orina de 24 h (concentración en orina × volumen de la diuresis). La concentración de proteínas en la orina se mide con pruebas turbidimétricas (ácido sulfosalicílico) o por colorimetría. Ello permite clasificar la proteinuria en leve (menos de 1 g/24 h), moderada (1-3,5 g/24 h) o intensa (más de 3,5 g/24 h). En algunos casos debe efectuarse además un estudio "cualitativo" de la proteinuria mediante electroforesis o inmunoelectroforesis, con el objeto de conocer las diferentes proteínas contenidas en la orina. Desde este punto de vista, la proteinuria *glomerular* es la más frecuente y se caracteriza por un porcentaje elevado de albúmina. Se debe a un aumento anormal de la permeabilidad de la membrana basal para las proteínas del plasma. La denominada proteinuria *tubular* se observa cuando está disminuida la capacidad de reabsorción de las proteínas filtradas normalmente, sobre todo en algunas nefropatías tubulares o intersticiales. Se caracteriza por el hallazgo de

TABLA 6.1. Principales causas de proteinuria

Proteinuria transitoria
De esfuerzo
Fiebre
Exposición al frío
Insuficiencia cardíaca
Proteinuria ortostática
Proteinuria permanente
Leve (≤ 1 g/24 h)*
Nefroangiosclerosis benigna
Nefropatía diabética incipiente
Poliquistosis renal
Enfermedad quística medular
Nefritis intersticiales
Nefropatía obstructiva
Glomerulonefritis (incipiente)
Moderada (1-3,5 g/24 h)
Nefropatías glomerulares primitivas
Nefropatías glomerulares secundarias
Cualquier enfermedad renal avanzada
Intensa ($>3,5$ g/24 h)
Síndrome nefrótico primitivo
(cambios mínimos, nefropatía membranosa, glomerulosclerosis focal, glomerulonefritis mesangiocapilar)
Síndrome nefrótico secundario
(amiloidosis, diabetes, lupus eritematoso sistémico, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia, hipertensión maligna, toxemia gravídica)
Proteinuria monoclonal (Bence-Jones)

*Incluso proteinuria negativa.

pequeñas cantidades de albúmina y el predominio de globulinas de bajo peso molecular (β_2 -microglobulina). La proteinuria por *sobrecarga* se produce cuando aumenta de modo anormal la concentración plasmática de alguna proteína de pequeño tamaño (proteinuria de Bence-Jones, mioglobulinuria, hemoglobinuria y lisozimuria). En la **tabla 6.1** se indican las principales causas de proteinuria.

La proteinuria puede ser *transitoria*, como la asociada al esfuerzo, que aparece sólo después de una actividad física intensa, y la relacionada con la fiebre, la exposición al frío y la insuficiencia cardíaca. La denominada proteinuria *ortostática* aparece sólo cuando el individuo se halla de pie pero es negativa en posición clinostática. En general su cuantía es inferior a 2 g/24 h. Este tipo de proteinuria, si el sedimento urinario es negativo y no existe ningún otro signo de enfermedad renal, carece de trascendencia clínica. La proteinuria *permanente*, aunque sea poco intensa, es siempre patológica, si bien su significado varía según los casos. La proteinuria permanente aislada, es decir, sin hematuria ni otras manifestaciones de enfermedad renal, suele estar causada por alteraciones renales menores y no requiere la práctica de la biopsia. Entre las enfermedades renales que cursan con proteinuria *leve* (menos de 1 g/24 h) se incluyen la nefroangiosclerosis benigna, la nefropatía diabética incipiente, la poliquistosis renal, las nefropatías intersticiales, la uropatía obstructiva, la enfermedad quística medular e incluso algunas formas menores o incipientes de glomerulonefritis. La proteinuria de intensidad *moderada* (1-3,5 g/24 h) puede observarse en formas avanzadas de cualquiera de las enfermedades precedentes, pero es característica de nefropatías glomerulares primitivas (glomerulonefritis) o secundarias a enfermedades sistémicas (diabetes, amiloidosis, lupus eritematoso, hipertensión maligna, entre otras). La proteinuria *intensa* (más de 3,5 g/24 h) es propia del síndrome nefrótico y suele acompañarse de hipoalbuminemia, hiperlipemia y edemas. Una excepción la constituye la proteinuria debida a filtración excesiva de cadenas ligeras (proteinuria de Bence-Jones). El significado clínico de la proteinuria de rango nefrótico se expone más adelante (véase Síndrome nefrótico).

Sedimento urinario. El examen del sedimento de orina es un procedimiento diagnóstico sencillo y valioso. Se efectúa

tras la obtención de una muestra de orina reciente o conservada en medio ácido a 4 °C, de la cual se centrifugan 10 mL a 2.000 rpm durante 5 min y se desechan los 9 mL del sobrenadante. En un individuo sano, la orina contiene menos de 3 hematíes/campo, menos de 5 leucocitos/campo y algunos cilindros hialinos, células epiteliales y cristales. Cuando el recuento se expresa por minuto, los individuos normales excretan menos de 2.000 hematíes y de 5.000 leucocitos por minuto.

La *hematuria macroscópica* es fácil de reconocer y constituye un motivo frecuente de consulta, pero la presencia de sangre en la orina siempre debe confirmarse con el examen del sedimento urinario. El resultado de las tiras reactivas es positivo si existe hemoglobina en la orina, ya sea porque hay hematíes (hematuria) o porque hay hemoglobina libre (hemoglobinuria). La mioglobina puede también dar una reacción positiva. La *hematuria microscópica* es un hallazgo de laboratorio, que puede presentarse aislado o junto a otras alteraciones de la orina (proteinuria o bacteriuria). En cualquier caso, la importancia de la hematuria no depende de su intensidad sino de la causa que la motiva. La hematuria puede tener su origen en cualquier nivel del aparato urinario, desde el glomérulo renal hasta la uretra anterior. Incluye causas tan diversas como tumores, cálculos, quistes, traumatismos, cuerpos extraños, infecciones, alteraciones de la coagulación o inflamaciones del parénquima renal. En la **tabla 6.2** se indican las principales causas de hematuria. El hallazgo de proteinuria significativa (superior a 1 g/24 h), cilindros hemáticos o hematíes dismórficos, indica que la hematuria es de origen glomerular. Los *hematíes dismórficos*, con diferentes tamaños, formas y contenido en hemoglobina, son fáciles de reconocer con el microscopio de contraste de fases.

La *leucocituria* es el hallazgo de un número anormalmente elevado de leucocitos en el sedimento de orina (más de 5 leucocitos/campo). Este término es preferible al de piuria, que tiende a asociar la presencia de leucocitos con infección urinaria. Aunque, de hecho, la leucocituria se debe, en la mayoría de los casos, a una infección aguda o crónica del tracto urinario (uretritis, cistitis, prostatitis, pielonefritis), se

TABLA 6.2. Principales causas de hematuria

Hematuria glomerular
Glomerulonefritis aguda
Glomerulonefritis rápidamente progresiva
Nefropatías glomerulares primitivas (nefropatía mesangial IgA, glomerulonefritis mesangiocapilar)
Nefropatías glomerulares secundarias (endocarditis bacteriana, sepsis viscerales, lupus eritematoso sistémico, púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis necrosantes, síndrome de Alport, síndrome urémico-hemolítico, crioglobulinemia)
Idiopática (nefropatía con membranas finas)
Hematuria no glomerular
De origen renal
Tumores (hiper nefroma, nefroblastoma)
Quistes (poliquistosis*, quistes simples, espongirosis renal)
Tuberculosis
Traumatismos
Necrosis papilar
Embolia renal
Nefritis intersticial aguda*
De origen en la vía urinaria
Infecciones
Tumores
Obstrucciones
Tuberculosis
Litiasis
Traumatismos
Cuerpos extraños
De origen sistémico
Alteraciones de la hemostasia
Ciclofosfamida

*Puede cursar con proteinuria.

trata de un hallazgo inespecífico que indica inflamación del riñón o de la vía excretora. En casos de leucocituria abacteriana está indicado el cultivo en medio de Löwenstein. La presencia de un número elevado de eosinófilos en la orina, superior al 5%, o *eosinofilia* es frecuente en la nefritis intersticial por hipersensibilidad.

El sedimento de orina puede contener *cilindros* formados por la precipitación en la luz de los segmentos distales de la nefrona de proteínas secretadas por el túbulo renal (proteína de Tamm-Horsfall) y por otros elementos. En condiciones normales, la orina contiene un número muy escaso de cilindros "hialinos", que deben su nombre a su aspecto translúcido. Los restantes tipos de cilindros (hemáticos, granulados, céreos) son siempre patológicos y su hallazgo constituye un fuerte argumento a favor del origen parenquimatoso renal de las anomalías urinarias observadas. Los cilindros "hemáticos" son característicos de inflamación aguda de los glomérulos, aunque también se pueden hallar en alteraciones de la coagulación.

El sedimento urinario puede mostrar también diferentes tipos de *cristales*, aunque su identificación rara vez es de gran ayuda para el diagnóstico, excepto cuando muestra la presencia de cristales hexagonales de cistina (cistinuria).

Urinocultivo. La demostración de gérmenes patógenos y su identificación requiere la práctica de un cultivo de orina en condiciones apropiadas. La orina debe recogerse con la máxima asepsia en un recipiente estéril, tomando una muestra durante la mitad de la micción. La muestra debe transportarse de inmediato al laboratorio o conservarse el menor tiempo posible a baja temperatura. A continuación se siembra en un medio adecuado y se mantiene a 37 °C durante 24 h. El laboratorio de bacteriología procede entonces a efectuar el recuento del número de unidades formadoras de colonias (UFC) que crecen por mililitro de orina sembrada (urocultivo cuantitativo) y a la identificación del germen (urocultivo cualitativo).

Se acepta en general que un número superior a 100.000 UFC/mL significa una probabilidad muy alta de infección urinaria, entre 10.000 y 100.000 UFC/mL el significado es dudoso (el examen debe repetirse) y un número inferior a 10.000 UFC/mL representa una contaminación accidental de la muestra. Recientemente se ha demostrado, sin embargo, que existen infecciones de orina verdaderas que cursan con un número bajo de colonias (incluso inferior a 1.000 UFC/mL), en particular si se acompañan de más de 5 leucocitos/campo. En la mayoría de los casos el germen es único, pero existen infecciones urinarias polimicrobianas. El germen aislado con mayor frecuencia es *Escherichia coli*, sobre todo en pacientes ambulatorios y sin anomalías en la vía urinaria. En individuos con litiasis es frecuente la infección por *Proteus* y en pacientes hospitalizados la infección puede estar causada por *Klebsiella*, *Enterobacter* o *Pseudomonas aeruginosa*. Mucho menos frecuentes son las infecciones por gérmenes grampositivos, como *Staphylococcus aureus*, aislado en pacientes con bacteriemia estafilocócica. Recientemente se ha demostrado el carácter patógeno del *Staphylococcus saprophyticus*, un germen considerado banal hasta ahora. En los portadores de sonda vesical permanente, se aísla *Candida albicans* con bastante frecuencia. El hallazgo de otros microorganismos en el aparato urinario, como *Mycobacterium tuberculosis* o diferentes tipos de hongos, protozoos y virus, requiere procedimientos específicos.

Otros análisis de orina. El *pH urinario* varía entre límites muy amplios pero, en condiciones normales, la orina suele ser ácida y con un pH inferior a 6,5 ya que debe eliminar la producción diaria de ácidos no volátiles. La utilidad de una medida aislada del pH de orina es, sin embargo, muy limitada, excepto que se relacione con el estado ácido-básico de la sangre. La capacidad renal de acidificación urinaria se explora mediante pruebas de sobrecarga. La *densidad* urinaria es un método sencillo, aunque inexacto, para estimar la con-

centración total de solutos en una muestra de orina, ya que su medida puede sobrevalorarse cuando la orina contiene cantidades elevadas de glucosa, proteínas o contrastes radiológicos. Por estas razones, es preferible la determinación de la *osmolaridad* urinaria, que se efectúa con la ayuda de un osmómetro (descenso del punto crioscópico). La osmolaridad de la orina varía entre 40 y 1.200 mosm/kg y refleja la capacidad renal para concentrar y diluir la orina; no obstante, para obtener una medida rigurosa de esta capacidad se requiere efectuar la prueba de concentración y dilución.

La presencia de *glucosa* en la orina en cantidades superiores a 20 mg/dL es siempre anormal y suele deberse a hiperglucemia, aunque a veces es consecuencia de un descenso del umbral de reabsorción (glucosuria normoglucémica). El hallazgo de *cuerpos cetónicos* (cetonuria) es indicativo de acidosis diabética y se investiga con tiras reactivas. La presencia de aminoácidos en la orina en cantidades significativas (aminoaciduria) es patológica y debe investigarse con la reacción de Brand.

El *ionograma* urinario proporciona información acerca de la concentración de sodio, cloro y potasio en la orina y, cuando se conoce el volumen de la diuresis, permite calcular las cantidades diarias excretadas. En condiciones normales, la excreción urinaria de estos iones refleja fielmente los aportes de la dieta y sus variaciones. Esta información puede ser de utilidad diagnóstica si se relaciona con las concentraciones plasmáticas y el balance del organismo, pero su determinación aislada rara vez tiene interés. En condiciones normales, la excreción urinaria de sodio en un adulto oscila entre 100 y 200 mEq/24 h y la de potasio entre 50 y 100 mEq/24 h. La determinación de calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico y oxalatos forma parte de la exploración del enfermo con litiasis renal. Finalmente, la excreción de urea, creatinina y otros productos finales del metabolismo nitrogenado sólo tienen utilidad si se relacionan con los valores plasmáticos de estas mismas sustancias, lo que constituye el fundamento de diversas pruebas funcionales.

Análisis de sangre

En la mayoría de los casos, la orientación preliminar del enfermo con una nefropatía puede conseguirse con un número limitado de análisis de sangre. En primer lugar destacan la urea, la creatinina y el ácido úrico.

La *urea* es el principal metabolito de las proteínas y constituye alrededor del 50% de los solutos contenidos en la orina. La concentración de urea en sangre oscila entre 10-40 mg/dL (1,7-6,7 mmol/L) y sólo aumenta de modo significativo cuando se ha perdido más del 50% de la función renal. En la actualidad, la mayoría de los laboratorios expresa su concentración en términos de nitrógeno ureico en sangre (BUN o *blood urea nitrogen*) y, como el nitrógeno es alrededor de la mitad de la molécula de urea, su concentración normal se halla entre 5 y 20 mg/dL (0,8-3,3 mmol/L). La concentración de urea o nitrógeno ureico en sangre es, sin embargo, una medida bastante imperfecta de la función renal. Depende, entre otros factores, del aporte de proteínas en la dieta, del catabolismo proteico y del volumen de la diuresis. Pueden hallarse cifras algo elevadas aun cuando la función de los riñones sea por completo normal.

La *creatinina* es un producto del metabolismo muscular de la creatina. Su concentración en suero o plasma es notablemente más constante y depende mucho menos de la ingesta proteica y del catabolismo que la urea. Por este motivo es más fiable como índice de retención nitrogenada. Su concentración en suero depende de la masa muscular de cada individuo, pero, en los adultos, la concentración normal es $\leq 1,3$ mg/dL (≤ 105 μ mol/L) en el varón y $\leq 0,9$ mg/dL (79 μ mol/L) en la mujer. Como la creatinina procede del metabolismo muscular, los estados de rabdomiólisis pueden provocar aumentos de la creatinina que no guarden paralelo con la cifra de urea en sangre. A pesar de ello, la concentración de creatinina es un índice de funcionalismo renal que

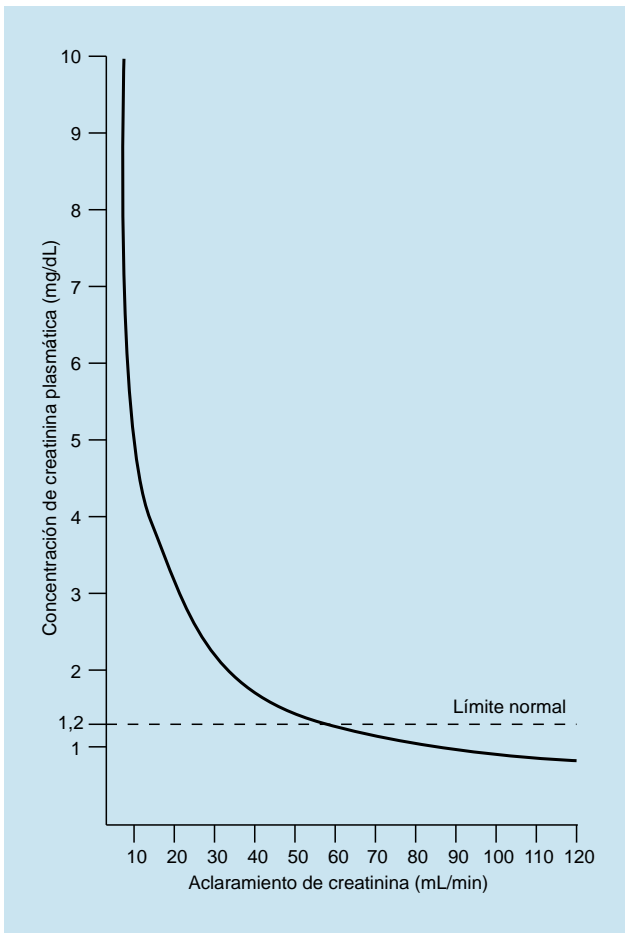


Fig. 6.10. Relación (hiperbólica) entre la creatinina plasmática y el filtrado glomerular, medido por el aclaramiento de la creatinina.

goza de aceptación universal. La creatinina es filtrada por el glomérulo y, además, secretada en un pequeño porcentaje por el túbulo renal. En todo caso debe tenerse presente que la concentración de creatinina sérica sólo aumenta por encima del límite normal cuando la función renal ha disminuido a menos de la mitad. Ello se debe a que la relación entre la concentración sérica y el filtrado glomerular es de tipo hiperbólico (fig. 6.10).

El ácido úrico aumenta también su concentración sérica cuando se deteriora la función renal. Sin embargo, como su elevación puede estar relacionada con alteraciones primarias del metabolismo de las purinas, la uricemia por sí sola no se emplea para valorar el funcionalismo renal.

Además de las determinaciones citadas, los análisis de sangre básicos para la orientación preliminar del enfermo renal y para alcanzar un diagnóstico sindrómico incluyen: hematócrito, sodio, cloro y potasio, pH, $p\text{CO}_2$ y HCO_3^- , calcio y fósforo y albúmina sérica. En los pacientes cuya historia o cuyos hallazgos previos sugieren un origen inmunológico de su enfermedad renal, pueden estar indicados los siguientes exámenes complementarios: anticuerpos antinucleares y anti-DNA; C3, C4 y C_{H50} ; inmunocomplejos circulantes; C3 *nephritic factor*, y anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) y anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA).

Pruebas de funcionalismo renal

La mayoría de las pruebas destinadas a determinar la capacidad renal de excreción de una sustancia que se elimine por la orina utilizan la noción de aclaramiento renal o *clearance*. Otras exploran el comportamiento del riñón en situaciones de máximo esfuerzo, como la prueba de la concentración y dilución o la prueba de acidificación urinaria. A

continuación se exponen sólo aquellas pruebas que han demostrado utilidad clínica.

Pruebas de aclaramiento renal. El aclaramiento o capacidad renal de excretar una sustancia se calcula empleando la fórmula:

$$C_x = \frac{O_x \cdot V}{P_x}$$

donde O_x es la concentración de una sustancia x en orina, P_x la concentración en plasma y V el volumen minuto de orina. Esta fórmula expresa la relación que existe entre la cantidad de sustancia eliminada ($O_x \times V$) y su concentración plasmática (P_x). El resultado se expresa en mL/min y equivale al volumen de plasma que es completamente depurado de x durante su paso por los riñones en la unidad de tiempo. Se trata de un volumen más "facticio" que real, dado que no existe un volumen de plasma que sea completamente depurado a su paso por el riñón, mientras que el resto permanece intacto. Sin embargo, esta medida equivale al trabajo de excreción renal efectuado.

El *aclaramiento de la urea* fue una de las primeras pruebas de aclaramiento utilizadas para medir el funcionalismo renal. La urea se filtra por el glomérulo y luego experimenta una reabsorción parcial en los túbulos, al tiempo que es también secretada, aunque en menor grado. En cualquier caso, la reabsorción tubular de la urea filtrada está muy influida por el volumen de la diuresis, el cual depende a su vez del grado de hidratación. Por esta y otras razones, el aclaramiento de la urea prácticamente se ha abandonado.

El *aclaramiento de la creatinina* endógena es, por el contrario, una prueba muy útil y aceptada como medida del filtrado glomerular. Su realización es sencilla, ya que solamente requiere determinar las concentraciones de creatinina en plasma y orina y el volumen minuto urinario. En condiciones normales, el aclaramiento de creatinina es de 100-120 mL/min. La creatinina se elimina en su mayor parte por filtración, razón por la que se utiliza como medida clínica del filtrado glomerular. Sin embargo, la creatinina es también secretada por los túbulos renales, secreción que tiende a aumentar a medida que se elevan las concentraciones de creatinina sérica. Por esta razón, cuando existe insuficiencia renal avanzada, el aclaramiento de la creatinina es algo superior al filtrado glomerular verdadero; no obstante, a pesar de estas limitaciones, se ha demostrado su utilidad clínica y es aceptado de forma universal. Aunque sólo de forma aproximada, el aclaramiento de la creatinina (C_{cr}) puede estimarse a partir de la creatinina en plasma (P_{cr}) en función de la edad, el sexo y el peso corporal del individuo mediante la fórmula:

$$C_{\text{cr}} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal}}{P_{\text{cr}} \times 72 \text{ o } 85}$$

donde el C_{cr} se expresa en mL/min, la edad en años, el peso en kg, la P_{cr} en mg/dL y 72 se emplea para varones y 85 para mujeres. El aclaramiento de *inulina* es una técnica más exacta de medición del filtrado glomerular, pero se reserva para trabajos de investigación, ya que requiere una perfusión intravenosa de inulina. El aclaramiento de *iotalamato* marcado con ^{125}I , calculado a partir de la curva de aclaramiento plasmático de este radiofármaco, permite medir el filtrado glomerular sin necesidad de recolección de orina.

El *aclaramiento del ácido paraminohipúrico* es una prueba empleada para medir el flujo plasmático renal (FPR). Requiere la perfusión continua intravenosa de paraminohipurato, sustancia que tiene la particularidad de eliminarse completamente del plasma a su paso por el riñón, debido a que es filtrada y secretada al mismo tiempo por el túbulo renal. Su empleo se reserva para trabajos de investigación clínica. El FPR también puede calcularse a partir de las curvas de aclaramiento de ortoyodohipurato marcado con ^{131}I .

Pruebas de concentración y dilución. El riñón normal es capaz de diluir la orina hasta alcanzar una densidad de 1.001 (40 mosm/kg) y de concentrarla hasta una densidad de 1.035 (1.200 mosm/kg). Como ya se ha señalado, la medida de la osmolaridad es más precisa que la determinación de la densidad urinaria. La prueba de *concentración* explora la capacidad renal para concentrar la orina en condiciones de máxima restricción acuosa (pérdida del 3-5% de peso corporal) y/o bajo el efecto de 5 U de vasopresina acuosa por vía subcutánea. Los individuos normales alcanzan una densidad ≥ 1.025 (900 mosm/kg), y en general se acepta que la prueba es innecesaria en las personas cuya densidad urinaria espontánea en ayunas es ≥ 1.020 (800 mosm/kg). La capacidad renal de concentración está disminuida en ausencia de hormona antidiurética (ADH) (diabetes insípida hipofisaria), cuando el túbulo renal es insensible a ADH (diabetes insípida nefrógena) y cuando aumenta la carga osmótica por nefrona (diuresis osmótica e insuficiencia renal crónica). La pérdida de la capacidad de concentración acompaña de modo casi constante a la disminución del filtrado glomerular, en cuyo caso su utilidad clínica es discutible. Por el contrario, es particularmente eficaz para detectar pérdidas selectivas de la capacidad de concentración en pacientes con alteraciones tubulares aisladas, pero con filtrado glomerular normal, y en el diagnóstico diferencial entre la diabetes insípida y la poliuria psicógena.

La prueba de *dilución* explora la capacidad renal para diluir la orina en condiciones de sobrecarga acuosa (1.200 mL de agua en ayunas) y se considera normal si la orina alcanza una densidad ≤ 1.003 (80 mosm/kg). En la insuficiencia renal crónica, la capacidad de dilución sólo disminuye de modo significativo cuando el filtrado glomerular es inferior a 20 mL/min. La utilidad clínica de la prueba de dilución es bastante limitada. Para alcanzar una diuresis acuosa máxima (dilución máxima) es necesario un suministro adecuado de líquido al segmento dilutor de la nefrona, una reabsorción apropiada de los solutos a este nivel y su impermeabilidad al agua. Por consiguiente, la capacidad de dilución está limitada en los estados de reducción de volumen y/o disminución del filtrado glomerular, en la cirrosis hepática con ascitis, en la insuficiencia cardíaca, cuando se emplean diuréticos y en los casos de secreción inapropiada de ADH. Todas estas circunstancias disminuyen la capacidad de dilución urinaria y favorecen el desarrollo de hiponatremia si no se limita la ingesta de agua.

En algunos casos se utilizan los conceptos *aclaramiento osmolar* (C_{osm}) y *aclaramiento de agua libre* (C_{H_2O}) para una mejor comprensión del trabajo renal de excreción de agua y solutos. El volumen de orina (V) puede concebirse formado por dos fracciones. Una correspondería al volumen que contiene todos los solutos de la orina con una concentración idéntica a la del plasma o C_{osm} . La otra fracción es la denominada C_{H_2O} , y cuyo valor puede ser positivo o negativo. Debe señalarse que el C_{H_2O} no es un aclaramiento en el sentido usual del término, aunque expresa la capacidad renal para aclarar el plasma de agua durante el proceso de formación de la orina. Si la orina es *isotónica* respecto al plasma, el volumen V es igual a C_{osm} y, por consiguiente, el C_{H_2O} es igual a 0. Cuando la orina es *hipotónica*, el volumen V es igual a $C_{osm} + C_{H_2O}$, lo que significa que el C_{H_2O} es positivo. Por el contrario, cuando la orina es *hipertónica*, el volumen V es igual a $C_{osm} - C_{H_2O}$ y, por tanto, el C_{H_2O} es negativo (fig. 6.11).

Prueba de acidificación. El pH urinario puede oscilar entre 4,5 y 7,8 U. En condiciones normales la orina suele ser ácida y su pH inferior a 6,5, ya que debe eliminar la producción diaria de ácidos no volátiles. Incluso con un pH ácido, la cantidad de iones H^+ libres en la orina es cuantitativamente muy escasa (0,01 mEq/L para un pH de 5), dado que la mayoría de los iones H^+ son secretados en forma de acidez titulable (AT) y de ion amonio (NH_4^+). Sin embargo, desde un punto de vista fisiológico, el pH urinario es esencial porque

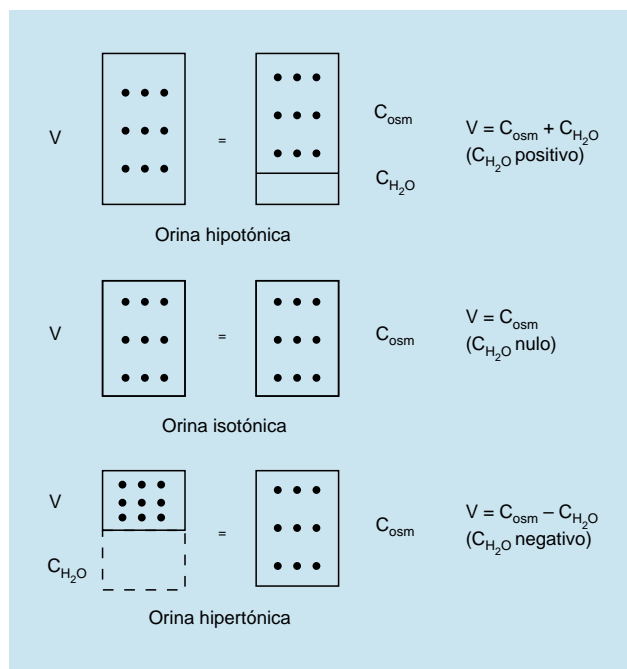


Fig. 6.11. Representación idealizada de los conceptos de aclaramiento osmolar (C_{osm}) y de agua libre (C_{H_2O}) según la composición osmolar de la orina. V representa la diuresis.

se relaciona con la cantidad de iones H^+ que se excretan en forma de AT y NH_4^+ .

La capacidad máxima de acidificación de la orina puede explorarse mediante una sobrecarga ácida, en general la administración oral de *cloruro amónico* (0,1 g/kg de peso), y la recolección de sucesivas muestras de orina durante un período de 6-8 h. Esta prueba no debe efectuarse en pacientes con insuficiencia renal, ni tampoco es necesaria en individuos con acidosis metabólica espontánea. En los casos de insuficiencia renal avanzada suele haber acidosis metabólica si el filtrado es inferior a 15 mL/min. En tales circunstancias la orina suele ser ácida, pero la excreción de AT y sobre todo de NH_4^+ es insuficiente para evitar el desarrollo de acidosis sistémica. La prueba de sobrecarga con cloruro amónico se utiliza para detectar posibles defectos tubulares aislados en la capacidad de acidificación renal no asociados a disminuciones francas del filtrado glomerular y, en particular, en el diagnóstico de la acidosis tubular renal (ATR). Dado que el objetivo de la prueba de sobrecarga ácida es provocar una acidosis sistémica moderada, ésta es innecesaria en presencia de acidosis metabólica espontánea. En estos casos, el hallazgo de un pH urinario superior a 5,4 es ya *per se* indicativo de ATR. Por el contrario, si no hay acidosis espontánea, la prueba de sobrecarga con cloruro amónico permitirá conocer el pH urinario más bajo que puede alcanzarse, así como la máxima excreción posible de AT y NH_4^+ .

Recientemente se introdujo una prueba de sobrecarga con *bicarbonato* destinada a explorar la capacidad de acidificación distal a través del comportamiento de la pCO_2 urinaria. En individuos normales, la pCO_2 urinaria aumenta y supera en más de 20 mmHg la pCO_2 de la sangre cuando se provoca bicarbonaturia intensa con una perfusión de bicarbonato sódico. Por el contrario, en la ATR distal (tipo I), la pCO_2 urinaria se aproxima a la pCO_2 de la sangre pero no la supera. La ventaja de esta prueba radica en su sencillez y en que es mejor tolerada que una sobrecarga ácida.

Exploraciones radiológicas

La exploración radiológica del paciente renal comienza siempre con la radiografía simple de abdomen y se completa

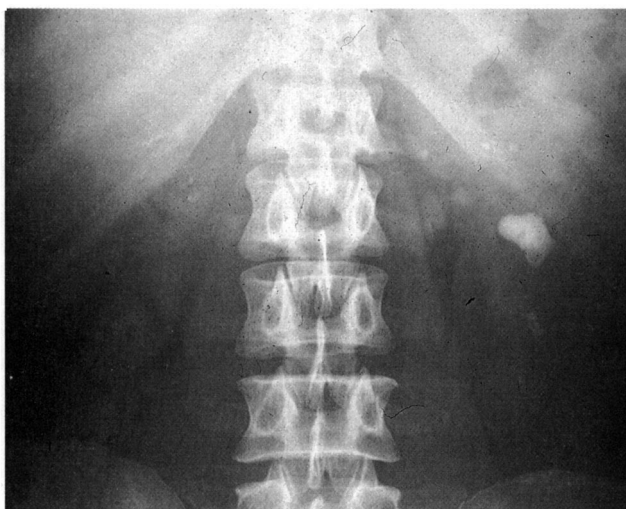


Fig. 6.12. Radiografía de abdomen. Se observa un voluminoso cálculo en el riñón izquierdo, así como múltiples calcificaciones más pequeñas en ambos riñones.

en la mayoría de los casos con una urografía intravenosa (UIV). La práctica de otros exámenes radiológicos depende en gran medida del resultado de las exploraciones precedentes.

Radiografía de abdomen

Una radiografía de abdomen de buena calidad suministra información acerca de la situación, el tamaño y la forma de los riñones, al tiempo que permite descubrir calcificaciones renales en la vía urinaria o en las arterias renales (fig. 6.12).

Tomografía renal

La tomografía renal sin contraste es una exploración útil cuando la radiografía simple de abdomen no permite visualizar los riñones y la inyección de contraste está contraindicada. El método para obtener las imágenes tomográficas es similar al empleado en el estudio de otros órganos. La tomografía renal permite demostrar algunas alteraciones morfológicas mayores (riñones atróficos, aumentados de tamaño, con deformaciones corticales o con imágenes de quistes o tumores), pero no aporta dato alguno acerca de las cavidades pielocaliciales o del resto de la vía urinaria.

Urografía intravenosa

La UIV es una exploración fundamental, y a menudo imprescindible, en el estudio del aparato urinario. La inyección intravenosa de contraste radiológico permite visualizar la imagen radiodensa del parénquima renal (nefrograma), así como el molde opaco del sistema colector (pielograma) y del resto de la vía urinaria. El medio de contraste empleado suele ser una sal triyodada del ácido benzoico en forma de solución hipertónica al 50 o 60%. La dosis depende del peso corporal y suele ser de unos 30 g de yodo para un adulto. La mayor parte del contraste se elimina por filtración glomerular y, por consiguiente, la calidad de las imágenes empeora en presencia de insuficiencia renal. La restricción acuosa facilita la concentración del medio de contraste, pero esta restricción puede ser peligrosa cuando la función renal es deficiente. La UIV permite obtener en los primeros 3 min una imagen nefrográfica detallada de los riñones. A continuación se inicia el llenado del sistema pielocalicial y se observa la progresión del contraste a lo largo de toda la vía urinaria. Esta exploración permite descubrir malformaciones congénitas del aparato excretor, localizar una obstrucción y comprobar la dilatación que provoca por encima del obstáculo, ob-



Fig. 6.13. Urografía intravenosa. Ambos riñones están aumentados de tamaño y tienen distorsión y desplazamiento de los cálices (poliquistosis renal).

servar malformaciones de la silueta renal o distorsión de los cálices causadas por quistes y tumores, visualizar cálculos radiopacos o defectos de depleción debidos a cálculos radiotransparentes, descubrir áreas de necrosis papilar, cavernas tuberculosas y otras múltiples alteraciones renales. Además, la UIV permite explorar detalladamente el trayecto ureteral y la morfología de la vejiga urinaria (fig. 6.13).

La UIV convencional puede modificarse para adaptarla a determinadas exigencias. La *UIV minutada* consiste en obtener placas precoces (cada minuto durante los primeros 5 min), además de las que se efectúan en los tiempos habituales, con el objetivo de precisar el momento en que se inicia la excreción del contraste por cada riñón. Este procedimiento se utiliza para la detección de la hipertensión vascularrenal. La *UIV por perfusión*, en la que se efectúa una perfusión continua de contraste, tiene por objeto facilitar la obtención de imágenes en individuos con insuficiencia renal. Este proceder no se halla desprovisto de riesgos.

La UIV, al igual que cualquier otra técnica de exposición a los rayos X, está contraindicada en el embarazo. Además, se presentan reacciones adversas al contraste yodado en alrededor del 5% de la población general. Los pacientes diabéticos con insuficiencia renal se hallan expuestos a un empeoramiento, en general transitorio, de la función renal. Además, se han descrito episodios de insuficiencia renal aguda tras la práctica de urografías o de otras técnicas que implican la inyección de dosis elevadas de contraste, en los pacientes con mieloma, deshidratación o insuficiencia renal.

Arteriografía

La arteriografía permite visualizar con detalle la vascularización arterial del riñón. El medio de contraste se inyecta mediante un catéter introducido por vía femoral en la aorta abdominal o incluso en el interior de la arteria renal principal. La arteriografía permite objetivar lesiones congénitas o

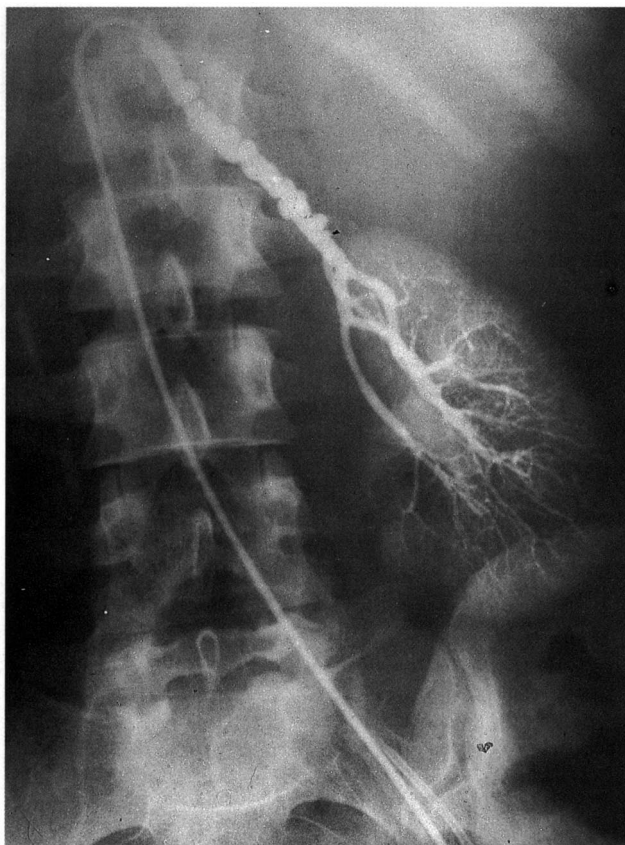


Fig. 6.14. Arteriografía renal (selectiva). Estenosis múltiples de la arteria renal principal, con imagen en collar de perlas (hiperplasia fibromuscular).

adquiridas de las arterias renales, como estenosis, trombosis, aneurismas y fistulas arteriovenosas. En este sentido desempeña un papel importante en el diagnóstico de la hipertensión vasculorrenal y se halla indicada cuando esta sospecha se fundamenta en datos clínicos (soplo abdominal) o en los resultados de exploraciones previas (UIV, renograma, etc.) menos cruentas (fig. 6.14). La arteriografía permite además visualizar masas renales de tamaño reducido y establecer el diagnóstico diferencial entre tumores y quistes renales. Los quistes, únicos o múltiples, provocan un desplazamiento armónico de las ramas arteriales, mientras que los tumores, y en especial los malignos, se acompañan de imágenes de neoformación vascular. La arteriografía renal rara vez constituye la primera exploración en un paciente. En general, la arteriografía renal está indicada, aunque no en todos los casos, cuando la urografía previa muestra: *a)* masa o tumor renal; *b)* aumento de tamaño de uno o de ambos riñones; *c)* riñón mudo; *d)* urografía anormal después de un traumatismo; *e)* asimetría urográfica en un paciente hipertenso; *f)* calcificaciones hiliares, y *g)* urografía normal en hematurias de causa desconocida. En las masas o tumores renales, la arteriografía está indicada cuando la ecografía o la tomografía computarizada (TC) sugieren una masa sólida o de consistencia dudosa. Si su consistencia es líquida suele estar indicada la punción del quiste, reservando la arteriografía para los casos en que la punción muestra una celularidad atípica.

Angiografía digital

La angiografía digital intravenosa por sustracción (DIVAS) es una técnica de introducción reciente que permite obtener imágenes angiográficas secuenciales del territorio arterial tras la inyección intravenosa de un medio de contraste. Las imágenes previas a la inyección del contraste se sustraen mediante un ordenador de las imágenes posteriores, para un



Fig. 6.15. Tomografía computarizada. Masa renal izquierda correspondiente a un hipenefroma.

mejor contraste de las arterias renales. Esta refinada técnica, mucho menos invasiva que la arteriografía convencional, permite observar las arterias renales y sus ramas de división con resultado satisfactorio en el 92% de los casos. Una DIVAS normal evita la práctica de una arteriografía en la mayoría de los casos.

Flebografía renal

La opacificación detallada del territorio venoso se consigue mediante la inyección directa de contraste a través de un catéter en el interior de la cava (cavografía) o de las propias venas renales (flebografía renal).

Tomografía computarizada

La TC es una exploración radiológica muy valiosa y de introducción más reciente. La imagen obtenida representa un corte axial de la región explorada. Las principales aportaciones de la TC son su capacidad para explorar de modo incruento regiones antes inaccesibles y su capacidad para discriminar una amplia gama de densidades, permitiendo diferenciar estructuras intrarrenales de diferentes densidades. La principal indicación de la TC en la exploración del aparato urinario es la detección, la delimitación y el análisis densitográfico de las masas renales (fig. 6.15). Los carcinomas renales tienen una densidad heterogénea, contornos imprecisos y se diferencian con facilidad del resto del parénquima. Por el contrario, los quistes renales aparecen bien delimitados y su densidad es inferior a la de los tumores sólidos. Asimismo, son fáciles de identificar con esta técnica las anomalías de forma, tamaño y situación de los riñones, así como la hidronefrosis, la poliquistosis renal, los cálculos, las colecciones perirenales (abscesos o hematomas), los aneurismas de la aorta abdominal, la trombosis de la vena cava inferior y las masas ganglionares paraórticas.

Ecografía

La ecografía es uno de los métodos más rápidos, eficaces y cómodos para explorar los riñones y, con ciertas limitaciones, el resto del aparato genitourinario. La ecografía no utiliza radiaciones ionizantes y no entraña riesgos (fig. 6.16). La ecografía permite observar los riñones y detectar masas renales y pararenales, dilatación de las cavidades (hidronefrosis) y alteraciones de la ecoestructura renal y guiar la introducción de agujas destinadas a biopsia renal. El examen ecográfico es independiente del grado de actividad funcional del riñón y, por consiguiente, en los pacientes con anuria o insuficiencia renal grave puede explorarse el tamaño renal con

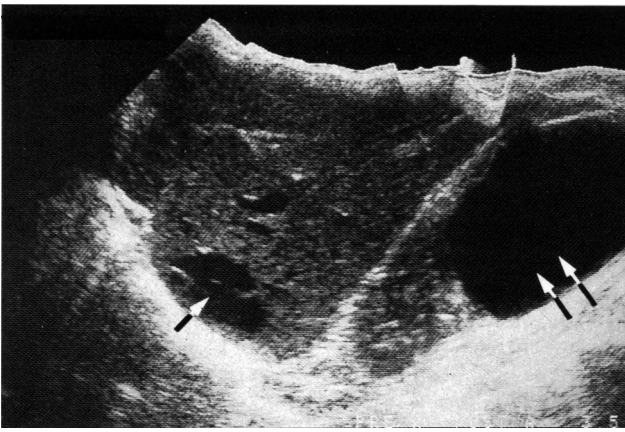


Fig. 6.16. Ecografía abdominal. Imagen correspondiente a un gran quiste renal (doble flecha). El hígado presenta asimismo un quiste más pequeño (flecha).

facilidad y rapidez. En el caso de existir obstrucción de la vía urinaria, la ecografía demuestra la dilatación del uréter y de las cavidades renales y, dado que la exploración puede repetirse sin riesgo cuantas veces sea necesario, permite el seguimiento de la obstrucción urinaria. La ecografía puede objetivar masas renales con un tamaño superior a 2 cm, incluso en presencia de fracaso del funcionalismo renal, lo que no ocurre con la urografía o los exámenes isotópicos. Las masas sólidas se pueden diferenciar de los quistes con alto grado de fiabilidad.

Resonancia magnética

Debido a su excelente capacidad para diferenciar tejidos blandos, está particularmente indicada para detectar la extensión venosa de los tumores renales y/o la presencia de adenopatías, y cuando los hallazgos de la TC son equívocos.

Exploraciones isotópicas

Algunos radioisótopos inyectados por vía intravenosa se acumulan o excretan por el riñón proporcionando información útil acerca de la morfología y el funcionalismo del aparato excretor. Las cantidades inyectadas son muy pequeñas y las exploraciones isotópicas suelen considerarse cómodas para el paciente y con escaso riesgo.

Renograma

Es un registro temporal de la radiactividad acumulada en el riñón tras la inyección de un radioisótopo de eliminación renal (ortoyodohipurato marcado con ^{131}I). Una vez inyectado, el isótopo se diluye en el volumen extracelular y, tras alcanzar el riñón, se inicia su excreción principalmente por secreción tubular, eliminándose el 80% de la cantidad inyectada en el plazo de 20 min. Mediante un detector situado frente a la fosa lumbar se registra la radiactividad procedente del riñón y se obtiene una curva que refleja en todo momento la relación entre la cantidad de isótopo que llega a través de la arteria renal y la cantidad excretada a través de la vía urinaria. La morfología de la curva se altera si se modifican el flujo sanguíneo renal o el funcionalismo tubular o si existe una dificultad excretora (obstrucción). La eliminación del radioisótopo puede también seguirse visualmente mediante una gammacámara, en cuyo caso pueden obtenerse imágenes de intensidad decreciente cada 4 min (estudio dinámico secuencial).

La principal aplicación del renograma es la detección de lesiones estenosantes de la arteria renal (fig. 6.17) y de ob-

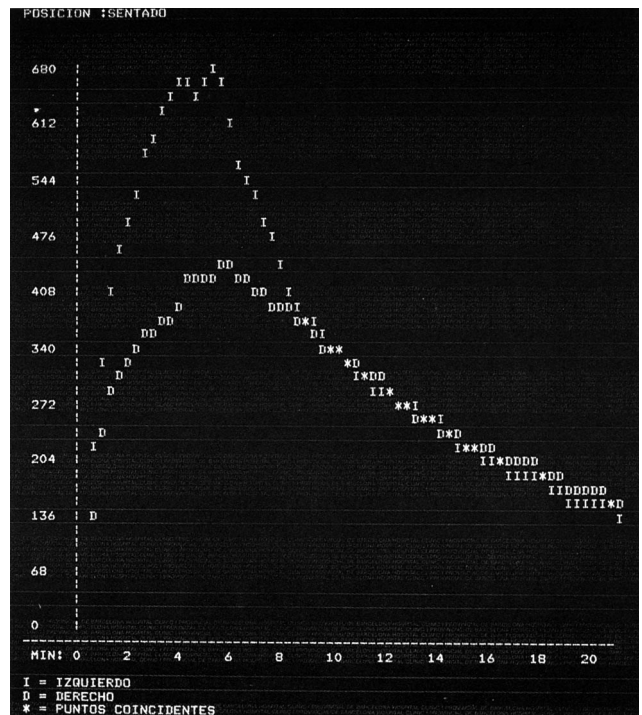


Fig. 6.17. Renograma. Asimetría de las curvas del renograma, con menor amplitud de la curva correspondiente al riñón derecho (D) en relación con el riñón izquierdo (I), en una estenosis de la arteria renal derecha.

trucciones de la vía urinaria. Alrededor del 80% de los casos de hipertensión vascularrenal se pueden detectar con esta técnica (con un 20% de falsos negativos y un 10% de falsos positivos). Por el contrario, los obstáculos de la vía urinaria se descubren fácilmente con otros medios (urografía, ecografía).

Gammagrafía renal

La inyección de diversos radiofármacos de eliminación renal permite observar temporalmente los riñones y la vía urinaria. La exposición a la radiación es menor que en los exámenes radiográficos estándar y no produce reacciones alérgicas. En la actualidad, esta exploración se realiza con una gammacámara de alta resolución y con radiofármacos de excreción renal rápida, lo que proporciona una visión dinámica del paso del trazador a través del riñón y del sistema excretor (fig. 6.18). Ello permite, además de observar las estructuras, valorar la perfusión renal, la acumulación en el parénquima y la excreción urinaria de un modo secuencial. El marcador suele ser un isótopo del tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) y las sustancias más empleadas son el glucoheptonato (AGH) y la dimetilenetriamina (DTAP). Ambas presentan un aclaramiento rápido y se eliminan principalmente por filtración glomerular. También se puede recurrir a la gammagrafía retardada con dimercaptosuccinato de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (ADMS), que permanece fijado al tejido renal durante varias horas y que resulta bastante sensible para detectar lesiones corticales como infartos, tumores, quistes y hematomas.

Angiogammagrafía renal

La inyección de un compuesto de eliminación renal como el pertecnato marcado también con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ permite visualizar, con la ayuda de una gammacámara y durante breves instantes, la aorta abdominal y el tronco principal de las arterias renales. Estas imágenes, obtenidas cada 2 seg, pueden registrarse en una placa fotográfica. El primer tránsito (perfusión) del pertecnato se observa mucho mejor en la actualidad

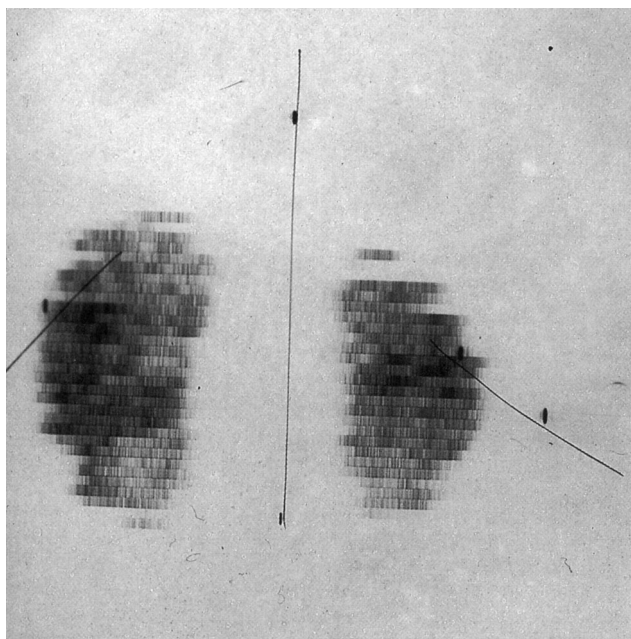


Fig. 6.18. Gammagrafía renal. Defectos de depleción múltiples y bilaterales (poliquistosis renal).

con el ^{99m}Tc DTAP o el ^{99m}Tc AGH. La resolución de las imágenes obtenidas es baja y, por consiguiente, éstas sólo permiten valorar alteraciones mayores de la perfusión renal (ausencia de flujo sanguíneo, estenosis muy intensa, etc.); por esta razón, la angiogammagrafía renal sólo se emplea cuando se sospecha una oclusión aguda de la arteria renal (trombosis o embolia). Sin embargo, como esta exploración puede repetirse con escaso riesgo, se utiliza en el seguimiento de la cirugía vascular del riñón y en el trasplante renal.

Biopsia renal

La biopsia renal está indicada en enfermedades del parénquima renal de carácter difuso. Nunca constituye una exploración inicial, sino que se reserva para los casos en que no se ha alcanzado un diagnóstico definitivo con otros medios. Las principales indicaciones de la biopsia renal son: *a)* la proteinuria permanente; *b)* la hematuria macroscópica o microscópica recurrente; *c)* el síndrome nefrótico; *d)* la insuficiencia renal aguda (IRA) de causa inexplicable o de duración prolongada; *e)* la afección renal en las enfermedades sistémicas, y *f)* el rechazo del riñón trasplantado.

Los pacientes con alteraciones urinarias aisladas (proteinuria y/o hematuria) son candidatos a la biopsia renal cuando dichas alteraciones están bien demostradas, son permanentes y el diagnóstico es imposible con otros medios. La biopsia renal es innecesaria en los niños con glomerulonefritis aguda postestreptocócica o con síndrome nefrótico idiopático entre los 2 y 6 años. Tampoco se requiere cuando la sospecha diagnóstica es muy fundada (diabetes o amiloidosis). En la IRA, la biopsia renal es necesaria cuando el origen es incierto, la oliguria se prolonga más de 4 sem y se sospecha una enfermedad distinta a la necrosis tubular. La utilidad de la biopsia renal en las enfermedades sistémicas se debe justificar para cada caso en particular y es innecesaria en la hipertensión arterial esencial o en la pielonefritis crónica demostrada por hallazgos urográficos.

La biopsia renal es una exploración invasiva cuyo riesgo se debe valorar y contrastar con los posibles beneficios de su empleo. En principio está contraindicada cuando existen: *a)* riñón único; *b)* alteraciones de la coagulación; *c)* hiper-

tensión no controlada; *d)* insuficiencia renal avanzada, o *e)* atrofia renal. Además, no suele efectuarse cuando se sospecha tumoración renal, absceso perirrenal, hidronefrosis, pionefrosis, TBC renal o enfermedad poliquística.

Exploración retrógrada de la vía urinaria

La exploración retrógrada de la vía urinaria está justificada cuando la UIV no aporta datos suficientes, cuando se pretende inspeccionar visualmente la vía urinaria (endoscopia) o cuando se requiere introducir sondas o catéteres con fines diagnósticos o terapéuticos (instrumentación).

La exploración retrógrada, en la que suelen combinarse procedimientos instrumentales y radiológicos, la efectúa habitualmente el urólogo. La *cistografía* retrógrada tiene como objetivo opacificar la vejiga mediante un contraste radiológico introducido con la ayuda de una sonda vesical y constituye la exploración más eficaz para demostrar o descartar un reflujo vesicoureteral. La *cistoscopia* es un procedimiento para observar directamente la vejiga con fines diagnósticos, realizar otros exámenes (ureteropielografía retrógrada) o incluso practicar actos terapéuticos. La *ureteropielografía retrógrada* es una exploración más complicada, no desprovista de riesgos, que requiere efectuar una cistoscopia previa con el fin de introducir un catéter en uno o ambos uréteres. El contraste inyectado a través del catéter permite observar con detalle tanto el uréter como la pelvis y los cálices renales.

Principales síndromes del aparato excretor

En la [tabla 6.3](#) se indican los principales síndromes que afectan el aparato excretor. Como puede comprobarse, algunos de ellos son exclusivos de las enfermedades renales, pero todos forman parte, por razones diversas, del área de interés de la nefrología. Las causas de cada uno de estos síndromes se detallan en los apartados correspondientes.

Alteraciones urinarias aisladas

El hallazgo aislado de una alteración urinaria (proteinuria, hematuria o leucocituria) constituye un problema relativamente frecuente. El diagnóstico exige comprobar el carácter realmente "aislado" de la anomalía detectada y, en particular, excluir la existencia de insuficiencia renal, síndrome nefrótico, infección urinaria, hipertensión arterial, obstrucción urinaria o litiasis, ya que tales hallazgos indican siempre enfermedad renal o de la vía urinaria. Si la historia clínica y las restantes exploraciones son negativas, la *proteinuria aislada permanente* suele estar causada por alteraciones renales menores, aunque algunas veces es el primer signo de una enfermedad renal evolutiva. La biopsia renal no es obligatoria, excepto que aparezcan alteraciones del sedimento (hematuria), hipertensión o deterioro de la función renal. El diagnóstico de *hematuria aislada*, única o recurrente, requiere des-

TABLA 6.3. Principales síndromes del aparato excretor

Alteraciones urinarias aisladas
Síndrome nefrótico agudo
Síndrome nefrótico
Insuficiencia renal aguda
Insuficiencia renal crónica
Defectos tubulares aislados
Hipertensión arterial
Infección urinaria
Litiasis renal
Obstrucción urinaria

cartar mediante una exploración exhaustiva (urografía, cistoscopia y, en ocasiones, arteriografía renal) cualquier causa de hemorragia. La hematuria aislada de origen nefrónico se acompaña a menudo de hematíes dismórficos y se puede observar en la nefropatía IgA y en la enfermedad por membranas finas. La *leucocituria aislada* es poco frecuente ya que, en general, se asocia a infección urinaria. Se ha comprobado su presencia en la pielonefritis crónica, la nefropatía por analgésicos y la nefritis lúpica entre otras.

Síndrome nefrítico agudo

Este síndrome consiste en la aparición de hematuria asociada a alteraciones agudas de la función renal (oliguria, retención nitrogenada o descenso del filtrado glomerular), formación de edemas y/o hipertensión transitoria. Traduce una inflamación aguda de los glomerulos renales. La hematuria puede ser macroscópica o microscópica y el sedimento contiene a menudo cilindros hemáticos, lo cual es exclusivo de las hematurias que se originan en la nefrona. La proteinuria es un hallazgo casi constante. Para establecer el síndrome es necesario disponer de algún dato que apoye el carácter reciente de la lesión renal. Los edemas y la hipertensión son frecuentes pero no constantes. La enfermedad que mejor reproduce las manifestaciones de este síndrome es la glomerulonefritis aguda postestreptocócica, pero también puede observarse en otras nefropatías glomerulares.

Síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico se define como una proteinuria superior a 3,5 g/24 h/1,73 m², acompañada de hipoalbuminemia y, a menudo, de edemas e hiperlipemia. Traduce un aumento anormal de la permeabilidad de la membrana basal glomerular (MBG) para las proteínas del plasma. El único criterio imprescindible para el diagnóstico es la magnitud de la proteinuria, pero la hipoalbuminemia (albúmina sérica inferior a 2,5 g/dL) es prácticamente constante. Los edemas son muy frecuentes, aunque no es obligada su presencia para el diagnóstico. La hiperlipemia es menos constante. El síndrome nefrótico puede estar causado por enfermedades renales muy diversas.

Insuficiencia renal aguda

La IRA es un síndrome caracterizado por un deterioro rápido del filtrado glomerular y que puede cursar con oliguria, anuria o diuresis conservada. Para afirmar su existencia es necesario objetivar, por una parte, el deterioro de la función renal y, por otra, el carácter agudo de esta alteración. La aparición de oliguria, y con menor frecuencia de anuria, es un dato muy sugestivo, pero alrededor del 30% de los casos cursan con diuresis conservada. En esta situación, tiene un significado equivalente la comprobación de que el filtrado glomerular disminuye en sólo días o semanas o de que la creatinina sérica aumenta como mínimo a razón de 0,5 mg/dL/día. El hallazgo de unos riñones de tamaño reducido descarta el diagnóstico, dado que la atrofia renal es un signo inequívoco de insuficiencia renal crónica. La IRA puede ser de origen prerrenal (funcional), posrenal (obstructiva) o ser debida a lesiones de parénquima renal o a una obstrucción vascular.

Insuficiencia renal crónica

El término insuficiencia renal crónica (IRC) indica que el filtrado glomerular se halla reducido y que, además, esta disminución se ha producido a lo largo del tiempo y tiene un carácter definitivo. El grado de deterioro de la función renal

es independiente de los criterios mencionados y puede ser leve, moderado, avanzado o terminal. Aunque es sencillo demostrar que el filtrado glomerular está disminuido, no siempre es fácil comprobar el carácter crónico de la insuficiencia renal. Si no se conoce el curso previo de la enfermedad, la mejor evidencia de cronicidad la proporciona el hallazgo de que la función renal continúa disminuida a lo largo de un período no inferior a 3 meses, tiempo durante el cual el filtrado glomerular se mantiene relativamente estable. Ello permite descartar tanto un deterioro transitorio de la función renal como una insuficiencia renal rápidamente progresiva. Por otra parte, antes de afirmar que un paciente presenta IRC es necesario descartar algunas causas de aumento del BUN o de la creatinina sérica que no dependen de una lesión del tejido renal, como ingestión excesiva de proteínas, hipercatabolismo o insuficiencia cardíaca. Además, en todo paciente con insuficiencia renal se debe descartar también la obstrucción de la vía urinaria.

Defectos tubulares aislados

En este grupo se incluye una serie de alteraciones selectivas del funcionalismo tubular que no se asocian, al menos en un principio, a una disminución del filtrado glomerular. Dichas alteraciones pueden presentarse aisladas o asociarse entre sí. El diagnóstico requiere demostrar la presencia actual del trastorno tubular, lo que a veces obliga a realizar pruebas funcionales específicas. En general consisten en defectos de la capacidad para el transporte tubular de solutos (reabsorción o secreción) o de la capacidad para concentrar o acidificar la orina. A menudo se descubren por el hallazgo de alteraciones en la composición de la orina (glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria) o de la sangre (acidosis hiperclorémica).

Hipertensión arterial

La presión arterial normal en un adulto se define como una cifra de presión sistólica < 140 mmHg y una cifra de presión diastólica < 90 mmHg. La hipertensión arterial (HTA) se define en el adulto como una presión arterial sistólica \geq 160 mmHg y/o una presión diastólica \geq 90 mmHg. Entre los límites definidos como normales y patológicos se sitúa un estado al que se denomina *hipertensión límite*. En la infancia, las cifras son menores y varían con la edad. El término *hipertensión maligna* se utiliza en presencia de cifras de presión arterial muy elevadas (presión arterial diastólica \geq 130 mmHg) y acompañadas de fondo de ojo grados III y IV y de deterioro evidente de la función renal. La hipertensión es un síndrome y, como tal, puede tener múltiples etiologías.

Infección urinaria

El diagnóstico de infección urinaria requiere la presencia de un número significativo de bacterias en la orina (urocultivo con más de 100.000 UFC/mL) o la demostración de otros gérmenes menos frecuentes (*M. tuberculosis*, *C. albicans*) mediante técnicas específicas. El sedimento urinario puede mostrar leucocituria, pero este dato aislado no es suficiente para el diagnóstico. La presentación clínica puede ser tanto la de una bacteriuria asintomática descubierta de modo fortuito, como la de una infección urinaria acompañada de signos y síntomas locales (cistitis, prostatitis, uretritis, pielonefritis) o de manifestaciones sistémicas (fiebre, sepsis).

Litiasis

Este síndrome se define por la expulsión de uno o varios cálculos, su observación radiológica o su extracción por en-

doscopy o cirugía. El cólico nefrítico no constituye *per se* una evidencia suficiente. Los signos y síntomas de litiasis pueden ser nulos (litiasis asintomática), consistir en episodios de dolor característico (cólico nefrítico), acompañados o no de hematuria, o estar en relación con sus complicaciones. Los cálculos próximos a la unión ureterovesical se manifiestan sobre todo por síntomas urinarios bajos (disuria, polaquuria y urgencia miccional). Algunos pacientes consultan por manifestaciones clínicas relacionadas con complicaciones de la litiasis (infección, obstrucción o insuficiencia renal).

Obstrucción urinaria

El diagnóstico de obstrucción urinaria puede sospecharse por sus manifestaciones clínicas, pero siempre requiere la comprobación de que el vaciado de la vejiga es incompleto (obstrucción urinaria baja) o de que existe dilatación del uréter o de la pelvis y cálices renales (obstrucción urinaria alta). La comprobación de una *obstrucción urinaria baja* se obtiene mediante sondaje vesical por el hallazgo de retención de orina o de un residuo posmiccional. La demostración de una *obstrucción urinaria alta* sólo es posible con métodos radiológicos o ecográficos, que revelan una dilatación de la vía urinaria por encima del obstáculo.

Bibliografía especial

- ABUELO JG. Proteinuria. Diagnostic principles and procedures. *Ann Intern Med* 1983; 98: 186-191.
- BUONCUORE E, MEANEY TF, BORKOWSKI GP, PAVLICEK W, GALLAGHER J. Digital subtraction angiography of the abdominal aorta and renal arteries. *Radiology* 1981; 139: 281.
- DUARTE CG. Pruebas de la función renal. Barcelona, Salvat, 1983.
- GLASSOCK RJ. Hematuria y pigmenturia. En: MASSRY SG, GLASSOCK RJ (eds). *Nefrología*. Buenos Aires, Médica Panamericana, 1985; 450-462.
- HRICAK H, THOEMI R, CAROLL P. Detection and staging of renal neoplasms: a reassessment of MR imaging. *Radiology* 1988; 166: 643-649.
- LEVY AS, MADAIO MP, PERRONE RD. Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis and renal biopsy. En: BRENNER BW, RECTOR FC (eds). *The kidney*. Filadelfia, WB Saunders, 1991; 919-968.
- MAGILNER A, OOSTRUM B. Computed tomography in the diagnosis of renal masses. *Radiology* 1978; 126: 715.
- MOREL-MAROGER L. The value of renal biopsy. *Am J Kidney Dis* 1982; 1: 244.
- ROSENFELD AT, GLICKMAN MG, HODSON J. Diagnóstico por imágenes en patología renal. Barcelona, Doyma, 1982.
- SCHRIER RW. Manual of nephrology. Diagnosis and therapy. Boston, Little Brown, 1981.
- SHEHADI WH. Contrast media adverse reactions: Occurrence, recurrence and distribution patterns. *Radiology* 1982; 143: 11.
- SHEIBEL W, TALNER LB. Gray scale ultrasound and the genitourinary tract. *Radiol Clin North Am* 1979; 17: 281.

Síndrome nefrótico

J. Egido de los Ríos y R. Alcázar Arroyo

Introducción

El término *síndrome nefrótico* se emplea para designar la consecuencia clínica del aumento de la permeabilidad glomerular, que se traduce en proteinuria masiva e hipoalbuminemia y que se acompaña de forma variable de edema, hiperlipemia y lipiduria. En 1971, SCHREINER definió de forma arbitraria que una proteinuria era de rango nefrótico (esto es, capaz de inducir un síndrome nefrótico) cuando superaba los 3,5 g/24 h/1,73 m² en adultos o 40 mg/h/m² en niños. Otros autores, no obstante, prefieren definir la proteinuria nefrótica como aquella capaz de producir hipoalbuminemia.

La importancia del síndrome nefrótico como manifestación de enfermedad glomerular es doble. Por un lado, representa un factor de mal pronóstico en la evolución de la nefropatía original, con excepción de los casos que muestran buena respuesta al tratamiento glucocorticoide. Por otro lado, el síndrome nefrótico *per se* se asocia a importantes complicaciones sistémicas, que habrá que prever o saber reconocer cuando aparezcan, ya que existe un abordaje terapéutico global de este síndrome, independiente de la nefropatía de base.

De forma restrictiva, se ha acuñado el término de síndrome nefrótico idiopático para englobar a los pacientes con síndrome nefrótico asociado a anomalías histológicas no específicas del riñón, incluyendo la nefropatía con cambios mínimos, la glomerulosclerosis segmentaria y focal y la glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa.

Causas del síndrome nefrótico

Cualquier enfermedad glomerular, primaria o secundaria, puede producir síndrome nefrótico, por lo menos temporalmente. Las más significativas se recogen en la [tabla 6.4](#). Los

porcentajes de cada nefropatía varían ligeramente de unos autores a otros, dependiendo de la edad del paciente, de algunos factores relacionados con la selección de los enfermos o de la biopsia renal. En general, en los niños menores de 8 años, la nefropatía con cambios mínimos es responsable del 80% de todos los casos de síndrome nefrótico, por lo que la actitud actual es la de iniciar tratamiento con glucocorticoides durante 8 semanas sin necesidad de efectuar biopsia renal, que se reservará para los casos corticorresistentes o que presenten datos clínicos (hipertensión arterial, insuficiencia renal, afectación multiorgánica, entre otras) que hagan sospechar otra etiología.

En los adultos, a diferencia de los niños, la glomerulonefritis primaria de mayor prevalencia es la nefropatía membranosa. Sin embargo, conviene recordar que en cifras absolutas la causa más frecuente de síndrome nefrótico es la nefropatía diabética. La decisión de indicar una biopsia en todo adulto con síndrome nefrótico es controvertida. En general, una vez descartadas causas farmacológicas, infecciosas y metabólicas, hoy en día se aconseja realizar la biopsia renal, debido a sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Otros autores, no obstante, usando análisis de decisión, concluyen que el tratamiento empírico con glucocorticoides en días alternos durante 8 semanas es un abordaje igualmente válido para los adultos con síndrome nefrótico, que puede evitar cierto número de biopsias renales sin que represente una mayor morbilidad de los casos que no respondan al tratamiento.

Fisiopatología del síndrome nefrótico

El fenómeno fisiopatológico central del síndrome nefrótico radica en la alteración de la barrera de filtración glomerular, que condiciona la pérdida de proteínas por la orina en

TABLA 6.4. Etiología del síndrome nefrótico

Etiología	Niños (%)	Adultos (%)
<i>Enfermedades glomerulares primarias</i>		
Nefropatía con cambios mínimos	75-80	15-20
Glomerulonefritis focal y segmentaria	7-10	12-15
Nefropatía membranosa	2-5	20-50
Glomerulonefritis mesangiocapilar	5-10	8-12
Glomerulonefritis mesangial IgA	1-2	7-14
<i>Enfermedades glomerulares secundarias</i>		
<i>Enfermedades multisistémicas</i>		
Lupus eritematoso sistémico*		
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo		
Síndrome de Goodpasture		
Vasculitis sistémicas		
Lipodistrofia parcial		
Sarcoidosis		
Dermatomiositis		
Artritis reumatoide		
Púrpura de Schönlein-Henoch		
Crioglobulinemia mixta esencial		
Síndrome de Sjögren		
Amiloidosis		
<i>Enfermedades metabólicas y heredofamiliares</i>		
Diabetes mellitus*		
Enfermedad de Graves-Basedow		
Síndrome de Alport		
Hipotiroidismo		
Amiloidosis*		
Enfermedad de Fabry		
<i>Infecciones</i>		
Bacterianas (glomerulonefritis postestreptocócicas, endocarditis infecciosa, nefritis de <i>shunt</i> , sífilis, tuberculosis)		
Víricas (de la hepatitis B, de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, de Epstein-Barr, herpes zoster)		
Otros (paludismo, toxoplasmosis, filariasis, tripanosomiasis)		
<i>Fármacos</i>		
Mercurio		
Probenecid		
Heroína		
Rifampicina		
Sales de oro		
Captopril		
Litio		
Warfarina		
Penicilamina		
Antiinflamatorios no esteroideos		
Clorpropamida		
Otros		
<i>Neoplasias</i>		
Tumores sólidos (carcinomas y sarcomas)*		
Linfomas y leucemias		
<i>Otros</i>		
Preeclampsia		
Nefroangiosclerosis		
Hipertensión renal unilateral		
Nefropatía por reflujo		
Glomerulonefritis inmunitarioide		
Necrosis papilar		
Inmunizaciones		

* Formas secundarias más frecuentes.

proteínas con diámetro superior a 4,4 nm. La barrera en función de la carga se debe a la electronegatividad de la pared capilar, con abundantes cargas aniónicas localizadas en las células endoteliales, las células epiteliales y, especialmente, los proteoaminoglucanos de la MBG, concretamente el heparansulfato. La mayoría de las proteínas están cargadas negativamente, en particular la albúmina, y son, por tanto, repelidas por la barrera de filtración glomerular. Esta situación explica por qué las proteínas cargadas positivamente, a igualdad de tamaños, presentan un aclaramiento renal aumentado respecto a las de carga negativa.

En el síndrome nefrótico la proteinuria podría producirse, al menos teóricamente, bien por una pérdida de la electro-negatividad de la barrera de filtración, bien por una desestructuración de ésta que condicione un aumento del tamaño de los poros. La nefropatía con cambios mínimos constituye el paradigma de las enfermedades causadas por un trastorno glomerular electroquímico. En estos casos, la proteinuria es altamente selectiva (se pierde sobre todo albúmina y otras proteínas negativas, quedando retenidas aquéllas de mayor peso molecular como la IgG) y no se observan anomalías morfológicas con la microscopía óptica. Cuando la lesión estructural de la MBG es mayor, como pasa en el síndrome nefrótico debido a las restantes causas, ya pueden encontrarse alteraciones morfológicas con el microscopio óptico, facilitándose la pérdida de proteínas no sólo por su carga, sino por su tamaño, lo que constituye una proteinuria no selectiva.

Hipoproteinemia

Cuando la proteinuria y el catabolismo renal de la albúmina filtrada superan la tasa de síntesis hepática de esta proteína, se produce hipoalbuminemia (albúmina sérica inferior a 3 g/dL). Generalmente hay una buena correlación entre el grado de proteinuria y la gravedad de la hipoalbuminemia, si bien puede variar en función de la edad, el estado nutricional, la dieta y la capacidad de síntesis hepática de albúmina del individuo afecto.

En el espectro electroforético, además del descenso de la albúmina, se comprueba una disminución de las gammaglobulinas, con aumento relativo y a menudo absoluto de las α_2 -globulinas y β -globulinas, mientras que las α_1 -globulinas permanecen normales o disminuidas. Entre las inmunoglobulinas, la IgG suele estar descendida, manteniéndose las cifras séricas de IgA, IgM e IgE normales o incluso elevadas (por su mayor peso molecular). Los niveles séricos de la fracción C3 del complemento se mantienen normales, excepto si la enfermedad de base produce su consumo por fenómenos inmunológicos, mientras que se pueden observar descenso de las concentraciones séricas de las fracciones C1q, C2, C8 y C9. En la [tabla 6.5](#) se reflejan las consecuencias clínicas de la pérdida urinaria de diversas proteínas.

Edema: mecanismos de formación

Los edemas suelen ser el motivo de consulta, especialmente en los niños pequeños. Se trata de edemas blandos, con fovea, que se localizan en las zonas declives (pies, sacro) y donde la presión tisular es leve, como en la región periorbitaria. Cuando la hipoalbuminemia es grave, puede aparecer ascitis y derrame pleural, si bien el edema pulmonar no ocurre a menos que exista algún otro proceso patológico asociado (insuficiencia renal o cardíaca).

No se conocen con exactitud los mecanismos por los cuales los pacientes con síndrome nefrótico desarrollan edemas ([fig. 6.19](#)).

La *teoría clásica* plantea que la retención de agua y sal es una consecuencia de la hipoalbuminemia causada por la proteinuria masiva. La disminución de la presión oncótica plasmática resultante favorecería la extravasación del líquido del compartimiento intravascular al intersticial, superando al flujo linfático de retorno. El consiguiente descenso del volu-

cantidad abundante, la cual, a su vez, induce una situación de hipoproteinemia que será responsable de las restantes alteraciones que se describen en el síndrome nefrótico (hiperlipemia, edemas y otros).

Proteinuria

La barrera de filtración glomerular formada por células endoteliales, membrana basal glomerular (MBG) y células epiteliales representa una gran restricción al paso transcápilar de proteínas en relación con su tamaño, forma y carga eléctrica. La limitación según el tamaño se consigue gracias a la ordenada disposición de las fibrillas de colágeno tipo IV de la matriz glucoproteica de la MBG, que impide el paso de

TABLA 6.5. Posibles efectos adversos de la proteinuria

Albúmina	Edema, hiperlipemia, balance de nitrógeno negativo, descenso del anión gap, alcalosis metabólica
Inmunoglobulinas	Hipogammaglobulinemia
Factores de la vía alterna del complemento	Déficit de opsonización bacteriana
Antitrombina III, factores IX, XI y XII	Hipercoagulabilidad
Proteínas de transporte	
Transferrina	Podría facilitar anemia ferropénica
Cobre	Sin consecuencias clínicas
Cinc	Disgeusia, impotencia, inmunodeficiencia
TBG	Descenso de T ₃ con TSH normal. Sin trascendencia clínica
Vitamina D	Hipocalcemia, aumento de parathormona, balance negativo del calcio

TBG: proteína transportadora de tiroxina.

men plasmático efectivo (hipovolemia) estimularía el tono simpático, el eje renina-angiotensina-aldosterona y la liberación de ADH, favoreciendo la retención renal de sal y agua que, al no poder permanecer en el espacio intravascular por la falta de presión oncótica, saldría al intersticio, agravándose los edemas. Gradualmente, el volumen plasmático podría normalizarse a expensas de un aumento del espacio extracelular y de un incremento importante del edema visible.

Sin embargo, este enfoque clásico de la fisiopatología de la formación de los edemas no se correlaciona con las observaciones en estudios de pacientes con síndrome nefrótico y en los modelos experimentales. Así, el volumen plasmático efectivo, que debería estar descendido según la teoría clásica,

ca, se encuentra elevado en la mayoría de los casos de síndrome nefrótico. Sólo en el 10-30% de los casos, según las series, está realmente descendido. Por otra parte, no se ha encontrado correlación entre la actividad de renina plasmática y aldosterona con el volumen plasmático efectivo, como sería de esperar si sólo mediasen mecanismos hemodinámicos. Igualmente, individuos con hipoalbuminemia congénita no desarrollan edemas y mantienen un volumen plasmático en todo momento normal.

Una teoría alternativa es la denominada *teoría de la expansión de volumen*. Estudios recientes sugieren que otros mecanismos podrían tener mayor relevancia en la formación de los edemas de los pacientes con síndrome nefrótico. Así, se ha sugerido que un daño intrínseco de la nefrona conduciría a un aumento primario de la reabsorción tubular de sodio y agua, de forma independiente a la circulación sistémica, lo que induciría una expansión de volumen y favorecería la aparición de edemas. Se piensa que en esta alteración primaria de la reabsorción tubular de sodio estarían involucrados el eje renina-angiotensina-aldosterona, la ADH y, posiblemente, una resistencia a la acción tubular del factor natriurético auricular. Esta última hipótesis hoy día parece más aceptada. Sólo en los casos poco frecuentes con hipoproteinemias muy graves se daría la situación de hipovolemia efectiva y tendrían más trascendencia los mecanismos propuestos por la teoría clásica.

Manifestaciones extrarrenales del síndrome nefrótico

Hiperlipemia

La alteración lipídica más constante es la hipercolesterolemia, que aparece prácticamente en todos los pacientes con

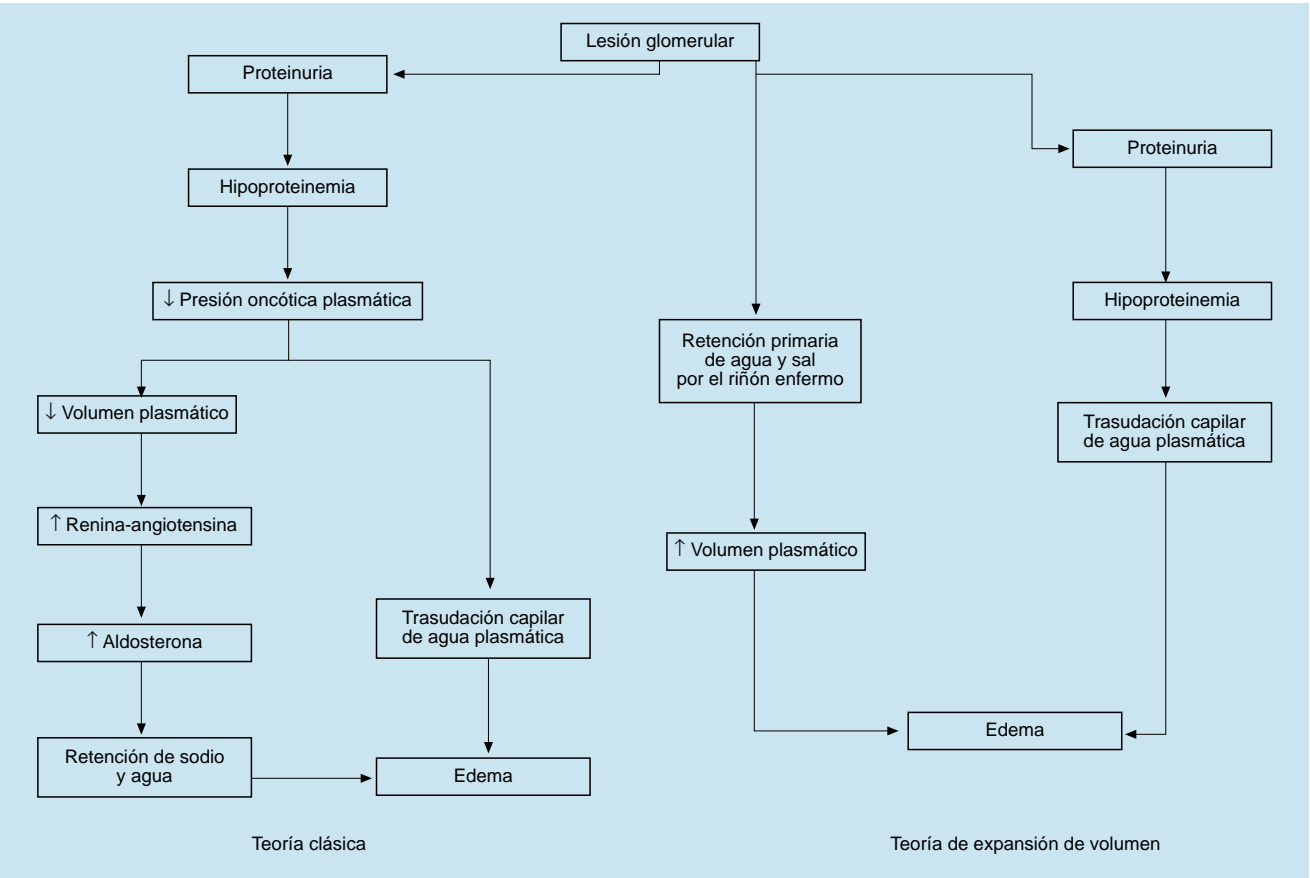


Fig. 6.19. Teorías propuestas para explicar la formación de edemas en el síndrome nefrótico (véanse detalles en el texto).

síndrome nefrótico y que se correlaciona de forma inversa con la magnitud de la hipoalbuminemia. No parece relacionarse con la causa de la nefropatía. El colesterol que aumenta es el unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que constituye el fenotipo IIa (único trastorno lipídico detectable en el 30% de los pacientes con síndrome nefrótico). Los niveles séricos de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) suelen estar igualmente elevados, pero sólo en las formas más graves de síndrome nefrótico. Más controvertidos son los datos referentes al colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que puede estar elevado, normal o descendido, si bien parece descender en situaciones de hipoalbuminemia grave, especialmente la fracción HDL₂. Los triglicéridos pueden estar incrementados, aunque este aumento suele aparecer de forma tardía y sólo en las formas más graves de síndrome nefrótico con intensa hipoproteínea. Recientemente se ha descrito que los niveles séricos de lipoproteína A están aumentados. De forma muy característica existe lipiduria, con cilindros grasos en el sedimento de orina, formados por diversos lípidos de peso molecular pequeño o medio que se han filtrado por el glomérulo lesionado, entre los que se incluyen HDL-colesterol, fosfolípidos, ácidos grasos libres y triglicéridos.

Se desconocen los mecanismos por los que la proteinuria desencadena las alteraciones lipídicas, aunque en general se relacionan con la hipoalbuminemia y con su capacidad para inducir una síntesis aumentada de lipoproteínas por el hígado. Se sabe que existe un incremento en la producción de LDL y VLDL, así como una disminución del aclaramiento de VLDL, de los receptores tisulares de LDL y de la maduración de HDL₃ a HDL₂, facilitada, entre otros, por un descenso en la actividad de las enzimas lipoproteinlipasa y lecitín-colesterol-aciltransferasa, aunque los mecanismos responsables son en parte desconocidos.

El significado clínico de la hiperlipemia en el síndrome nefrótico no está claro. En 1969, BERLINE y MALICK sugirieron la existencia de una incidencia elevada de mortalidad cardiovascular en pacientes con síndrome nefrótico. Recientemente se ha comunicado que el riesgo de enfermedad coronaria en estos pacientes es 5 veces mayor que en la población general, si bien la presencia concomitante en el síndrome nefrótico de hipertensión, hipercoagulabilidad y otros factores de riesgo de enfermedad vascular hace difícil poder definir el papel de las alteraciones lipídicas por sí solas. No obstante, el perfil aterógeno de ellas (aumento de LDL y lipoproteína A, descenso de HDL) es evidente.

Otra consecuencia clínica de la hiperlipemia es la posible participación de esta alteración en el agravamiento de la lesión renal. Esta evidencia procede de estudios realizados en animales con síndrome nefrótico, en los que se ha observado una acumulación de lípidos en los glomérulos esclerosados. En estos modelos, el tratamiento con fármacos hipolipemiantes y dietas pobres en grasas disminuyó las lesiones renales. Si bien la hiperlipemia no puede por sí sola lesionar el riñón, sí es capaz de acelerar el daño glomerular causado por otro agente y empeorar el pronóstico de la nefropatía. La hiperlipemia facilitaría la hiperviscosidad sanguínea aumentando la presión intraglomerular, alteraría la producción de proteínas de la matriz mesangial o favorecería el infiltrado inflamatorio por células mononucleares, agravando la lesión glomerular preexistente. Estos hechos sugieren que los pacientes con síndrome nefrótico persistente e hiperlipemia deben recibir tratamiento farmacológico para intentar normalizar las cifras de lípidos en sangre.

Trombosis

El síndrome nefrótico constituye una situación de hipercoagulabilidad, por lo que la trombosis de la vena renal y, en general, los fenómenos tromboembólicos constituyen una de las complicaciones más importantes de este síndrome y que ensombrecen su pronóstico. La incidencia de complicaciones tromboembólicas se ha estimado en el 1,8% en los niños

y el 26% en los adultos, siendo por lo común más frecuentes en los meses iniciales de la enfermedad. Aproximadamente la mitad de las trombosis en los niños son arteriales, mientras que en los adultos predominan las venosas, sobre todo en las venas profundas de los miembros inferiores. En estudios prospectivos efectuados mediante ecografía Doppler, hasta el 25% de los adultos con síndrome nefrótico presentan trombosis en los miembros inferiores, causantes de embolias pulmonares en el 5-8% de los casos. Las trombosis arteriales son más frecuentes en las arterias femoral y pulmonar.

La *trombosis de la vena renal*, unilateral o bilateral, tiene una incidencia muy elevada en pacientes adultos con síndrome nefrótico, sobre todo si la causa de éste es una nefropatía membranosa, en cuyos casos la frecuencia es del 30-48% según las series. Otras nefropatías con riesgo aumentado de trombosis de la vena renal son la glomerulonefritis mesangiocapilar, la nefritis del lupus eritematoso sistémico y la amiloidosis. En general, la incidencia es mayor en las nefropatías primarias que en las secundarias. En los niños, la trombosis de la vena renal es una complicación muy rara, exceptuando el síndrome nefrótico congénito.

La presentación clínica puede ser *aguda*, con dolor lumbar intenso unilateral o bilateral, hematuria que puede llegar a ser macroscópica, insuficiencia renal y aumento del tamaño renal. Suele afectar a pacientes que han sufrido una reducción importante de volumen. Otra forma de presentación, más frecuente que la anterior, es la forma *crónica*, de curso insidioso, en la que el paciente suele estar asintomático. La función y el tamaño renales suelen ser normales debido a la formación de vasos colaterales. Muchas veces el diagnóstico se establece ante la aparición de un edema en miembros inferiores desproporcionado para el grado de hipoalbuminemia (sobre todo si la trombosis se extiende hasta la cava) o de una embolia de pulmón (detectable hasta en el 35% de los pacientes con trombosis de la vena renal). Para el diagnóstico resulta útil la ecografía en las formas agudas (que muestra un riñón grande y edematoso), mientras que las formas crónicas sólo pueden identificarse mediante la venografía. Está por determinar la rentabilidad de otras técnicas como la ecografía Doppler y la RM en el diagnóstico de esta complicación.

Entre los mecanismos propuestos para explicar la elevada incidencia de trombosis en estos pacientes, se incluyen anomalías en las proteínas de la coagulación y de la fibrinólisis, aumento de la agregación plaquetaria, trombocitosis, estasis venosa, lesión endotelial, aumento de la viscosidad sanguínea, hiperlipemia y administración de diuréticos y glucocorticoides. En general, los factores de la coagulación de bajo peso molecular se pierden por la orina y, por tanto, su concentración plasmática disminuye (factores IX, XI y XII, antitrombina III, protrombina, plasminógeno y otros). Por el contrario, los de mayor peso molecular se hallan elevados en plasma (factores II, V, VII, VIII, X y XIII). Especial importancia se ha atribuido al déficit de antitrombina III.

Infecciones

Los pacientes con síndrome nefrótico, especialmente los niños, presentan un riesgo aumentado de infecciones. En la era preantibiótica constituían la principal causa de muerte de estos enfermos, y hoy día sigue siendo un gran problema en países del Tercer Mundo. Las afecciones más frecuentes son la peritonitis primaria y la celulitis. Otras infecciones descritas son las urinarias, las víricas, neumonías, meningitis y sepsis. La peritonitis primaria es una complicación particularmente característica de los niños (hasta el 10% de los niños con síndrome nefrótico pueden presentarla), sobre todo si tienen signos de reducción de volumen. Los gérmenes implicados suelen ser encapsulados, particularmente *Streptococcus pneumoniae*. En países del Tercer Mundo la muerte por peritonitis sigue siendo frecuente en niños con síndrome nefrótico. La celulitis suele presentarse en pacientes muy edematosos a partir de una lesión cutánea, la mayoría de las ve-

ces yatrógena (venopunción, biopsia de grasa subcutánea, punción de paracentesis). Los microorganismos implicados son el estreptococo β -hemolítico y diversos gramnegativos. Curiosamente resultan excepcionales las celulitis por *Staphylococcus aureus*. Esta susceptibilidad a la infección por gérmenes encapsulados se ha intentado explicar por varias razones, entre las que se incluyen la deficiencia de IgG (por disminución de su síntesis y aumento de las pérdidas por filtración y catabolismo renales), las anomalías en factores de la vía alterna del complemento, en particular el factor B, que condicionan una opsonización defectuosa, los trastornos de la inmunidad celular y el déficit de transferrina y cinc, ambos esenciales para el normal funcionamiento de los linfocitos.

Hipovolemia y fracaso renal agudo

De forma esporádica, enfermos con síndrome nefrótico desarrollan un fracaso renal agudo, generalmente por mecanismos hemodinámicos. Así, en situaciones de hipoalbuminemia grave, el volumen plasmático efectivo y, por tanto, la perfusión renal se encuentran muy descendidos, situación agravada por el tratamiento intenso con diuréticos para disminuir los edemas, que conduce a una necrosis tubular aguda de origen isquémico por mala perfusión renal que suele ser reversible. En estos casos estaría indicado el tratamiento con expansores de plasma del tipo de la albúmina para restaurar la perfusión renal. Otros fracasos renales están producidos por reacciones de hipersensibilidad medicamentosa, sobre todo por diuréticos, que originan un cuadro de nefritis intersticial. Otros se deben al empleo de antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina, por inhibir el flujo plasmático glomerular dependiente de las prostaglandinas en situaciones de contracción de volumen. Finalmente, algunos son secundarios a trombosis de las venas renales o a situaciones de sepsis.

Otras complicaciones

En los síndromes nefróticos de larga duración pueden aparecer otras complicaciones. Así, la proteinuria continuada y el aumento del catabolismo renal de las proteínas desencadenan un balance negativo de nitrógeno y una malnutrición proteica. Las consecuencias clínicas de la pérdida de algunas proteínas concretas se resumen en la **tabla 6.5**. También se han descrito alteraciones tubulares proximales, como glucosuria, hiperfosfaturia y síndrome de Fanconi, entre otros.

Evaluación clínica inicial

Ante un enfermo con síndrome nefrótico, reviste especial importancia filiar su causa, ya que si bien existe un tratamiento general, como se verá a continuación, el tratamiento de la enfermedad de base es prioritario. La evaluación clínica y de laboratorio del paciente afecto se resumen en la **tabla 6.6**. Una cuidadosa anamnesis en busca de antecedentes de enfermedad sistémica, infecciones, ingesta de fármacos, y una exploración física detallada muchas veces permiten orientar el diagnóstico etiológico. La exploración física junto a las pruebas de laboratorio básicas reflejadas en la **tabla 6.6** permiten conocer la gravedad y las repercusiones del síndrome nefrótico, posibilitando un tratamiento más adecuado que minimice las complicaciones. Las pruebas serológicas específicas pueden identificar diversas enfermedades sistémicas como responsables de la afectación renal. Si tras esta evaluación inicial no se descubre la causa del síndrome nefrótico, estaría indicada la biopsia renal en las condiciones anteriormente descritas, por las implicaciones tanto pronósticas como terapéuticas que representa. Por último, es importante estar alerta ante cualquiera de las complicaciones que pudieran derivarse del síndrome nefrótico, para tratarlas de forma precoz o, si es posible, prevenirlas (heparini-

TABLA 6.6. Evaluación clínica y de laboratorio del paciente con síndrome nefrótico

<i>Historia clínica.</i> Investigar antecedentes de enfermedad sistémica (lupus, diabetes, amiloidosis, neoplasia, hepatitis, SIDA), nefropatías familiares, exposición a fármacos (oro, penicilamina, captopril y otros) y sustancias tóxicas
<i>Exploración física.</i> Prestar especial atención a la existencia de lesiones cutáneas que sugieran enfermedad sistémica, situación hemodinámica, intensidad de edemas. Peso y diuresis diarios
<i>Análítica general.</i> Al menos dos determinaciones de proteinuria de 24 h, sedimento urinario, creatinina y urea plasmática, iones en sangre y orina, aclaramiento de creatinina, proteínas totales, colesterol, triglicéridos, proteinograma electroforético
<i>Análítica específica.</i> Fracciones C3 y C4 del complemento, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos, HBsAg
<i>Otros.</i> Ecografía renal

zación profiláctica en casos seleccionados, expansión de volumen plasmático en situaciones de hipoalbuminemia muy grave, entre otras).

Tratamiento general del síndrome nefrótico

Independientemente de la causa del síndrome nefrótico, existe un tratamiento general que pretende disminuir la morbilidad de este síndrome y que incluye medidas higiénicas, dietéticas y farmacológicas.

Tratamiento del edema

En la mayoría de los casos el edema no suele tener mayor trascendencia clínica, excepto las lógicas molestias para el enfermo. En ocasiones puede ser grave, con derrame pleural y pericárdico acompañante. En función de la intensidad del edema el tratamiento será más o menos agresivo e incluye reposo, dieta y diuréticos.

Reposo en cama. Representa una forma muy eficaz de inducir la diuresis, al reducir la presión hidrostática de las extremidades inferiores, facilitando el paso de líquido desde el espacio intersticial hacia el plasmático, lo cual provoca una expansión del volumen circulante. Se recomienda, por tanto, a los enfermos en anasarca, mantener largos períodos de descanso, en posición horizontal y con las piernas levantadas. La colocación de vendas elásticas hasta la raíz del muslo favorece, por presión local, el comienzo de la diuresis.

Dieta. La restricción de sal a 2-4 g diarios tiene gran importancia al disminuir la reabsorción de agua y sodio en el túbulo renal proximal, favoreciendo la diuresis. Puede seguirse de forma ambulatoria si se evitan los alimentos salados y no se añade sal a las comidas. En los períodos de máximo edema (anasarca) debe restringirse parcialmente la ingestión de líquidos, que nunca debe superar la diuresis. Dado que algunos pacientes presentan sed intensa, si no se restringe la ingestión de líquidos puede aparecer una importante hiponatremia verdadera (mayor que la pseudohiponatremia esperada por la hiperlipemia).

Diuréticos. Están indicados en muchos pacientes en la fase activa del síndrome nefrótico, ya que bloquean la retención de agua y sodio por el túbulo renal. Aunque se recomiendan diuréticos potentes del asa, como furosemida, bumetanida o ácido etacrínico, muchas veces el empleo de tiazidas es suficiente, por lo que es aconsejable empezar con estas últimas (50-100 mg/día de hidroclorotiazida, 500-1.000

mg/día de clorotiazida, 5-20 mg/día de metolazona). Los pacientes que no respondan a las tiazidas o los que presenten insuficiencia renal pueden tratarse con diuréticos del asa (furosemida, 40-250 mg/día). La asociación de tiazidas y diuréticos del asa suele ser eficaz, al actuar en segmentos distintos del túbulo renal, pero a veces tiene efectos sinérgicos inesperados por lo que, en general, conviene reservarla para uso hospitalario o con un estrecho control ambulatorio. Puede ser recomendable, asimismo, añadir un diurético ahorrador del potasio, para contrarrestar la caliuresis facilitada por los diuréticos anteriores y por la situación de hiperaldosteronismo secundario inducida por el propio síndrome nefrótico.

Algunos pacientes se vuelven refractarios al tratamiento con diuréticos y a sus asociaciones. En estos casos, habrá que cerciorarse de que el paciente cumple la dieta sin sal. El empleo de una perfusión intravenosa de albúmina concentrada pobre en sal, asociada a altas dosis de furosemida (200-250 mg), puede restaurar la respuesta diurética, al facilitar la secreción tubular de furosemida mediada por albúmina, alcanzando concentraciones intratubulares renales eficaces. Esta asociación debe reservarse para situaciones extremas, ya que su costo es elevado y la albúmina se pierde rápidamente por la orina.

Los diuréticos deben usarse con gran precaución en pacientes con hipoalbuminemia grave y signos clínicos de descenso del volumen circulante efectivo, ya que pueden disminuirlo aún más al actuar sobre el filtrado glomerular que procede directamente del espacio intravascular, favoreciendo así situaciones de hipotensión, shock, fracaso renal agudo y trombosis.

Hipoproteínemia

Una proteinuria intensa y prolongada puede llevar a un balance de nitrógeno negativo y a una malnutrición proteico-calórica, por lo que, en principio, sería lógica la administración de dietas hiperproteicas. Sin embargo, estas dietas no se recomiendan hoy en día, puesto que producen un incremento superior en la albuminuria que en la síntesis de albúmina y, además, inducen una hiperfiltración glomerular que puede agravar la lesión estructural renal existente. En general, en enfermos con función renal normal se recomienda la ingesta de 1 g/kg/día de proteínas de alto valor biológico (dieta normoproteica), independientemente de las pérdidas urinarias. Si existe una situación de malnutrición proteica evidente y se requiere el aporte de más proteínas, conviene asociar pequeñas dosis de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina para prevenir el incremento de la proteinuria. En los pacientes con deterioro de la función renal, se recomienda una restricción proteica moderada (0,65 g/kg/día), suplementada con aminoácidos. La ingesta calórica debe ser elevada (35 kcal/kg/día).

La administración de albúmina intravenosa no se recomienda y sólo estaría indicada en los casos de proteinuria masiva con profunda hipoalbuminemia y clínica de hipotensión ortostática por un volumen plasmático circulante muy disminuido.

Tratamiento de la hiperlipemia

Dado que la hiperlipemia puede representar un factor de riesgo de enfermedad vascular acelerada y empeorar la evolución de la nefropatía de los pacientes con síndrome nefrótico, parece razonable emplear medidas terapéuticas que disminuyan el colesterol y los triglicéridos plasmáticos. Los estudios clínicos al respecto han permitido conocer cómo se modifican los lípidos en estos enfermos, pero no si estas modificaciones reducen el riesgo de enfermedad vascular o mejoran el curso de la nefropatía.

Se debe seguir una dieta pobre en colesterol y ácidos grasos saturados, aunque es improbable que dicha reducción sea capaz de corregir la hiperlipemia del síndrome nefrótico.

Asimismo, se recomienda un ejercicio razonable y reducción de peso si el paciente es obeso. Las resinas fijadoras de ácidos biliares (colestiramina y colestipol) son mal toleradas, no mejoran las HDL y pueden interferir en la absorción de otros medicamentos. Los fibratos (clofibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato) mejoran de forma importante los triglicéridos, con un efecto más discreto sobre el colesterol, pero se asocian con mucha frecuencia a miopatías y rabdomiólisis, al aumentar su fracción libre en situaciones de hipoalbuminemia, por lo que se debe disminuir su dosis por lo menos en un 50%. El probucol disminuye el colesterol total y el unido a las HDL, no mejorando la relación LDL/HDL. Los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A-reductasa (HMGCoA-reductasa) –lovastatina, simvastatina, pravastatina y otros– son los que consiguen reducciones más importantes de LDL-colesterol mejorando las HDL, por lo que en principio pueden ser de elección como monoterapia. Sin embargo, se desconocen la eficacia y la seguridad a largo plazo en estos enfermos y también se han asociado a miopatías y rabdomiólisis. Si bien la experiencia clínica es escasa, resulta razonable asociar varios hipolipemiantes, teniendo siempre presente que el riesgo de toxicidad muscular se acentúa cuando estos fármacos se asocian.

Tratamiento de las complicaciones infecciosas

Cualquier infección en estos enfermos debe tratarse de forma precoz y agresiva. Algunos autores recomiendan el empleo de penicilina profiláctica en niños, por lo menos mientras están edematosos, como medida eficaz para prevenir infecciones por neumococo. Otras medidas preventivas que podrían ser útiles en pacientes de alto riesgo (niños y ancianos) incluyen la vacunación frente al neumococo y la gammaglobulina hiperinmune parenteral. El empleo de vacunas para virus en niños con síndrome nefrótico es más controvertido, ya que se han descrito casos aislados de recidiva del síndrome nefrótico coincidiendo con la vacunación.

Tratamiento de las complicaciones trombóticas

El empleo profiláctico de heparinas de bajo peso molecular está indicado en pacientes adultos que necesiten guardar reposo y/o estén muy edematosos. En presencia de trombosis de venas renales o de embolia pulmonar se debe iniciar tratamiento con heparina, seguida de anticoagulación oral durante 6 meses. Si persiste el síndrome nefrótico, es aconsejable mantener la anticoagulación, por lo menos hasta que la albúmina sérica sea superior a 2,5 g/dL. Se han comunicado algunos casos de trombosis agudas tratadas con éxito mediante estreptocinasa y urocinasa.

Bibliografía especial

- BERNARD DB. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1988; 33: 1.184-1.202.
- CAMERON JS. Clinical consequences of the nephrotic syndrome. En: CAMERON S, DAVISON AM (eds). *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford, Oxford University Press, 1992; 276-297.
- CAMERON JS. The nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 157-171.
- GLASSOCK RJ, ADLER SG, WARD HG, COHEN A. Primary glomerular diseases. En: BRENNER BM, RECTOR FC (eds). *The kidney*, 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1991; 1.212-1.222.
- KEANE WF, PETER JV, KASISKE BL. Is the aggressive management of hyperlipidemia in nephrotic syndrome mandatory? *Kidney Int* 1992; 42: S134-S141.

Insuficiencia renal aguda

L. Sánchez Sicilia

Concepto. La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome clínico caracterizado por el deterioro brusco de la función renal excretora, acompañado de uremia. También se denomina fracaso renal agudo y suele cursar con oliguria, aunque a veces la diuresis está conservada o incluso puede existir poliuria.

Etiología. La IRA puede aparecer en distintas situaciones clínicas, que pueden clasificarse en tres grandes categorías. En la IRA *prerenal* la perfusión renal está reducida por debajo de un nivel crítico que compromete la filtración glomerular. La IRA *posrenal* se produce cuando existe un obstáculo que impide la salida al exterior de la orina formada. Finalmente, la IRA *renal* ocurre como consecuencia de lesiones intrínsecas del propio parénquima renal o de sus vasos.

La IRA *prerenal* se produce en situaciones de hipotensión, hipovolemia y disminución del flujo plasmático renal eficaz. Las hemorragias agudas o la reducción del líquido extracelular por procesos patológicos digestivos, cutáneos o renales son las causas más frecuentes. A veces quedan atrapadas importantes colecciones líquidas en cavidades serosas, en zonas de fractura o de lesiones de tejidos blandos. La disminución de la presión oncótica por hipoalbuminemia favorece el desarrollo rápido de edema y la reducción del volumen intravascular. La disminución del gasto cardíaco o la pérdida de la capacidad de adaptación del lecho vascular al volumen circulante también pueden comprometer el flujo y la perfusión renales.

La IRA *posrenal* se produce por una interrupción de las vías urinarias, que impide la salida al exterior de la orina formada por los riñones. Las causas más frecuentes son las lesiones de los uréteres, tanto intrínsecas (litiasis) como extrínsecas (tumores de vecindad), de la vejiga y, con menor frecuencia, de la uretra.

La IRA *renal* se produce por una lesión del parénquima renal o de sus vasos. Dependiendo de la estructura renal fundamentalmente afectada se distinguen: lesiones vasculares (de grandes o pequeños vasos), glomerulares, tubulointersticiales y necrosis tubular aguda o nefropatía vasomotora (tabla 6.7).

La necrosis tubular aguda (NTA) representa alrededor del 70% de los casos de IRA renal. Su aparición guarda relación con cirugía o traumatismos (60%), trastornos médicos diversos (30%) o procesos obstétricos o ginecológicos (10%). La NTA se produce por dos mecanismos principales: la isquemia renal y la lesión tóxica directa por sustancias exógenas o endógenas (tabla 6.8). Cualquier trastorno hemodinámico que cause una IRA prerenal, si se prolonga en el tiempo y no es corregido, termina por producir NTA. Entre las nefrotoxinas exógenas hay que destacar algunos antibióticos (aminoglucósidos), contrastes radiológicos, antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antitumorales, algunos anestésicos, metales pesados y los solventes de grasas. Entre los tóxicos renales endógenos hay que mencionar, entre otros, la ictericia, la hemólisis, la mioglobina, la hiperuricemia y la hipercalcemia. En la mayoría de los casos se puede encontrar más de una causa de la NTA.

Diagnóstico diferencial. Debe hacerse de manera escalonada, distinguiendo en primer lugar entre IRA e insuficiencia renal crónica (IRC). Cuando exista la certeza de que se trata de un caso de IRA, se descartará primero la presencia de factores prerenales y, a continuación, se investigarán las causas de obstrucción urinaria. Si todo lo anterior resultase negativo, se trataría de una IRA renal, cuya naturaleza habría que

TABLA 6.7. Etiología de la IRA

IRA prerenal
Por bajo gasto cardíaco: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias
Por reducción de volumen: hemorragias, pérdidas digestivas, renales o cutáneas
Redistribución del líquido extracelular: hipoalbuminemia, traumatismos, quemaduras
Vasodilatación periférica: sepsis por gramnegativos
IRA posrenal
Lesiones ureterales
Intrínsecas: litiasis, coágulos, necrosis papilar
Extrínsecas: tumores próximos, ligaduras, fibrosis retroperitoneal
Lesiones de vejiga: hipertrofia y carcinoma prostáticos, rotura vesical, disfunción neurógena
Lesiones de uretra: traumatismos
IRA renal
Lesiones vasculares: trombosis y embolia renales, trombosis venosa bilateral, ateroembolia, vasculitis, hipertensión acelerada, enfermedades del tejido conjuntivo
Lesiones glomerulares: glomerulonefritis agudas y rápidamente progresivas, vasculitis, enfermedades del tejido conjuntivo
Lesiones tubulointersticiales: pielonefritis aguda, nefritis tubulointersticial aguda, rechazo de trasplante, obstrucción tubular difusa
Necrosis tubular aguda o nefropatía vasomotora

TABLA 6.8. Factores habitualmente asociados a la IRA por necrosis tubular

Isquemia renal
Cualquier alteración hemodinámica que origine IRA prerenal
Isquemia renal asociada a lesiones vasculares, glomerulares o intersticiales
Nefrotoxinas
Exógenas
Antibióticos (aminoglucósidos)
Contrastes radiológicos
Anestésicos
Antiinflamatorios no esteroideos
Metales pesados
Disolventes de grasas (tetracloruro de carbono)
Otros
Endógenas
Bilirrubina
Hemoglobina (hemólisis)
Mioglobina
Hiperuricemia
Hipercalcemia
Otros

precisar diferenciando entre lesiones glomerulares o vasculares, nefropatías intersticiales y NTA (tabla 6.9).

La información fundamental para distinguir entre IRA e IRC la proporcionarán la anamnesis y la exploración física detalladas. Los antecedentes referentes a enfermedades previas, revisiones médicas sistemáticas o incluso analíticas anteriores sin proteinuria o alteraciones del sedimento, ni alteraciones hematológicas o bioquímicas, permiten suponer que se trata de una IRA. El interrogatorio debe ir dirigido a investigar la existencia previa de hipertensión arterial, edemas, cambios en el ritmo de la diuresis o en el aspecto de la

TABLA 6.9. Esquema para el diagnóstico diferencial de la IRA

Descartar:
Insuficiencia renal crónica
Obstrucción urinaria (IRA posrenal)
IRA funcional (IRA prerrenal)
Diagnóstico diferencial de IRA por lesión intrínseca renal:
Lesión vascular
Lesión glomerular
Nefritis intersticial
Necrosis tubular

IRA: insuficiencia renal aguda.

orina, molestias urinarias o cólicos renales. A veces, el único signo de la IRC es la poliuria, con orina clara y nicturia. Otros signos de IRC son anemia, hematomas espontáneos, calambres musculares, prurito, disminución de la libido o irregularidades menstruales. El tamaño de los riñones, que puede comprobarse mediante radiografías simples, tomografías o ecografía, es un excelente dato diferencial entre la IRC y la IRA. En la IRA los riñones suelen estar aumentados de tamaño (su eje longitudinal es superior a 3,7 veces la altura del cuerpo vertebral de LII), mientras en la IRC están disminuidos o tienen asimetrías.

La IRA obstructiva se diagnostica con relativa facilidad. Las radiografías de abdomen, con tomografías o sin ellas, permiten apreciar un aumento del tamaño de los riñones. La UIV con perfusión y placas tardías puede revelar la dilatación de las vías urinarias y el nivel de la obstrucción. Sin embargo, la exploración más fácil y desprovista de riesgo es la ecografía. La cistoscopia y el cateterismo uretral retrógrado, asociado o no a urografía ascendente, entrañan un riesgo elevado de infección urinaria y, por esta razón, se utilizan menos. Por el contrario, la punción percutánea de la hidronefrosis, bajo control ecográfico y con introducción de un catéter fino, es un procedimiento relativamente sencillo, que facilita el drenaje al exterior de la orina, aliviando la obstrucción de manera inmediata hasta su resolución definitiva.

Si los riñones no reciben un flujo de sangre adecuado en cuanto a volumen y presión se produce la IRA prerrenal. Se trata de una alteración funcional que se corrige tan pronto como la hemodinámica renal se ha normalizado. Sin embargo, si esta situación se prolonga, la hipoxia tisular renal puede producir NTA. Cualquier situación de hipovolemia e hipotensión puede ocasionar una IRA prerrenal. Los síntomas y signos habituales en estos casos son palidez, sequedad de mucosas, frialdad de extremidades, taquicardia, hipotensión que se acentúa con el ortostatismo, disminución de la presión venosa central y oliguria. La reposición de la pérdida de volumen mediante sangre, plasma, albúmina, sustitutos del plasma o soluciones salinas corrige el trastorno hemodinámico y las manifestaciones clínicas que lo acompañan. La orina en la IRA prerrenal tiene una densidad y una osmolaridad elevadas y una alta concentración de urea y creatinina, como consecuencia de la máxima reabsorción de sodio y agua en los túbulos renales, que traduce el intento de compensación renal para reponer la volemia. Por el contrario, en la IRA por NTA disminuye la concentración de la orina, debido a la lesión de los túbulos y a la alteración de los mecanismos de transporte tubular. Existe isostenuria, se reducen las concentraciones urinarias de urea y creatinina y, por el contrario, se eleva la de sodio urinario. A partir de estos elementos se han desarrollado algunos índices que pueden ayudar al diagnóstico diferencial de IRA (tabla 6.10). Es importante señalar que la administración previa de diuréticos modifica la composición de la orina y, por tanto, invalida la utilidad de estas pruebas.

Una vez descartada la existencia de factores prerrenales y obstructivos puede afirmarse que se trata de una IRA parenquimatosa por lesión intrínseca renal. En este supuesto pue-

TABLA 6.10. Índices urinarios en la IRA prerrenal y por necrosis tubular

	Prerrenal	Necrosis tubular
Osmolaridad urinaria (mosm/kg)	> 500	< 350
Osmolaridad urinaria/plasmática	> 1,3	< 1,05
Urea urinaria/plasmática	> 8	< 3
Creatinina urinaria/plasmática	> 40	< 20
Sodio urinario (mEq/L)	< 20	> 40
EF Na $\left(\frac{\text{Na urinario/plasmático}}{C_r \text{ urinario/plasmática}} \times 100 \right)$	< 1	> 1

EF Na: excreción fraccionaria de sodio filtrado. C_r: creatinina.

den plantearse cuatro posibilidades: a) lesión glomerular; b) lesión vascular de vasos grandes o pequeños; c) nefropatía intersticial, y d) NTA. De nuevo, la información recogida en la anamnesis tiene gran valor. Las glomerulonefritis agudas o las rápidamente progresivas que aparecen en relación con infecciones o con enfermedades sistémicas se acompañan de una serie de manifestaciones clínicas que permiten orientar el diagnóstico. Lo mismo ocurre en diversas vasculitis y coagulopatías, en las cuales las manifestaciones extrarrenales tienen igual o mayor relevancia que la afectación renal. Las nefritis intersticiales agudas por mecanismo alérgico o inmunológico, a menudo causadas por fármacos, se acompañan de manifestaciones dermatológicas llamativas. Sin embargo, la mayoría de las IRA por lesión intrínseca renal que presentan los pacientes hospitalizados se deben a necrosis tubular, al contrario de lo que ocurre en los pacientes ambulatorios, en los que predominan otras causas.

El análisis químico de la orina y el examen del sedimento en fresco aportan información muy valiosa en la IRA. Una proteinuria superior a 2 g/día sugiere una lesión glomerular o vascular de pequeños vasos, mientras que si es inferior a 1 g/día es probable que se trate de una nefritis intersticial o de una NTA. La presencia en el sedimento en fresco de cilindros hemáticos o hematuria con hematíes dismórficos indica un origen glomerular de la lesión. La aparición de cilindros granulados y células epiteliales degeneradas sugiere una lesión tubular, mientras que la de leucocitos, piocitos y cilindros leucocitarios apoya la existencia de una infección renal. En las nefritis intersticiales alérgicas es frecuente la presencia de abundantes eosinófilos en el sedimento urinario.

A menudo la forma más segura y temprana de llegar a un diagnóstico preciso en la IRA renal es realizar una biopsia renal. La biopsia renal está indicada en los siguientes casos: a) cuando no existe una causa clara que justifique la IRA; b) cuando la oliguria o la anuria persista más de 2 o 3 semanas; c) si hay manifestaciones extrarrenales que sugieren una enfermedad sistémica, y d) para excluir una posible nefropatía aguda intersticial.

Otros estudios que se utilizan en ocasiones para el diagnóstico diferencial son la arteriografía renal en casos de lesiones vasculares que afecten vasos de mediano o gran tamaño, los estudios con isótopos y la tomografía computarizada.

Fisiopatología. No se conoce con certeza la razón de la persistencia de una tasa de filtrado glomerular (FG) baja en la NTA aguda una vez desaparecidos los factores etiológicos desencadenantes. La hipoxia tisular ocasionada por la hipoperfusión renal origina alteraciones en el epitelio de los túbulos renales, en las células musculares lisas de los vasos y en las células endoteliales, y estas lesiones se acentúan durante el período de reperusión renal. El aumento de iones calcio en el citosol y en las mitocondrias como consecuencia de la hipoxia pondría en marcha una serie de alteraciones bioquímicas que reducirían el pH intracelular y generarían radicales libres de oxígeno, dando lugar a las lesiones antes citadas. De esta manera, en la IRA persistente se describen

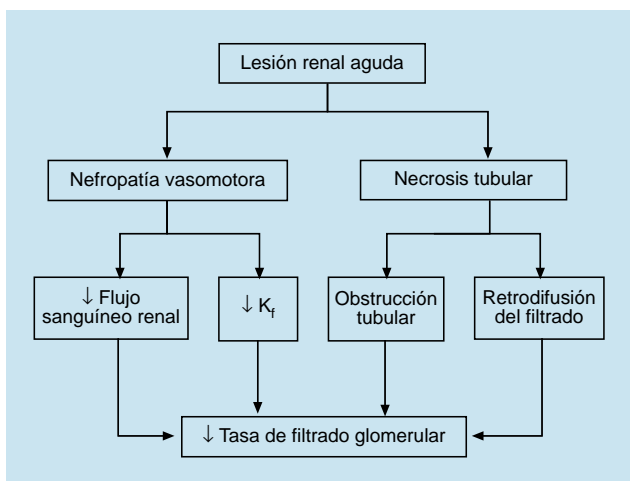


Fig. 6.20. Fisiopatología de la IRA por necrosis tubular o nefropatía vasomotora. K_f : coeficiente de ultrafiltración.

cuatro elementos que intervienen en mayor o menor proporción: dos se relacionan con la formación de ultrafiltrado glomerular y dos con alteraciones en los túbulos (fig. 6.20).

Disminución del flujo sanguíneo renal (FSR). Aunque el FSR disminuye en la fase inicial de la NTA, hay una recuperación parcial a las 24-48 h que, sin embargo, no se traduce en la reanudación del FG. Esta disociación entre el FSR y el FG se explica por una disminución importante de la presión hidráulica de filtración, que se asocia a vasoconstricción persistente de la arteriola aferente del glomérulo, acompañada o no de vasodilatación de la arteriola eferente. Se ha sugerido el papel mediador de ciertas sustancias, como la angiotensina II, el déficit de prostaglandinas o de calcitriol, o, incluso, la existencia de sensores para solutos (sodio o cloro) en la mácula densa, que pondrían en marcha un sistema integrado de retroalimentación tubuloglomerular que reduciría el FG.

Disminución de la permeabilidad de la membrana glomerular. A cualquier nivel de presión hidrostática capilar, la cantidad de filtrado formado es proporcional al coeficiente de ultrafiltración (K_f) de la membrana glomerular. La alteración de la membrana causada por la isquemia o por nefrotoxinas puede originar una importante reducción de dicho coeficiente y, por consiguiente, también de la tasa de FG. Otra posible explicación sería la disminución del área filtrante en relación con las propiedades contráctiles de las células del mesangio glomerular.

Obstrucción tubular. La necrosis del epitelio tubular y su desprendimiento en la luz de los túbulos junto con la proteína de Tamm-Horsfall, secretada por la porción ascendente del túbulo distal, da lugar a la formación de cilindros celulares que obstruyen la luz de los túbulos renales. Esta obstrucción originaría un aumento de la presión hidrostática intratubular, que se transmitiría al espacio de Bowman, disminuyendo el FG.

Difusión transtubular. Parte del ultrafiltrado glomerular atraviesa los epitelios lesionados o bien sale al intersticio renal a través de las zonas de rotura de la membrana basal tubular y origina edema intersticial, que drena a la circulación por los linfáticos y capilares. Estos mecanismos no son excluyentes entre sí y es posible que varios de ellos actúen simultáneamente.

Anatomía patológica. Los riñones de los pacientes con NTA están aumentados de tamaño como consecuencia del edema intersticial y, al corte, la unión corticomedular aparece congestiva, en contraste con la corteza que está pálida. En el estudio microscópico se comprueban escasas alteraciones vasculares y glomerulares y llama la atención la ausencia de llenado de los capilares glomerulares, con mínimas alteracio-

nes del endotelio y, en ocasiones, restos de fibrina. Los vasos rectos en la médula renal aparecen congestivos. Las lesiones más evidentes aparecen en los túbulos renales y se caracterizan por la pérdida del borde en cepillo del epitelio tubular proximal, lo que hace que se asemeje al del túbulo distal (distalización). Existen zonas de desprendimiento de células epiteliales con la membrana basal al descubierto, sin que sea recubierta por nuevas células (fenómeno de no reemplazamiento). En los túbulos distales las luces están ocupadas por cilindros celulares y en el intersticio existe edema. En la NTA de causa isquémica las lesiones son múltiples, focales y de distribución irregular en los túbulos proximal y distal, mientras que en la provocada por nefrotoxinas son más amplias y confluentes pero se localizan en el túbulo proximal, con preferencia en su porción recta.

Manifestaciones clínicas y analíticas. La IRA se manifiesta por uremia aguda, acompañada de cambios en la diuresis. La alteración más habitual es la oliguria (diuresis inferior a 400 mL/día), aunque el volumen urinario puede ser normal o, incluso, existir poliuria. La diuresis diaria inferior a 100 mL se considera anuria. Ésta se presenta en las obstrucciones urinarias, las glomerulonefritis rápidamente progresivas y las vasculitis, pero también en algunas NTA, lo que indica que existe una importante lesión parenquimatosa renal. La presencia de períodos de anuria que alternan con otros de poliuria debe hacer sospechar una obstrucción urinaria intermitente.

La característica fundamental de la IRA es la aparición de uremia aguda de rápido desarrollo. La pérdida de la función excretora renal se traduce en una retención de productos nitrogenados en sangre, que puede comprobarse midiendo las concentraciones de urea y creatinina. El incremento de los niveles de urea es de 10-20 mg/dL/día (1,7-3,3 mmol/L/día) y el de creatinina de 0,5-1,0 mg/dL/día (44-88 μ mol/L/día), como promedio, pero en los pacientes que han sufrido grandes lesiones tisulares o viscerales con situación hipercatabólica, los incrementos pueden llegar a ser muy superiores.

La retención de solutos, agua y sal ocasiona una sobrecarga circulatoria por expansión de volumen, que puede llegar a producir insuficiencia cardíaca y edema pulmonar y periférico. La hipertensión arterial suele ser moderada y de aparición tardía. Si el síndrome urémico persiste puede aparecer pericarditis aguda, manifestada por dolor retrosternal, roce y derrame pericárdicos. Este último puede ser hemático, sobre todo en pacientes anticoagulados durante la diálisis, y llegar a provocar taponamiento cardíaco.

La hiperpotasemia es otra complicación frecuente de la IRA, que se produce por la salida de potasio intracelular al líquido extracelular, inducida por las lesiones tisulares, el catabolismo y la acidosis. El ECG es un buen indicador del grado de toxicidad inducida por la hiperpotasemia. En los casos de incrementos moderados, entre 6-7 mEq/L, se observan elevación de las ondas T, que aparecen altas, picudas y de ramas simétricas, aplanamiento de la onda P e inicio de prolongación del intervalo PQ. Cuando la concentración de potasio es superior a 7 mEq/L las ondas P desaparecen, el complejo QRS se ensancha y, finalmente, aparecen arritmias complejas, que pueden evolucionar a fibrilación ventricular y paro cardíaco en diástole.

La producción de ácidos no volátiles, que no pueden ser excretados con la orina, genera acidosis metabólica, con disminución del bicarbonato sérico y de la pCO_2 en un intento de compensación respiratoria. El *anion gap* o hiato aniónico sérico [$Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$] es superior a 15 mEq/L, e indica la retención de aniones procedentes de ácidos no volátiles. También son hallazgos frecuentes en la IRA la hipocalcemia y la hiperfosforemia. El aporte de fósforo con la dieta y la liberación de fósforo de los tejidos, favorecida por las lesiones tisulares y la acidosis, son las principales causas de la hiperfosforemia. En forma recíproca a la elevación del fósforo disminuye la calcemia. También se ha comprobado que una menor producción renal de 1,25-(OH) $_2$ -colecalfiferol en la

uremia aguda contribuye al mantenimiento de la hipocalcemia. La excreción renal de magnesio está asimismo disminuida, lo que determina una elevación moderada de su concentración sérica. El ácido úrico se halla también aumentado, y su incremento es tanto mayor cuanto mayores sean el catabolismo y la destrucción tisulares (en algunos tratamientos oncológicos su aumento puede ser extremo), pero rara vez origina manifestaciones clínicas de gota. La anorexia, las náuseas y los vómitos son manifestaciones digestivas de la uremia aguda. Los vómitos pueden ser hemorrágicos como manifestación de una gastritis erosiva múltiple, que con menor frecuencia se asocia a lesiones en el colon y produce diarreas hemorrágicas. También suelen acompañarse de lengua seca e incrustada, queilitis y gingivitis, aliento urinoso (fedor urémico) y parotiditis aguda unilateral o bilateral. El estado de conciencia del enfermo se afecta a medida que progresa el cuadro urémico. Inicialmente se aprecia cierto torpor mental que dificulta la comunicación. Este estado se profundiza en forma progresiva, apareciendo letargo, estupor y, por último, coma. A lo largo de este proceso pueden observarse subsaltos musculares espontáneos, asterixis, hiperreflexia tendinosa y, a veces, crisis convulsivas generalizadas. Todas las manifestaciones neurológicas reflejan la toxicidad urémica sobre el cerebro, acentuada por el edema cerebral, la hipertensión intracraneal y las alteraciones electrolíticas asociadas.

La uremia aguda se acompaña de una serie de alteraciones hematológicas. Hay anemia de origen multifactorial (hemodilución, hemorragia, hemólisis, menor producción de eritropoyetina renal, entre otras), leucocitosis y anomalías en la función de las plaquetas, aunque su número es normal. La hemostasia y la coagulación también presentan alteraciones, que se manifiestan por la frecuente aparición de hematomas y la tendencia a la hemorragia por traumatismos mínimos. Los tiempos de tromboplastina y protrombina son normales, pero la agregación y la adhesividad plaquetarias están disminuidas.

La respuesta inmunológica frente a las infecciones está alterada, sobre todo la función de los leucocitos y la inmunidad celular. Todo ello favorece la aparición y el desarrollo de infecciones bacterianas.

Evolución. En la evolución de la IRA por NTA se reconocen tres períodos: a) de inicio; b) de uremia; y c) de recuperación.

El *período de inicio* comienza con la isquemia renal o la exposición a nefrotoxinas y se extiende hasta la aparición de la uremia aguda. Esta fase suele ser de corta duración (horas o algunos días), aunque en circunstancias especiales puede ser más prolongada (intoxicación por tetracloruro de carbono y otros solventes orgánicos).

El *período de uremia* casi siempre se acompaña de oliguria, si bien cada vez son más frecuentes los fallos renales con diuresis conservada. La duración de este período suele ser de 10-20 días y, en casos excepcionales, de semanas e, incluso, meses. En esta fase aparecen todas las manifestaciones clínicas y las alteraciones analíticas descritas, que requieren controles frecuentes para comprobar su progresión e instaurar el tratamiento adecuado. La mayor tasa de mortalidad ocurre en este período.

La *recuperación* se inicia cuando la diuresis se incrementa hasta un nivel suficiente para evitar que sigan aumentando la urea y creatinina séricas. La diuresis puede aumentar en forma paulatina, de día en día, o bruscamente de un día al otro y producir poliuria superior a 4-5 L/día. En los días iniciales esta poliuria se debe a diuresis osmótica por los solutos retenidos, pero cuando se prolonga puede estar inducida por la reposición excesiva de agua y sal. En este período pueden producirse importantes trastornos hidroelectrolíticos. Incluso una vez normalizadas las cifras de urea y creatinina séricas, la función renal no se ha recuperado por completo y el FG continúa disminuido, elevándose lentamente a lo largo de varias semanas e, incluso, meses. También son frecuentes

otras alteraciones de la función renal, como pérdida de la capacidad para concentrar la orina o defectos de acidificación urinaria. Por último, se debe añadir que algunos pacientes con NTA no llegan a recuperar la función renal (aproximadamente el 5%).

Pronóstico. El pronóstico de estos pacientes continúa siendo bastante sombrío, a pesar de los avances logrados en el diagnóstico y tratamiento, con una tasa de mortalidad del 40-50%. La mortalidad más elevada corresponde a los pacientes quirúrgicos y traumáticos, en los que alcanza cifras del 55-70%, mientras que en la IRA secundaria a procesos médicos es del 35-40% y en los casos obstétricos del 15-20%. La mortalidad guarda una relación directa con la gravedad de la enfermedad de base, y la causa directa de la muerte está más relacionada con aquella que con la uremia aguda. El pronóstico vital es mejor en los casos de IRA con diuresis conservada que en los que cursan con oliguria o anuria. Una posible explicación de la mortalidad persistentemente elevada es que los avances en la reanimación postoperatoria y cuidados intensivos en las últimas décadas hayan evitado la muerte precoz de muchos pacientes, pero no la aparición ulterior de complicaciones como la IRA. Las causas de muerte de los pacientes con IRA por orden de frecuencia son: septicemias, fallo circulatorio (insuficiencia cardíaca, arritmias, infarto de miocardio), insuficiencia respiratoria (infecciones pulmonares, embolia), hemorragias, hiperpotasemia y peritonitis.

Tratamiento. La prevención de la IRA se inicia con el reconocimiento de la población de riesgo y de los factores que favorecen su aparición. Hay que evitar las reducciones de volumen, en particular las preoperatorias, y corregirlas con prontitud, sobre todo con los pacientes de edad avanzada y en los que presentan enfermedades asociadas (cardiopatías, diabetes mellitus, hiperuricemia, entre otras). Se deben evitar las maniobras o exploraciones invasivas que entrañen el riesgo de alterar la función renal (estudios angiográficos, contrastes radiológicos, cateterismos vasculares, entre otras) y la administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos. Cuando su uso sea imprescindible, hay que ajustar las dosis de acuerdo con la función renal y evitar su asociación con otros agentes que potencien su efecto tóxico. Es necesario ajustar las dosis de los fármacos y los intervalos de administración y comprobar sus niveles séricos para poder tratar adecuadamente a los pacientes de alto riesgo.

Otro aspecto importante es el tratamiento de la IRA incipiente, es decir, la situación intermedia entre la IRA prerrenal funcional y la NTA establecida. Los objetivos a lograr deben ser: a) restaurar el flujo sanguíneo renal; b) aumentar el volumen de orina, y c) evitar la progresión de las lesiones celulares y facilitar su reparación. La medida inicial consiste en eliminar el tóxico renal y reponer la volemia mediante solución salina, plasma, albúmina, sangre o expansores del plasma, bajo control de la presión venosa central o de la presión pulmonar capilar enclavada, y medir simultáneamente la diuresis horaria. Cuando se haya logrado una buena reposición del volumen, pueden utilizarse fármacos que actúan sobre la hemodinámica intrarrenal y promueven la diuresis. Los más empleados son el manitol, los diuréticos del asa y la dopamina. Con su acción se pretende evitar la progresión de la lesión renal y convertir una IRA oligúrica en no oligúrica. El manitol es un diurético osmótico que se administra en dosis de 25-50 g en perfusión intravenosa en un período de 15-30 min. Si no se observa respuesta no vale la pena insistir, incluso, puede ser peligroso por el riesgo de producir sobrecarga de volumen e hiponatremia. Los diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, ácido etacrínico) también se emplean con frecuencia, en especial la furosemida, que se administra en dosis de 0,5-3,0 g/día. Tras la dosis inicial se mantiene un goteo lento o bien se administran dosis adicionales cada 2-4 h. Cuando la cantidad administrada es superior a 1 g puede producirse sordera, en ocasiones permanente. Dosis bajas de dopamina (1-5 µg/kg/min) ejercen un

efecto vasodilatador renal glomerular, que se potencia cuando se asocia a furosemida. Para evitar la progresión de las lesiones celulares renales y facilitar su reparación se han empleado distintos tratamientos, entre los cuales se deben mencionar: los inhibidores de la xantinoxidasa, los bloqueadores de los canales del calcio, los quelantes de radicales libres de oxígeno y las perfusiones de sustancias intracelulares (óxido de magnesio, nucleótidos y aminoácidos).

El tratamiento de la IRA establecida comprende medidas conservadoras y el empleo de diálisis. Entre las medidas conservadoras se incluye el mantenimiento de un balance de líquidos equilibrado, reduciendo los aportes. Para calcular el volumen de líquido que puede recibir un paciente al día se suman 500 mL a los volúmenes de la diuresis y de las pérdidas extrarrenales. La medida diaria del sodio plasmático indica el estado de hidratación y sirve para adecuar el aporte de agua. Las pérdidas renales y extrarrenales de sodio deben reponerse con solución salina o bicarbonato sódico. El tratamiento de la hiperpotasemia consiste en la administración intravenosa de gluconato cálcico (10-20 mL de solución al 10%) en goteo rápido o de solución de bicarbonato sódico (50-100 mEq) también en perfusión intravenosa o de solución glucosada al 30-40% con insulina o sin ella, en perfusión lenta gota a gota. El tratamiento se complementa con la administración de resinas de intercambio iónico (poliestireno sódico o cálcico) que captan iones potasio y liberan iones sodio o calcio. Pueden administrarse por vía oral (25-50 g) junto con un purgante osmótico (sorbitol) o bien como enema de retención, con la frecuencia necesaria para reducir la cifra de potasio sérico por debajo de 6,0 mEq/L. La acidosis metabólica que suele acompañar a la IRA debe corregirse parcialmente procurando mantener un bicarbonato sérico algo superior a 15 mEq/L. Para ello se administra bicarbonato sódico por vía oral o parenteral, cuando haya que reponer pérdidas de sal. El carbonato cálcico oral (6 g/día) cumple una triple misión: actúa como amortiguador precursor del bicarbonato, reduce la absorción intestinal de fosfato e impide su elevación en sangre y aporta calcio para compensar la hipocalcemia. También se utiliza por vía oral el hidróxido aluminico como quelante intestinal de fósforo y tapizante protector de la mucosa gastrointestinal.

El aporte de 100 g/día de glucosa puede reducir a la mitad el catabolismo endógeno en un paciente con IRA. Sucesivos incrementos en el aporte de glucosa no producen mayores efectos sobre el catabolismo. Se ha comprobado que la administración de soluciones de aminoácidos junto a la glucosa reduce el catabolismo y acelera los procesos de regeneración celular, por lo que su utilización es frecuente. También en ocasiones se asocian soluciones de grasas de origen vegetal finamente emulsionadas para poder elevar el contenido calórico de la alimentación parenteral.

Cuando la diuresis aumenta y aparece poliuria pueden producirse importantes reducciones de sodio, potasio, magnesio y fosfato, entre otros, inducidas por la diuresis osmótica de los solutos retenidos en la uremia, que obligan a realizar una reposición correcta a diario. Cuando las cifras de urea y creatinina alcanzan niveles próximos a la normalidad, la diuresis también se normaliza, excepto que la reposición de volumen sea excesiva y se perpetúe artificialmente, en cuyo caso bastará reducir el aporte de líquidos para comprobar que el volumen urinario se reduce. La aplicación temprana de la diálisis permite disminuir las cifras de urea y creatinina y efectuar una adecuada corrección de la acidosis, la hiperpotasemia y la retención de agua y sal. La dieta y el aporte de líquidos pueden ser menos estrictos, con lo cual se logra una mejor nutrición del paciente y, posiblemente, una menor incidencia de complicaciones. Se utilizan de forma indistinta la diálisis peritoneal y la hemodiálisis. Recientemente se ha introducido el uso de la hemofiltración y la hemodiafiltración continuas.

Bibliografía especial

- ANDERSON RJ, SCHRIER RW. Acute tubular necrosis. En: SCHRIER RW, GOTTSCHALK CW (eds). *Diseases of the kidney*. Boston, Little Brown 1993; 1:287-1.318.
- BRENNER BM, LAZARUS JM. Acute renal failure. Nueva York, Churchill Livingstone, 1988.
- BREZIS M, ROSEN S, EPSTEIN FH. Acute renal failure. En: BRENNER BM, RECTOR FC (eds). *The kidney*, 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders 1991; 993-1.061.
- BURKE TJ, KRIBBEN A, WETZELS JFM, YU L, WIEDER ED, SCHRIER RW. Role of calcium and related mechanisms in ischemic tubular epithelial injury. *Nefrología* 1992 (supl 4); 12: 55-61.
- FEINSTEIN EL. Parenteral nutrition in acute renal failure. *Am J Nephrol* 1985; 5: 145-149.
- HOU SH, BUSHINSKY DA, WISH JB, COHEN JJ, HARRINGTON JT. Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243-248.
- KJELLSTRAND C, MADRENAS J, SOLEZ K. Pronóstico y tratamiento de la insuficiencia renal aguda. *Nefrología* 1992 (supl 4); 12: 249-266.
- LIANO F, GARCÍA-MARTÍN F, GALLEGO A, ORTE L, TERUEL JL, MARCEN R et al. Easy and early prognosis in acute tubular necrosis: A forward analysis of 228 cases. *Nephron* 1989; 51: 307-313.
- OKEN DE. Hemodynamic basis for human acute renal failure (vasomotor nephropathy). *Am J Med* 1984; 76: 702-710.
- SÁNCHEZ SICILIA L. Fracaso renal agudo: Aspectos clínicos. En: MARTÍNEZ MALDONADO M, RODICIO JL, HERRERA ACOSTA J (eds). *Tratado de nefrología*, 2.ª ed. Madrid, Ediciones Norma, 1993; 547-588.
- SHUSTERMAN N, STROM BL, MURRAY TG, MORRISON G, WEST SL, MAISLIN G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiological study. *Am J Med* 1987; 83: 65-71.

Insuficiencia renal crónica

M. García García

Aspectos generales

Concepto. La insuficiencia renal crónica (IRC) es el deterioro persistente (más de 3 meses) de la tasa de filtrado glomerular (FG). Se trata de un concepto funcional que en la práctica se traduce por una disminución crónica de la tasa de aclaramiento de creatinina, con la consiguiente elevación de la creatinina plasmática. La progresión de la insuficiencia renal conduce al síndrome urémico y, por último, a la muerte si no se suple la función renal.

Etiología. Las causas que provocan IRC son numerosas. En la **tabla 6.11** se indican las causas principales en los pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo renal en España, según datos tomados del Registro de Pacientes en Diálisis y Trasplante Renal en España. Hay que destacar el porcentaje apreciable de pacientes que llegan a la fase de IRC terminal sin diagnóstico etiológico, lo que indica que su control se ha producido en la fase terminal de su nefropatía. La causa principal de la insuficiencia renal es la glomerulonefritis, seguida de la pielonefritis y, en tercer lugar, de las enfermedades

TABLA 6.11. Enfermedad renal primaria en pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento sustitutivo renal en España

	Pacientes tratados en 1976-1986 (%)	Pacientes tratados en 1986-1987 (%)	Pacientes < 15 años tratados en 1986-1987 (%)
IRC de etiología incierta	18,5	19,8	9,3
Glomerulonefritis	23,4	19,4	18,6
Pielonefritis	18,1	17,0	33,7
Nefropatía por fármacos	0,5	0,6	0
Enfermedades quísticas	10,8	10,4	7,0
Nefropatías hereditarias	3,0	1,8	15,1
Nefropatía de origen vascular	10,2	11,2	5,8
Diabetes	6,9	11,9	2,3
Enfermedades sistémicas	3,9	4,5	8,1
Otras	4,7	3,4	0,1
Número total de pacientes	16.476	3.716	86

quísticas, representadas en su mayoría en los adultos por la poliquistosis renal. Existe un crecimiento progresivo del porcentaje de pacientes afectos de nefropatía secundaria a otras enfermedades sistémicas incluidos en el tratamiento sustitutivo renal. Asimismo, las nefropatías quísticas y las hereditarias, junto con la pielonefritis, trastornos potencialmente prevenibles, representan más de la mitad de las causas de IRC terminal incluidas en el registro pediátrico.

Fisiopatología. Diariamente son ultrafiltrados por los glomérulos unos 180 L de líquido (FG de 125 mL/min) siendo reabsorbidos más del 99% en distintas porciones de la nefrona hasta configurar el volumen urinario, cuyo contenido en agua y solutos depende de la ingesta diaria de líquidos y de alimentos. Estas funciones vitales tienden a conservarse cuando se reduce el FG, aunque la progresión de la IRC produce deterioro en la capacidad de manejar líquidos, electrolitos e iones, retención de solutos urémicos y alteración de la función renal endocrina.

Regulación del volumen y composición del medio extracelular en la IRC. La disminución del número de nefronas normalmente funcionantes (alrededor de 2.000.000) determina que las nefronas residuales aumenten de modo individual la excreción de agua y solutos con el fin de compensar el déficit estructural. Al suprimir el 75-90% de la masa renal inicial, la reducción del número de nefronas funcionantes provoca un incremento del FG en las nefronas que quedan de hasta 2,5 veces el valor normal. La pérdida de masa renal funcional produce una hipertrofia renal compensadora que se caracteriza por un incremento del tamaño glomerular, provocado por la hipertrofia de las células endoteliales y mesangiales, y también por un aumento del tamaño tubular, correspondiendo el mayor crecimiento a los segmentos proximales y el menor a los túbulos colectores. El aumento del túbulo proximal se asocia a un incremento proporcional de la reabsorción proximal del FG para preservar el balance glomerular. Asimismo, hay adaptaciones estructurales específicas a distintos niveles de la nefrona para facilitar el incremento de excreción de solutos específicos como fosfatos, potasio e iones. Actualmente se acepta que a pesar de la distorsión de la arquitectura renal provocada por las nefropatías difusas, la función glomerular y tubular permanecen fuertemente integradas como lo están en el órgano sano. Con una reducción del 90% del FG cada nefrona que queda deberá trabajar como si un individuo normal ingiriera 10 veces más agua y solutos. El proceso de adaptación de la nefrona tiene un límite. El paciente con insuficiencia renal es notablemente susceptible a la sobrecarga de volumen, la hiperpotasemia y la acidosis.

La capacidad de dilución máxima de la orina está deteriorada en la insuficiencia renal avanzada, estando el paciente

fácilmente predispuesto a la intoxicación acuosa. Este deterioro del mecanismo de dilución se atribuye a la reducción del FG, con el consiguiente aumento de la cantidad de solutos que tiene que excretar. La capacidad de concentración urinaria está también disminuida en la IRC avanzada y se manifiesta por poliuria y nicturia. Se atribuye al aumento del FG por nefrona que resulta de la disminución del número de nefronas funcionantes. El deterioro de la capacidad de concentración entraña un riesgo constante de deshidratación. Normalmente, los osmorreceptores del SNC estimulan la sed en respuesta a pequeños cambios hipertónicos en el líquido extracelular, provocando polidipsia y evitando la deshidratación.

El volumen extracelular tiende a mantenerse en los pacientes con IRC debido a que se produce un incremento en la excreción fraccional de sodio proporcional a la disminución del FG. La capacidad para conservar el sodio está sin embargo disminuida en la insuficiencia renal. Así, cuando se reduce la ingesta de sodio, la mayoría de los pacientes con IRC son incapaces de disminuir la excreción de sodio por debajo de 20-30 mEq/día. Este defecto también se ha atribuido a la alta cantidad de solutos que recibe y debe excretar la nefrona. Asimismo, ante un excesivo aporte de sodio los riñones son incapaces de excretarlo totalmente, provocándose una acumulación de dicho ion, con la consiguiente expansión del líquido extracelular, lo que contribuye a desarrollar hipertensión arterial. El manejo del potasio suele conservarse hasta un estadio avanzado de la IRC debido a que su excreción fraccional se incrementa en proporción inversa a la caída del FG y en proporción directa a la cantidad de potasio filtrada. Los túbulos proximal y distal son capaces de realizar una secreción neta de potasio. Además, los intestinos incrementan su capacidad para secretar potasio en respuesta al incremento de concentración intracelular de este ion.

Los riñones mantienen la homeostasia ácido-básica mediante la reabsorción de prácticamente todo el bicarbonato filtrado y mediante la excreción de iones hidrogenio, fundamentalmente en forma de ácido titulable y amonio. La disminución del bicarbonato sérico sólo ocurre cuando el FG se reduce a alrededor del 25% del normal. La acidosis metabólica de la insuficiencia renal refleja, de hecho, un deterioro de cada uno de los procesos requeridos para la excreción normal de ácidos, incluyendo la síntesis renal de amonio, la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal y la acidificación de la nefrona distal.

La excreción fraccional del calcio permanece estable hasta que el FG se reduce al 30%, a partir de cuyo momento hay un aumento de la reabsorción tubular proximal. La hormona paratiroidea contribuye a evitar la pérdida de calcio provocando un aumento de su reabsorción en el túbulo distal. La disminución del número de nefronas funcionantes conduce a una retención de fosfatos extracelulares que induce a hipocalcemia. La hiperfosfatemia inhibe la acción de la enzima α -hidroxilasa-25-(OH)-D₃, lo que provoca una baja producción del metabolito activo de la vitamina D, 1,25-(OH)₂-D₃, una de cuyas principales acciones es el aumento de la absorción de calcio intestinal. La hipocalcemia es un potente estímulo para aumentar la secreción de hormona paratiroidea, que tiende a incrementar la excreción fraccional de fosfatos. El hiperparatiroidismo secundario es capaz de mantener los niveles de calcio y fosfatos sólo hasta una reducción del 75% del FG.

En la IRC, la nefrona residual aislada es capaz de aumentar hasta 5 veces la excreción fraccional de los uratos. Otro factor que contribuye al mantenimiento de la homeostasia de los uratos en la IRC es el incremento de su degradación intestinal.

Retención de solutos urémicos. La asociación de insuficiencia renal con la retención de solutos se conoce desde hace más de 150 años. No obstante, pocas de estas sustancias retenidas pueden ser consideradas como toxinas urémicas. Al parecer, la retención de sustancias urémicas provoca los síntomas y las manifestaciones clínicas a partir de alteraciones

del transporte de membrana. Las sustancias comúnmente involucradas son la urea, las poliaminas, las guanidinas, la hormona paratiroidea, la β_2 -microglobulina, las moléculas medias y otras sustancias orgánicas.

La *urea* es el producto principal resultante del metabolismo proteico. Aunque es un marcador clínico de la función renal, la urea probablemente no es una toxina, dado que su relación con las manifestaciones urémicas es sólo marginal, pudiendo ser tóxica sólo en niveles extremadamente altos que son excepcionales en las afecciones humanas.

Las *poliaminas* implicadas como toxinas urémicas son cationes alifáticos, como espermina, espermidina y putrescina. No hay una relación causal convincente entre sus niveles y los sistemas urémicos.

Las *guanidinas* son sustancias procedentes del metabolismo nitrogenado que se excretan por el riñón. Aunque existe una inequívoca toxicidad en experimentación animal y sus niveles sanguíneos se reducen mediante diálisis, no hay correlaciones convincentes entre niveles de guanidinas y manifestaciones urémicas.

La *hormona paratiroidea* con frecuencia alcanza niveles elevados en el síndrome urémico por el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y se ha implicado como una toxina urémica mayor en gran cantidad de estudios. Ejercería su efecto tóxico aumentando la concentración intracelular de calcio, alterando la permeabilidad de la membrana celular, aumentando la estimulación del AMP cíclico, provocando calcificaciones en tejidos blandos y aumentando el catabolismo proteico.

La β_2 -*microglobulina*, cuyo metabolismo se produce en los túbulos renales, presenta niveles sanguíneos elevados en la IRC y se acumula especialmente en los pacientes en diálisis provocando la amiloidosis de diálisis. Las denominadas moléculas medias son sustancias de un peso molecular entre 300 y 3.500 daltons que se detectan en la sangre de los pacientes con insuficiencia renal avanzada y en la orina de los individuos normales. Se han observado innumerables efectos tóxicos *in vitro*, pero, al no encontrarse una clara correlación *in vivo* entre los niveles sanguíneos y las alteraciones urémicas, se ha cuestionado su papel como toxinas urémicas.

Además, existen otras muchas sustancias que se encuentran en concentraciones altas en la sangre de los pacientes con insuficiencia renal, algunas de las cuales son tóxicas a muy altas concentraciones, pero en otras no se conoce toxicidad. La acumulación de estas sustancias se debe a múltiples factores: incremento de producción, disminución de su excreción renal, reducción de su degradación renal y alteración de su metabolismo. Algunas de estas sustancias son: creatinina, ácido úrico, nucleótidos, derivados de la piridina, algunos aminoácidos, aminos alifáticos, aminos aromáticos, indoles, fenoles, mioinositol, manitol, sorbitol, ácido oxálico, ácidos orgánicos, lisozima y ribonucleasa.

Alteración de la función endocrina renal. Los riñones, órganos también con función endocrina, son los responsables principales de la síntesis de eritropoyetina y de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, denominado calcitriol, metabolito activo de la vitamina D. La *eritropoyetina* se sintetiza en las células intersticiales renales, y su déficit es el principal responsable de la anemia en la insuficiencia renal. El *calcitriol* es sintetizado por las células del túbulo proximal, y su déficit provoca hipocalcemia y alteración de la regulación de la secreción de hormona paratiroidea, induciendo el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario.

Sintomatología clínica. La aparición y la magnitud de las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal varían mucho de un paciente a otro, según la cantidad de masa renal funcionante y la velocidad con que se pierde la función renal. Así, en función del FG que persista, aparecerán distintas alteraciones clínicas.

En estadios tempranos de la insuficiencia renal con FG reducidos al 35-50%, la función renal global es suficiente para

mantener al paciente asintomático debido a la adaptación de las nefronas que quedan. En este estadio de disminución de la función renal, por lo general, se mantienen bien la función excretora basal, la de biosíntesis y otras funciones reguladoras del riñón.

Al progresar la insuficiencia renal, con reducción del FG al 20-35% de los valores normales, se produce un aumento de la urea en sangre y casi siempre aparecen sus manifestaciones iniciales, siendo los trastornos más frecuentes la hipertensión arterial y la anemia; otras alteraciones incluyen intolerancia a los hidratos de carbono, hiperuricemia, hipertrigliceridemia y disminución de la capacidad de concentración urinaria, que conduce a poliuria y nicturia. Aunque en esta fase los pacientes se hallan relativamente asintomáticos, cualquier proceso, como infección, obstrucción urinaria, deshidratación o administración de fármacos nefrotóxicos, puede deteriorar aún más la función renal y aparecer sintomatología de insuficiencia renal avanzada. A veces, al corregir el proceso causal del deterioro se consigue recuperar la función renal y mejorar la sintomatología clínica.

Al proseguir la pérdida de nefronas, con un FG por debajo del 20-25% de los valores normales, el paciente presenta insuficiencia renal franca: aumento del grado de anemia y de hipertensión arterial y aparecen acidosis metabólica, sobrecarga de volumen y trastornos en los aparatos digestivo y circulatorio y en el sistema nervioso. En este estadio se conserva la capacidad para excretar potasio.

El estadio final de este proceso progresivo constituye el síndrome urémico, en el que se presentan muchas de las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal terminal (véase más adelante).

Progresión natural. Además de la enfermedad renal primaria, otros factores que influyen en la progresión de la IRC son la hipertensión arterial no controlada, las infecciones urinarias, la obstrucción de la vía urinaria, la ingestión importante de analgésicos, los agentes nefrotóxicos, los depósitos intrarenales de sales de calcio y uratos y la hiperfosfatemia por un mecanismo no dependiente por entero de la calcificación intrarrenal.

En general, la insuficiencia renal progresa, sin embargo, a pesar de hallarse bajo control los factores antes citados y, en la actualidad, se tiende a aceptar que a partir de cierta extensión de la lesión, la insuficiencia renal progresa debido a la respuesta hemodinámica glomerular de las nefronas todavía funcionantes. En estudios de experimentación animal se ha comprobado que la reducción del número de nefronas funcionantes provoca una disminución de las resistencias vasculares en las arteriolas aferentes y eferentes glomerulares, lo que determina un aumento del flujo plasmático glomerular en las nefronas aún funcionantes. Además, la disminución de las resistencias vasculares es mayor en la arteriola aferente que en la eferente, lo que causa un aumento de la presión hidráulica transcápilar que, junto al aumento de flujo plasmático glomerular, provoca un incremento del FG en dichas nefronas. Estas adaptaciones hemodinámicas inducen cambios funcionales y estructurales en el endotelio, el epitelio y las células mesangiales que provocarían microtrombosis, formación de microaneurismas, expansión del mesangio y depósitos hialinos subendoteliales. Así, tras la resección del 85% de la masa renal se observan en fases precoces lesiones de esclerosis segmentaria y focal glomerular y, luego, esclerosis globales. Cuanto mayor es la resección renal, más deprisa se desarrolla este proceso de esclerosis glomerular. En experimentación animal se ha demostrado que la restricción proteica previene la hipertensión capilar glomerular y la hiperperusión, limita la hiperfiltración glomerular y retarda el desarrollo de proteinuria, esclerosis glomerular y progresión de la insuficiencia renal. Los estudios practicados en seres humanos, menos directos, tienden a confirmar estos datos. El aumento de la presión y del flujo capilares también puede lesionar el glomérulo al provocar un incremento del movimiento de macromoléculas a través de la pared glomerular y

en el mesangio. Un aumento de la circulación de macromoléculas a través de la pared glomerular y en el mesangio puede promover un incremento del área de la matriz mesangial y de la celularidad, conduciendo finalmente a la esclerosis glomerular.

Otros factores que generan aumentos sostenidos de los flujos y las presiones glomerulares son, además de la reducción del número de nefronas funcionantes, la dieta hiperproteica, la diabetes mellitus, la anemia intensa, el embarazo y la hipertensión arterial.

Actualmente se está considerando la secreción de citocinas por parte de las células renales como agentes locales que inducirían la proliferación de las células glomerulares y de los fibroblastos intersticiales, promoviendo la producción de matriz extracelular que produciría fibrosis renal y progresión de la insuficiencia renal.

Conducta general conservadora. La *primera medida* terapéutica debe ser neutralizar, si es posible, la enfermedad renal primaria. En muchas ocasiones este objetivo no es todavía posible o la insuficiencia renal se descubre en fase avanzada.

En *segundo lugar* reviste primordial importancia evitar los factores asociados a la insuficiencia renal que provocan y potencian las lesiones renales. Esos factores son la hipertensión arterial no controlada, la obstrucción de la vía urinaria, la infección urinaria, la administración de fármacos nefrotóxicos, los depósitos de uratos y calcio intrarrenales y la hiperfosfatemia.

En *tercer lugar* se puede influir sobre los factores que provocan esclerosis glomerular. El reconocimiento del efecto de la dieta hiperproteica y de la hiperglucemia persistente sobre la hiperfiltración glomerular permite seguir una conducta racional en la preservación de la función renal residual. La restricción de la ingesta proteica es un medio útil para retardar la progresión y mejorar la sintomatología de la IRC. Un buen momento para iniciar la restricción proteica es cuando la creatinina plasmática alcanza los 2 mg/dL (177 μ mol/L). Un modelo de restricción proteica empleado con buenos resultados consiste en la ingestión de 0,6 g/kg/día de proteínas con un aporte calórico de 35 cal/kg/día bajo supervisión dietética.

Insuficiencia renal crónica avanzada o terminal: síndrome urémico

El síndrome urémico es el estadio final de evolución de la insuficiencia renal y se manifiesta por una afectación pluri-sistémica debido a retención de sustancias (toxinas urémicas), alteraciones hormonales, cambios metabólicos y trastornos hidroelectrolíticos. Antes de la introducción de la diálisis y el trasplante, el síndrome urémico era una entidad premonitória de muerte a corto plazo.

Trastornos hidroelectrolíticos

La reducción progresiva del FG causa un deterioro de la capacidad de concentración máxima urinaria, que puede conducir a la situación en que el riñón sólo sea capaz de excretar orina con una osmolaridad similar a la del plasma o ligeramente más alta, recurriendo a la *poliuria* para excretar solutos. Por el contrario, la capacidad renal para excretar orina diluida se conserva mejor y sólo se pierde cuando la insuficiencia renal es muy avanzada. En presencia de los mecanismos normales de la sed, el balance de agua puede mantenerse sin dificultad siempre que no existan grandes fluctuaciones en la ingesta de agua.

En ausencia de síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca o ingestas altas o muy bajas de sodio, el balance entre el aporte y la excreción de sodio puede mantenerse durante el curso de la insuficiencia renal hasta que el FG desciende por debajo del 5%. La ingestión de una dieta rica en sal lleva a una acumulación de la carga de sodio, con la consiguiente expansión del líquido extracelular y formación de edemas,

siendo además el factor más importante que conduce al desarrollo de *hipertensión arterial* en la insuficiencia renal. La dieta sin sal y el empleo de diuréticos proximales como la furosemida a dosis de 40-1.000 mg/día, permiten en general controlar la expansión del líquido extracelular.

La mayoría de los pacientes con IRC son capaces de mantener la *homeostasia del potasio* y presentan una potasemia normal hasta un estadio muy avanzado de su enfermedad. En la IRC avanzada la concentración plasmática de potasio tiende a ser más alta de lo normal, aunque el potasio corporal está a menudo reducido. La *hiperpotasemia* se puede acentuar por traumatismo, intervención quirúrgica, anestesia, transfusión sanguínea, incremento de la acidosis, cambios súbitos en la ingesta o tratamiento con hipotensores inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Para reducir la hiperpotasemia se pueden emplear resinas de intercambio iónico de tipo cálcico, en dosis orales de 15 g, 3-4 veces/día, o enemas de 100 g. Si la hiperpotasemia es intensa (superior a 7,5 mEq/L) se debe practicar diálisis urgente.

La *acidosis metabólica* acusada no es común en la insuficiencia renal hasta una fase muy avanzada. La concentración de bicarbonato sérico no suele descender por debajo de 12-15 mEq/L y el pH sanguíneo en general no debe ser inferior a 7,25. Si se comprueba que se halla por debajo de este valor se debe buscar un factor sobreañadido. En la insuficiencia renal, al deteriorarse la capacidad de excreción de hidrogeniones puede producirse una intensa acidosis metabólica si se asocia a un aumento de la producción de ácidos, como puede ocurrir durante un estado hipercatabólico (infecciones, traumatismos), tras una ingestión atípica de ácidos o de precursores ácidos o por la presencia de un trastorno asociado que provoque acidosis láctica o cetoacidosis. La acidosis metabólica crónica se puede mejorar o corregir mediante la administración de sellos de bicarbonato sódico, a dosis de 1-4 g/día, que presentan el efecto indeseable de que pueden contribuir a provocar hipertensión arterial y edemas.

Trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas

Más de la mitad de los pacientes con IRC presentan una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, manifestada por una *disminución de la tolerancia a la sobrecarga de glucosa*, que se caracteriza por glucemia basal normal, hiperinsulinemia, hiperglucagonemia y respuesta tisular alterada a estas dos hormonas. Estos pacientes desarrollan hipoglucemia e hiperglucemia más fácilmente que los individuos normales. La insulina basal está elevada en la insuficiencia renal, y el fragmento C péptido y la proinsulina se hallan aún más incrementados, dado que ambos se excretan principalmente por el riñón. En la insuficiencia renal se ha demostrado una resistencia periférica a la insulina, que se pone de manifiesto por la presencia de una glucemia basal normal, a pesar de hiperinsulinemia, y por una respuesta hipoglucémica disminuida frente a la administración de insulina. Las concentraciones de glucagón en plasma están aumentadas en pacientes con insuficiencia renal debido a un deterioro en su degradación.

El *trastorno del metabolismo de las proteínas* desempeña un papel central en el síndrome urémico. Los pacientes urémicos tienden a tener un balance nitrogenado negativo y a perder masa muscular. Hay múltiples defectos del metabolismo de las proteínas, que incluyen concentraciones anormales de aminoácidos en plasma (aumento de hidroxiprolina, citrulina y 1-3 metilhistidina, disminución de las proporciones de tirosina/fenilalanina y valina/glicina) e intracelulares (disminución de histidina y tirosina). Asimismo, hay una disminución de la cantidad corporal total de albúmina y de otras proteínas. Estos cambios pueden mejorarse mediante el control de los aminoácidos contenidos en la dieta.

La *hipertrigliceridemia* es la alteración lipídica más común, y se presenta en el 70% de los pacientes con IRC en fase terminal. Las alteraciones en la composición de las fracciones

de las lipoproteínas más frecuentes son las elevaciones de los triglicéridos-VLDL y del colesterol unido a las VLDL y la disminución del colesterol de las HDL. Muchos estudios indican que el defecto primario es una disminución en el catabolismo de las lipoproteínas. La hipertrigliceridemia puede mejorarse con una restricción moderada de la ingesta de hidratos de carbono y la práctica de ejercicio físico, que además aumenta el HDL-colesterol.

Trastornos cardiovasculares

Las afecciones cardiovasculares son responsables del 50-60% de las muertes de los pacientes con insuficiencia renal terminal en tratamiento sustitutivo renal. El espectro de las alteraciones cardiovasculares incluye hipertensión arterial, pericarditis urémica, cardiopatía isquémica y miocardiopatía.

La *hipertensión arterial* se presenta en más del 80% de los pacientes con síndrome urémico. Junto con el tabaco son los dos factores más importantes que predisponen a arteriosclerosis acelerada en pacientes con insuficiencia renal. Asimismo, la hipertensión arterial puede causar la aceleración de la insuficiencia renal y, a la inversa, un control adecuado de aquella retrasar su progresión a un estado terminal. La expansión del volumen extracelular secundaria a la retención de sodio y agua es el factor más importante en la patogenia de la hipertensión arterial en la insuficiencia renal. La insuficiencia cardíaca congestiva se produce como consecuencia de la hipertensión arterial acusada y de la retención de líquido, y en ocasiones constituye la forma de presentación clínica de un síndrome urémico.

La *pericarditis urémica* era una causa común de muerte (48%) en la fase final de la insuficiencia renal antes del advenimiento de la diálisis periódica. Con la introducción de la terapia dialítica disminuyó la incidencia de pericarditis, que oscila entre el 3 y el 19% en los pacientes con síndrome urémico terminal. El proceso se caracteriza por la reacción inflamatoria generalizada que afecta las hojas visceral y parietal del pericardio. El líquido pericárdico suele consistir en un exudado seroso, pero a veces es serohemático. La patogenia de la pericarditis urémica no se ha dilucidado, si bien se presenta asociada al cuadro urémico terminal. Se puede presentar en dos contextos distintos: pericarditis en el síndrome urémico antes de iniciar la diálisis y pericarditis en el paciente sometido a un programa de diálisis periódica. La primera medida terapéutica en ambas situaciones es la diálisis intensiva, que puede ser peritoneal o mediante hemodiálisis diaria con descoagulación mínima. La pericardiectomía está indicada cuando persista el derrame pericárdico pese a la diálisis diaria, cuando haya riesgo de taponamiento cardíaco o se presente pericarditis constrictiva.

La *cardiopatía isquémica* es una afección común en el síndrome urémico desde que se aplica tratamiento sustitutivo renal, sin utilizar la edad como criterio discriminativo. La asociación de factores de riesgo, como la hipertensión arterial, el tabaco, la dislipemia y la diabetes mellitus, incrementa el riesgo de arteriosclerosis en estos pacientes.

La *miocardiopatía urémica* en la IRC terminal es poco evidente para sustentarse. Las anomalías metabólicas y los trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-básico pueden provocar alteraciones eléctricas y contráctiles cardíacas. Asimismo, la anemia, comúnmente presente en el síndrome urémico, puede reducir el consumo de oxígeno por el miocardio y también aumentar el gasto cardíaco. Las fístulas arteriovenosas internas en los pacientes en hemodiálisis contribuyen a aumentar el gasto cardíaco y, si coexiste un flujo alto, pueden facilitar la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva. Las calcificaciones en tejidos blandos pueden localizarse en las válvulas aórtica o mitral y en el propio miocardio y producir anomalías de la conducción con arritmias y/o bloqueos cardíacos. Por último, la hipertensión arterial no controlada conduce a hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo y a insuficiencia cardíaca.

Trastornos gastrointestinales

La *anorexia* es el síntoma más común de la insuficiencia renal, a la que se unen, en estadios avanzados, náuseas y vómitos, que plantean la necesidad de un tratamiento sustitutivo renal para evitar la progresiva desnutrición del paciente.

En el síndrome urémico puede presentarse estomatitis, gingivitis y parotiditis. El paciente suele tener sabor metálico y *fetor urémico* en el aliento, debido a la liberación de amoníaco producido a partir de la urea por bacterias de la boca que contienen ureasa. En el esófago puede haber lesiones focales hemorrágicas. Se ha referido sintomatología sugestiva de úlcera péptica en el 40-60% de los pacientes con síndrome urémico, aunque no se ha encontrado una mayor incidencia histológica de úlcera gástrica o duodenal que en la población normal. La *hemorragia gastrointestinal* es también frecuente como resultado de erosiones superficiales en la mucosa gastrointestinal; las alteraciones de la hemostasia en el paciente urémico, ya sea por defecto plaquetario o bien por el uso de heparina en la hemodiálisis, contribuyen a la hemorragia. En los pacientes trasplantados es menor la incidencia de úlcera péptica. También se ha detectado mediante endoscopia la presencia de telangiectasias gástricas como causa de hemorragia digestiva alta en pacientes urémicos. Asimismo, se ha descrito una mayor incidencia de angiodisplasia de colon en los pacientes en hemodiálisis, responsable de hemorragias digestivas bajas.

Trastornos hematológicos

La anemia suele aparecer cuando la insuficiencia renal comienza a cursar con una cifra de creatinina plasmática superior a 3,5 mg/dL, y se intensifica a medida que progresa la insuficiencia renal. La anemia de la IRC es una alteración multifactorial. El principal factor responsable es un *defecto de producción de eritropoyetina*. Otros factores secundarios que participan en el mecanismo de la anemia son la *disminución de la vida media eritrocitaria*, debido a hemólisis provocada por efecto tóxico del síndrome urémico sobre la membrana del hematíe, y la *disminución de la eritropoyesis* a causa de la presencia de sustancias tóxicas urémicas. La anemia puede agravarse por las infecciones, la desnutrición y la nefrectomía. Otros factores que también pueden agravarla son la exacerbación de la hemólisis, la ferropenia y el déficit de ácido fólico. La conducta ante la anemia comprende medidas preventivas y medidas específicas de tratamiento.

Las *medidas preventivas* incluyen: a) administración de suplementos de hierro a los pacientes en hemodiálisis, con control de la ferritina plasmática, a dosis de 0,9-2,5 g/año para compensar las pequeñas y reiteradas pérdidas sanguíneas en los filtros de hemodiálisis; b) administración de ácido fólico, a dosis de 10-20 mg/día, si la nutrición no es buena; c) evitar las nefrectomías que no sean estrictamente imprescindibles; d) tratar en forma temprana las infecciones, y e) evitar la exposición a fármacos con alto poder oxidante.

Las *medidas específicas* de tratamiento incluyen: corrección de los déficit de hierro o ácido fólico, esplenectomía en caso de hiperesplenismo y, sobre todo, administración de eritropoyetina humana recombinante. Si la anemia es intensa hay que administrar al paciente eritropoyetina humana recombinante, en general a una dosis inicial de 50 U/kg de peso, por vía intravenosa, 3 veces por semana, o subcutánea, 1-2 veces por semana, que debe luego ajustarse para mantener una hemoglobina de 9-12 g/dL.

En la insuficiencia renal avanzada se deteriora la *función de los granulocitos* (alteración de la quimiotaxis y de la capacidad bactericida), lo que contribuye a una mayor incidencia de infecciones bacterianas. A veces se produce una mejoría al iniciarse un programa crónico de diálisis. La linopenia y las anomalías en la función linfocitaria también son frecuentes en el síndrome urémico, cursando con un deterioro de la inmunidad celular que mejora con la diálisis periódica y con el trasplante renal funcionante.

En los pacientes con síndrome urémico una complicación común es un tiempo de sangría prolongado. Este *trastorno de*

la hemostasia se ha atribuido a un defecto cualitativo de las plaquetas y se considera mediado, en parte, por algún factor tóxico plasmático que sería responsable de la mejoría de la función plaquetaria tras el inicio de la diálisis. La administración de crioprecipitados, así como de 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP), consigue acortar temporalmente el tiempo de sangría.

Osteodistrofia renal

En la insuficiencia renal avanzada se desarrolla una *osteodistrofia renal*, como consecuencia del hiperparatiroidismo secundario, de la disminución de la síntesis de algunos metabolitos activos de la vitamina D y de la acidosis metabólica crónica. Asimismo, en los pacientes que han ingerido durante largo tiempo hidróxido de aluminio oral como quelante de la ingesta de fosfatos, se puede desarrollar *osteomalacia* que responde mal a los metabolitos activos de la vitamina D. En estos pacientes se comprueba una elevada concentración de aluminio en el hueso, con una tinción positiva en el frente de mineralización en la mayoría de los casos. El tratamiento de este cuadro de osteomalacia, que puede ser invalidante, comprende la supresión del hidróxido de aluminio, la administración de desferoxamina (1-6 g/sem) para quelar el aluminio y el trasplante renal.

La *calcificación de los tejidos blandos* es un trastorno común en el síndrome urémico como consecuencia de la alteración del metabolismo fosfocálcico, por efecto yatrogénico provocado por la administración de metabolitos de la vitamina D o por un suplemento de calcio excesivo. Los factores que predisponen a la calcificación en los tejidos blandos incluyen un producto fosfocálcico plasmático elevado (superior a 75), el hiperparatiroidismo secundario, el nivel de magnesemia, la acidosis metabólica y la presencia de lesión tisular local. Las variedades de calcificaciones más importantes son las arteriales, las periarticulares y las viscerales (corazón, pulmón y riñones). También pueden potenciarse calcificaciones en los ojos que afecten la esclerótica o la conjuntiva, provocando en ocasiones una inflamación aguda. Las calcificaciones vasculares extensas se asocian a veces a lesiones isquémicas de la piel.

La *prevención* de la osteodistrofia renal comprende en primer lugar el control de los fosfatos séricos, cuya concentración debe mantenerse entre 4 y 5 mg/dL (1,2 y 1,6 mmol/L). Hay que restringir la ingesta de fosfatos en la dieta a cifras de 0,7-1 g/día. Si la hiperfosfatemia es superior a 5 mg/dL (1,6 mmol/L) se administrarán quelantes de fosfatos; en la actualidad suele emplearse el carbonato cálcico, a dosis de 3-20 g/día, que puede utilizarse también en combinación con el hidróxido de aluminio. Asimismo, la hipocalcemia se debe prevenir garantizando en cualquier caso un suplemento de 1 g/día de calcio cuando los niveles de fosfatos séricos están controlados.

La *vitamina D y sus metabolitos* se utilizan cuando, una vez controlado el fosfato plasmático, exista hipocalcemia (menos de 8,5 mg/dL) o en los casos de hiperparatiroidismo secundario. La administración del 1,25-(OH)₂-colecalciferol (Rocaltrol®) en dosis de 0,25-1,5 µg/día, reviste especial utilidad para tratar el hiperparatiroidismo secundario. La administración de vitamina D o de sus metabolitos activos puede provocar hipercalcemia y calcificaciones en tejidos blandos.

La *paratiroidectomía* se practica cuando existe evidencia de hiperparatiroidismo secundario y se presentan cualesquiera de los siguientes signos: hipercalcemia persistente superior a 12 mg/dL, calcificación progresiva en los tejidos blandos, intenso prurito que no responde a otro tratamiento, calcifilaxis (úlceras isquémicas y necrosis) e hipercalcemia persistente después del trasplante renal.

Trastornos neurológicos

Los trastornos neurológicos son frecuentes en el curso del síndrome urémico y pueden afectar el SNC o el SNP.

La *encefalopatía urémica* es un síndrome orgánico cerebral, agudo o subagudo, que puede presentarse cuando el

FG desciende por debajo del 10% del valor normal. Los trastornos de aparición temprana incluyen fatiga mental, apatía, incapacidad de concentración e irritabilidad. La progresión de la encefalopatía urémica conduce a mioclonías, asterixis, vértigo, ataxia, desorientación, confusión, alucinaciones visuales, delirio, estupor, convulsiones y coma preterminal. Estas alteraciones mejoran rápidamente con la diálisis.

La *neuropatía periférica urémica* es una polineuropatía sensitivomotora distal y simétrica que afecta sobre todo las extremidades inferiores, siendo indistinguible de las polineuropatías asociadas a otras enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus o el alcoholismo crónico. Una de las manifestaciones tempranas de la neuropatía periférica es el denominado síndrome de las piernas inquietas, que se presenta aproximadamente en el 40% de los pacientes con síndrome urémico y se caracteriza por una sensación pruriginosa y punzante en las extremidades inferiores, que empeora por la noche y se alivia con la deambulación o el movimiento de las piernas. El deterioro de la sensibilidad vibratoria es también un signo precoz de neuropatía urémica. Sin embargo, se cree que el mejor indicador de neuropatía es la tendencia a la disminución de la velocidad de conducción motora. La práctica de diálisis frecuentes y efectivas conduce a una mejoría de la neuropatía, que se considera el resultado de la acumulación de sustancias tóxicas dializables. El trasplante renal es más eficaz que la diálisis intensiva en el tratamiento de la neuropatía urémica.

El *síndrome del desequilibrio de diálisis* es un cuadro caracterizado por náuseas, vómitos, cefalea e incluso convulsiones, que se presenta en las últimas horas de hemodiálisis o posthemodiálisis. Este síndrome se comenta más ampliamente en Tratamiento sustitutivo de la función renal.

La *demenia de diálisis*, también denominada encefalopatía dialítica, es una enfermedad neurológica progresiva, a menudo mortal, descrita casi exclusivamente en pacientes en diálisis periódica. Los síntomas iniciales incluyen pequeños cambios de la personalidad, disminución de la memoria reciente y, sobre todo, trastornos del habla. Con la progresión de la enfermedad se presenta una conducta psicótica, con alucinaciones, mioclonías y ensimismamiento, que conducen a un deterioro intelectual con demencia global. En la fase inicial de la enfermedad el EEG muestra ráfagas multifocales de actividad lenta con ondas en punta entremezcladas en un trazado de apariencia bastante normal. El cerebro de estos pacientes presenta unos niveles de aluminio hasta 11 veces superiores a los valores normales, habiéndose implicado la toxicidad del aluminio como causa de este síndrome. En la mayoría de los casos, la evolución natural de la enfermedad es hacia la muerte en unos 6-9 meses.

Trastornos pulmonares

Las mayores complicaciones pulmonares que pueden presentarse en el síndrome urémico son el edema pulmonar y la pleuritis. El *edema pulmonar* se puede producir en pacientes con insuficiencia renal avanzada, sin hipertensión vascular pulmonar, y recibe el nombre de pulmón urémico o neumonitis urémica. Radiológicamente se caracteriza por la presencia de infiltrados en la región central perihiliar en forma de alas de mariposa. Su patogenia se atribuye a un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar en el síndrome urémico. Existe una importante reducción en la capacidad de difusión alveolocapilar. El tratamiento de elección es la hemodiálisis. La *pleuritis* es una complicación terminal del síndrome urémico y habitualmente existe junto con pulmón urémico y/o pericarditis urémica. Su principal manifestación es el dolor pleurítico y a menudo existe roce pleural. El tratamiento consiste en la diálisis.

Trastornos endocrinos

En el síndrome urémico se presentan algunos trastornos endocrinos. Hay un incremento de los niveles hormonales de insulina, glucagón, hormona paratiroidea, prolactina, calcitonina, hormona de crecimiento y gastrina, debido al dete-

rioro de su degradación. Asimismo, puede estar aumentada la secreción de aldosterona y de las hormonas paratiroidea, luteinizante, foliculostimulante y adrenocorticotropa. Por otra parte, se comprueba una reducción de los niveles hormonales de eritropoyetina, 1,25-(OH)₂-colecalciferol, esteroides gonadales y tiroxina. Los varones presentan con frecuencia *impotencia* relativa o absoluta, disminución de la libido y, en ocasiones, *ginecomastia* unilateral o bilateral. En las mujeres con insuficiencia renal avanzada es habitual la *amenorrea* u oligomenorrea, con disminución de la libido y de la fertilidad.

Trastornos dermatológicos

El *prurito* es un síntoma muy común asociado al síndrome urémico con diálisis o sin ella. No está relacionado con la duración del estado urémico y con frecuencia remite de manera espontánea. Su origen es multifactorial, y contribuyen la presencia de una piel seca debido a atrofia de las glándulas cutáneas, los trastornos del metabolismo fosfocálcico, el hiperparatiroidismo, la neuropatía periférica, así como otras causas comunes de prurito. La administración oral de antihistamínicos y el empleo de cremas hidratantes mejoran considerablemente el prurito. Los cambios en la pigmentación cutánea son comunes en la IRC. Así, el color pardo amarillento de la piel es muy frecuente y se debería a la retención de urocromos o metabolitos pigmentados.

Trastornos reumatológicos

En el síndrome urémico puede producirse en ocasiones miopatía, que raras veces cursa con intensa debilidad muscular y cuyo origen es multifactorial. También pueden presentarse artritis inducidas por depósitos de cristales de ácido úrico, pirofosfato cálcico, hidroxapatita cálcica y oxalato cálcico. Otros trastornos reumatológicos asociados son la bursitis, la artritis séptica y la rotura tendinosa. La *amiloidosis asociada a diálisis* se presenta en pacientes que llevan mucho tiempo en diálisis y se caracteriza por su localización preferentemente osteoarticular. El componente principal del depósito amiloide es la β_2 -microglobulina. Las manifestaciones clínicas pueden ser las siguientes: lesiones líticas óseas asintomáticas, síndrome del túnel carpiano, tendosinovitis, periartrosis escapulohumeral, artropatía destructiva, espondiloartritis destructiva y fracturas patológicas. La prevención de este cuadro se basa en el trasplante temprano o el uso de membranas de hemodiálisis biocompatibles y de alta permeabilidad.

Conducta dietética en el síndrome urémico

La conducta dietética en el paciente con IRC tiene cuatro grandes objetivos: *a)* mejorar la sintomatología urémica mediante la disminución de la producción de residuos proce-

dentes del metabolismo de las proteínas; *b)* enlentecer la progresión de la insuficiencia renal mediante la reducción de la ingesta proteica; *c)* normalizar el medio interno ajustando la ingesta de agua, electrolitos y minerales, y *d)* restaurar y mantener un buen estado nutricional.

En la actualidad se acepta la utilidad de la *restricción proteica y de fosfatos en la dieta* bajo supervisión dietética para mejorar la sintomatología urémica y enlentecer la progresión de la insuficiencia renal en los pacientes con creatinina plasmática superior a 2 mg/dL (177 μ mol/L). Un tipo de restricción proteica comúnmente utilizado consiste en la ingestión de 0,6 g/kg/día de proteínas, la mayoría de ellas de alto valor biológico. El aporte calórico debe ser siempre adecuado (35 cal/kg/día). La disminución de la ingestión proteica debe complementarse con la restricción de los fosfatos en la dieta a menos de 750 mg/día. El control de los niveles de fosfatos en sangre se considera un factor primordial en el enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia renal, que aumenta el efecto de la restricción proteica. El seguimiento regular de las dietas es difícil y se deben suplir posibles déficit de piridoxina, ácido fólico y hierro.

Cuando se aplica tratamiento sustitutivo de la función excretora mediante diálisis periódica, cambian algunos objetivos y es prioritario el mantenimiento de un buen estado nutricional y una ingestión adecuada de agua, minerales y electrolitos. Así, se recomiendan las siguientes cantidades en la ingesta: 1-1,2 g/kg/día de proteínas, 35 cal/kg/día, 1 mEq/kg/día de potasio, 60 mEq/día de sodio, 0,7-1 g/día de fosfatos, 1-2 g/día de calcio, 500-1.000 mL/día de líquidos según la diuresis residual, administración de hierro a dosis de 0,9-2,5 g/año (según valores de ferritina y en función de la intensidad de las pérdidas hemáticas) y suplementos de vitaminas hidrosolubles dializables (vitaminas C, B₁, B₆ y ácido fólico).

Bibliografía especial

- ESCHBACH JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-148.
- IHLE BM, BECKER GJ, WITWORTH JA, CHARLWOOD RA, KINCAID-SMITH PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989; 321: 1.773-1.777.
- PARFREY PS. Cardiac and cerebrovascular disease in chronic uremia. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 77-80.
- TER WEE PM, DONKER JM. Clinical strategies for arresting progression of renal disease. *Kidney Int* 1992; 42 (supl 38): 114-120.
- VALLÉS M, GARCÍA GARCÍA M. Enfermedad renal primaria de los pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo renal en España. Características y evolución (1976-1986). *Nefrología* 1989; 9: 371-378.
- WALSER M. Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int* 1990; 37: 1.195-1.210.

Tratamiento sustitutivo de la función renal

M. García García y J. M. Griño Boira

Aspectos generales

Tipos de tratamiento sustitutivo renal. El tratamiento sustitutivo renal permite la supervivencia y la vida activa de los pacientes que carecen de funcionalismo renal. Comprende: *a)* las *técnicas dialíticas* que sustituyen parcialmente la función renal y pueden ser de varios tipos (hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemofiltración) y *b)* el *trasplante renal*, que sustituye todas las funciones renales, incluidas las metabólicas y las endocrinas, y que puede provenir de donante vivo o de cadáver.

Indicación. La indicación del tratamiento sustitutivo renal en la insuficiencia renal crónica (IRC) se efectúa generalmente cuando el filtrado glomerular residual es inferior a 5 mL/min, lo que suele coincidir con una creatinina plasmática de 12-15 mg/dL junto con sintomatología urémica franca caracterizada por astenia acusada, anorexia, náuseas y vómitos frecuentes, que entrañan un riesgo de desnutrición. Es más importante el estado general del paciente que los niveles de urea y creatinina en sangre. Otros factores que condicionan el inicio más precoz de diálisis periódica son la pericarditis, la hipertensión arterial de difícil control, la insufi-

ciencia cardíaca congestiva, la polineuropatía y la diabetes mellitus.

Contraindicaciones. El tratamiento sustitutivo renal mediante diálisis se ha convertido en el tratamiento sintomático de la insuficiencia renal terminal. La diálisis no presenta contraindicaciones absolutas, aunque suelen considerarse como tales el deterioro mental irreversible y el cáncer avanzado.

Hemodiálisis

Principios físicos. La hemodiálisis es una técnica de depuración extracorpórea en la que se pone en contacto, a través de una membrana semipermeable, la sangre con un líquido de diálisis de características predeterminadas. Suple las funciones de excreción de solutos, eliminación de líquido retenido y regulación del equilibrio ácido-básico y electrolítico en la insuficiencia renal terminal. El filtro de la hemodiálisis contiene la membrana semipermeable que separa el compartimiento sanguíneo y el del líquido de diálisis. La extracción de solutos en la unidad de tiempo a través de una membrana semipermeable se define por el concepto de transferencia de masa. En ella intervienen dos mecanismos: difusión y ultrafiltración. La *difusión* o *transporte por conducción* es un movimiento pasivo de solutos a través de la membrana y depende de tres factores: diferencia de concentración del soluto en cuestión a ambos lados de la membrana, superficie de la membrana y naturaleza de la membrana. La *ultrafiltración* o *transporte por convección* consiste en el paso simultáneo de agua y solutos a través de la membrana bajo el efecto de un gradiente de presión hidrostática: su valor depende fundamentalmente del flujo de ultrafiltración y del coeficiente de permeabilidad de la membrana para los diferentes solutos. El flujo de ultrafiltración (Q_{ul}) depende, a su vez, de tres factores: permeabilidad hidráulica de la membrana (K_{ul}), que es una propiedad física de ésta, superficie de la membrana (S) y presión transmembrana eficaz ($\bar{P}_{tm} - P_{osm}$):

$$Q_{ul} = K_{ul} \times S \times (\bar{P}_{tm} - P_{osm})$$

donde \bar{P}_{tm} representa la presión hidrostática transmembrana media, que es igual a la suma de la presión media en el circuito sanguíneo más la presión media en el circuito del baño

de diálisis, y P_{osm} la presión osmótica existente en el circuito sanguíneo. La P_{osm} está ligada principalmente a la presión oncolítica de las proteínas y tiene un sentido contrario al de la \bar{P}_{tm} , siendo su valor medio de 25-30 mmHg. La ultrafiltración ejerce dos efectos distintos: por una parte, elimina agua, cuya cantidad se ajusta en función de la hiperhidratación del paciente urémico, y, por otra, elimina solutos en el ultrafiltrado en función de su coeficiente de permeabilidad. La difusión sólo permite el paso de solutos, siendo más importante que la ultrafiltración en el transporte de moléculas pequeñas. Por el contrario, para el transporte de solutos de peso molecular medio es más importante el mecanismo de convección que el de difusión.

Técnica de hemodiálisis. En la [figura 6.21](#) se muestra un esquema de la técnica de hemodiálisis. A partir de un acceso vascular se toma la sangre del paciente, a un flujo de 200-300 mL/min mediante una bomba rotatoria, y se la hace circular por un filtro de hemodiálisis que contiene una membrana semipermeable. En dirección contraria, por el otro lado de la membrana, circula un líquido de diálisis de características predeterminadas. Al salir la sangre del filtro, ésta vuelve al paciente tras desprenderse de agua, solutos urémicos y haber adquirido amortiguadores y a veces iones del baño de diálisis. El líquido de diálisis se forma al añadir al agua desionizada, previamente elaborada, un concentrado de solutos, para obtener una composición constante que, con un flujo generalmente de 550 mL/min, entra en el filtro de diálisis. Existen distintos tipos de concentrado de líquidos de diálisis comercializados para que la composición final pueda variar según sea necesario: Na^+ , 130-145 mEq/L, K^+ , 1-2,5 mEq/L, Ca^{++} , 2,5-4 mEq/L, Mg^{++} , 1-1,6 mEq/L, Cl^- , 99-109 Meq/L; amortiguador de acetato o bicarbonato, 32-40 mEq/L; glucosa, 1,5-5 g/L y osmolaridad 288-313 mosm/L. Los controles incorporados en el denominado riñón artificial incluyen en el compartimiento sanguíneo: presión de entrada y de salida de la sangre del dializador, detector de aire y control de la bomba de flujo sanguíneo; en el compartimiento de líquido de diálisis los controles son: conductividad para medir de forma indirecta la concentración de sodio, detector de hemoglobina para detectar precozmente la rotura de membrana, control de temperatura, control de presión del líquido de diálisis y medida del flujo de líquido de diálisis. Para ajustar la ultrafiltración por lo general se maneja la presión negativa

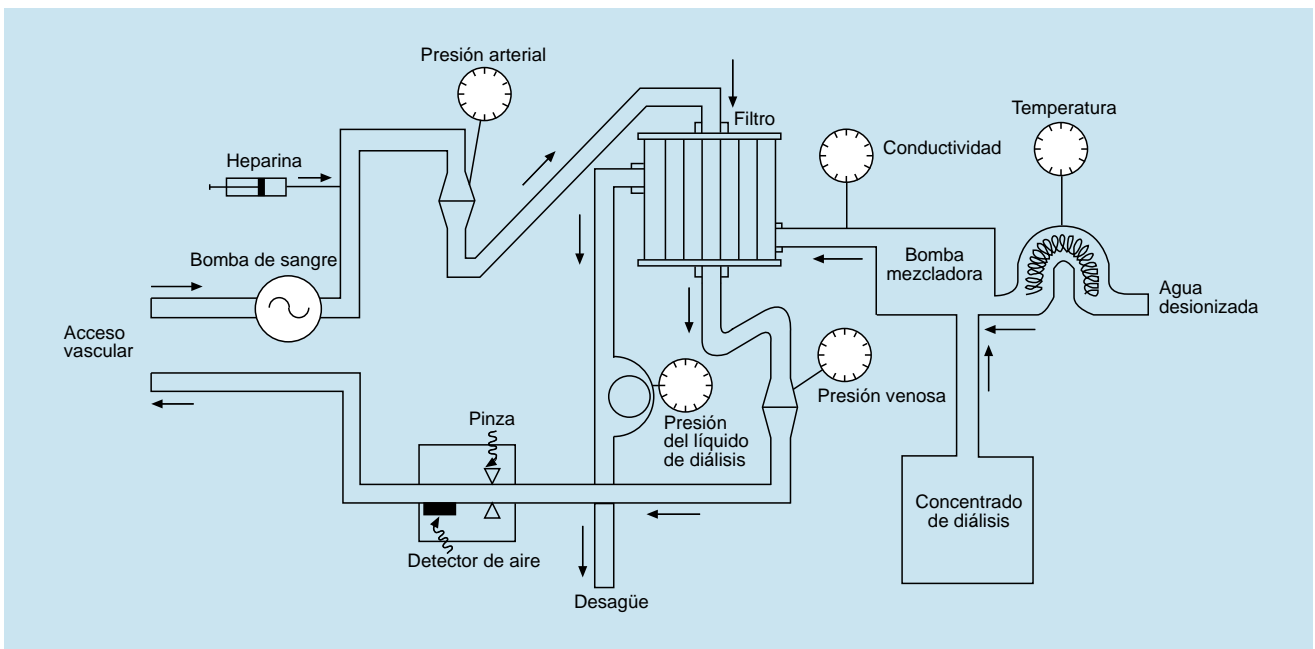


Fig. 6.21. Esquema de la técnica de hemodiálisis.

del baño de diálisis en los sistemas cerrados de circulación de líquido de diálisis; en la actualidad la mayoría de los riñones artificiales están provistos de un control directo de ultrafiltración que permite la programación directa de la pérdida líquida horaria. Los riñones artificiales funcionan comúnmente con un sistema de bipunción, con una entrada para extraer sangre y otra distinta para devolverla; también pueden funcionar con un sistema de unipunción, que extrae y devuelve la sangre por la misma vía.

Las membranas de los filtros pueden disponerse en capilar o en placas paralelas y están fabricadas con celulosa regenerada (cuprofan, cuproamónio, celulosa saponificada), celulosa sustituida (acetato de celulosa, hemofán) o material sintético (poliacrilonitrilo, polisulfona, polimetilmetacrilato). Los filtros de hemodiálisis, con sus membranas de superficies específicas variables, ofrecen diferentes prestaciones en función de diversos coeficientes de ultrafiltración, distintos aclaramientos para solutos de tamaño pequeño, mediano o grande (β_2 -microglobulina), diferente biocompatibilidad y distinto modo de esterilización (óxido de etileno, rayos gamma).

Accesos vasculares. El acceso vascular para hemodiálisis puede ser de larga o corta duración. El *acceso vascular de larga duración* para hemodiálisis periódica de primera elección consiste en una fístula arteriovenosa interna practicada mediante anastomosis laterolateral o lateroterminal. Esta fístula interna se practica generalmente en el antebrazo, entre la arteria radial y la vena radial superficial, aunque se pueden emplear otras combinaciones arteriovenosas en las extremidades superiores. El objetivo de la fístula arteriovenosa interna es desarrollar una red venosa arterializada capaz de ofrecer un flujo sanguíneo superior a 200 mL/min y que pueda puncionarse repetidamente. Otros accesos vasculares cuando fallan los anteriores se pueden conseguir creando comunicaciones arteriovenosas internas mediante injerto de vena safena del propio paciente, injertos de carótida de vaca, politetrafluoretileno o cordón umbilical humano. La punción de estos injertos permite la hemodiálisis. También se puede utilizar en la actualidad el catéter PERMCATH® atrial derecho de doble luz o el doble catéter de silicona, que pueden llegar a funcionar hasta varios años.

El *acceso vascular de corta duración* se emplea en la insuficiencia renal aguda (IRA) que requiere tratamiento sustitutivo renal y cuando fracasa el acceso vascular en la hemodiálisis periódica en espera de un nuevo acceso vascular de larga duración. En la actualidad se emplea la cateterización por punción percutánea en una vena de grueso calibre. En general por el mismo catéter se extrae y se devuelve la sangre con bomba sanguínea de unipunción. Los catéteres para hemodiálisis en las venas subclavia o yugular interna permiten su utilización durante semanas y con los pacientes en situación ambulatoria. El catéter en la vena femoral puede también usarse como acceso vascular en pacientes hospitalizados.

Esquema terapéutico. La hemodiálisis suele practicarse 3 veces por semana durante 3-5 h por sesión, dependiendo de la función renal residual, la superficie corporal, la técnica de hemodiálisis y los trastornos asociados en el paciente. Actualmente el procedimiento más generalizado para prescribir una cantidad adecuada de hemodiálisis se basa en el método cinético de la urea, que consiste en buscar que la fracción $K \times T/V \geq 1$, donde K es el aclaramiento total de urea en la hemodiálisis, T el tiempo de una sesión de hemodiálisis y V el volumen de agua corporal del paciente, hallándose éste correctamente nutrido y sin hipercatabolia.

La hemodiálisis periódica puede realizarse en régimen asistido en un centro de diálisis o en un hospital y también en forma domiciliaria, tras un período de aprendizaje por parte del paciente.

Complicaciones. La *hipotensión* es un fenómeno muy frecuente durante la hemodiálisis, por lo general secundario a

la reducción aguda del volumen sanguíneo debido a la ultrafiltración excesiva. Otros factores que pueden contribuir a la hipotensión son el efecto vasodilatador del amortiguador de acetato (se previene con el empleo de amortiguador de bicarbonato) y un defecto de la respuesta simpática (se mejora ajustando la temperatura del líquido de diálisis a 35 °C). La hipotensión cursa con sensación de mareo, palidez, taquicardia, a veces náuseas y vómitos y, en ocasiones, un estado de inconsciencia. Su tratamiento debe ser la reposición de un volumen adecuado de suero fisiológico para hacer remitir los síntomas y recuperar la normotensión.

Los *calambres* intradiálisis son una complicación común cuya etiología no se ha aclarado por completo, si bien se presentan asociados a la reducción de volemia y al descenso brusco de la osmolaridad extracelular. Suelen ceder tras la administración de suero fisiológico y agentes hipertónicos. También se alivian con la administración de nifedipino sublingual en un elevado porcentaje de pacientes.

El *síndrome de desequilibrio de diálisis* cursa con cefalea, náuseas, vómitos y, en raras ocasiones, crisis convulsivas. Su etiología no se conoce totalmente atribuyéndose a edema cerebral por acumulación intracelular de osmoles idiogénicos y a cambios agudos en el pH del LCR durante la hemodiálisis. Se presenta con mayor frecuencia al inicio de un programa de hemodiálisis, cuando el paciente tiene la urea sanguínea especialmente alta y, sobre todo, cuando se utilizan filtros de gran eficacia con alto flujo sanguíneo para hemodiálisis cortas, que provocan un rápido descenso de la osmolaridad extracelular. Se trata y se previene mediante la administración de agentes hipertónicos como glucosa hipertónica, cloruro sódico hipertónico y manitol; también se emplean líquidos de diálisis con concentraciones altas de sodio o glucosa.

Las *arritmias cardíacas* y el *dolor anginoso* son complicaciones frecuentes durante la hemodiálisis, sobre todo en pacientes con cardiopatía isquémica, anemia acusada y ultrafiltración intensa.

La *reacción por pirógenos* secundaria a endotoxemia puede ocurrir en ocasiones durante el curso de la hemodiálisis. Cursa con escalofríos y náuseas, seguidos de fiebre. Pequeños defectos aislados en la membrana del dializador pueden permitir el paso de suficientes endotoxinas, desde el líquido de diálisis, para desencadenar una reacción de pirógeno. El tratamiento consiste en administrar agentes antipiréticos y considerar siempre la posibilidad de que se trate de una infección.

El *síndrome del primer uso* es un cuadro clínico raro que puede producirse cuando comienza a utilizarse un nuevo tipo de filtro de hemodiálisis. Se caracteriza por la aparición, en los primeros minutos de la hemodiálisis, de una reacción tipo anafiláctica con disnea, angioedema, prurito, quemazón, rinorrea, lagrimeo y manifestaciones gastrointestinales como dolor abdominal y diarrea. En muchos casos se ha atribuido al óxido de etileno, agente esterilizante de los filtros. Cuando se presenta este cuadro se debe detener la hemodiálisis sin retomar la sangre del filtro. Según su gravedad, pueden ser necesarias la administración de antihistamínicos, glucocorticoides, adrenalina o la reanimación cardiorrespiratoria. Se debe prevenir la reaparición de este cuadro evitando los filtros desinfectados con óxido de etileno.

La *embolia gaseosa* constituye un grave riesgo durante la hemodiálisis; su frecuencia es muy baja, aunque no se conoce con exactitud. Los signos y síntomas dependen en gran parte de la posición del paciente. Si la cabeza está elevada, el aire circulará hacia el cerebro y ocasionará lesiones neurológicas que pueden cursar con convulsiones, coma y, a veces, la muerte. Si el paciente se halla acostado, en especial sobre su lado derecho, el aire puede pasar por las arterias pulmonares y bloquear el lecho capilar pulmonar, causando un cuadro clínico de disnea aguda, tos, opresión en el pecho, cianosis e incluso paro respiratorio. Puede pasar aire hacia el ventrículo izquierdo y hacia la circulación sistémica

causando lesiones neurológicas. La auscultación puede revelar un sonido de batido causado por la formación de espuma de sangre en el corazón. Cuando se detecta una embolia gaseosa se debe pinzar inmediatamente la línea venosa y colocar al paciente sobre el lado izquierdo, con la cabeza y el pecho hacia abajo; asimismo, hay que administrarle oxígeno al 100% y, si es posible, introducirlo en una cámara de oxigenación hiperbárica.

Otros accidentes infrecuentes de hemodiálisis son la *hipertermia* por sobrecalentamiento del líquido de diálisis, la *hemólisis* aguda por hiponatremia e hiposmolaridad debido a un error en la formación del líquido de diálisis y la hemólisis aguda por la permanencia de agentes desinfectantes en el circuito del líquido de diálisis en el riñón artificial.

Las *infecciones de los accesos vasculares*, comúnmente debidas a *Staphylococcus aureus*, pueden causar sepsis y, en ocasiones, endocarditis bacteriana. Las complicaciones derivadas de los accesos vasculares constituyen la causa de ingreso hospitalario más común en la población hemodializada.

Los pacientes en diálisis presentan un mayor riesgo de contraer hepatitis vírica que la población general, debido a transfusiones múltiples y a manipulaciones sanguíneas repetidas. Por lo general está causada por el virus de la hepatitis C (30% de los pacientes en hemodiálisis) y con mucha menor frecuencia por el virus de la hepatitis B (3%). Por lo común suele ser asintomática, aunque a veces puede ser intensa y conducir a cirrosis hepática e insuficiencia hepática. A los pacientes portadores del antígeno de la hepatitis B se les practica hemodiálisis en unidades separadas de los restantes enfermos con objeto de reducir su difusión e incidencia.

Durante la hemodiálisis, tiempo en el que el paciente está descoagulado, pueden producirse hemorragias gastrointestinales, hematoma subdural, hemopericardio y hematoma retroperitoneal.

Diálisis peritoneal

Técnica. En la diálisis peritoneal el peritoneo actúa como membrana semipermeable que separa, por una parte, la sangre de los capilares mesentéricos y, por otra, una ascitis artificial provocada al introducir un líquido de características predeterminadas que se renueva periódicamente. La cantidad de solutos excretados depende del volumen total diario del líquido introducido en la cavidad peritoneal. El rendimiento horario en la extracción de solutos urémicos de pequeño tamaño en la diálisis peritoneal es mucho menor que en la hemodiálisis; sin embargo, la permeabilidad de la membrana peritoneal a los solutos de peso molecular medio es mayor que en la hemodiálisis. Los mecanismos de transporte mediante difusión y ultrafiltración actúan a través de la membrana peritoneal para extraer solutos urémicos y agua y lograr un equilibrio ácido-básico y electrolítico. La composición de la solución de diálisis peritoneal es bastante similar a la de hemodiálisis, aunque el amortiguador suele ser de lactato, puesto que si se usa bicarbonato puede inducir una pérdida importante de calcio y magnesio, y el amortiguador de acetato se ha relacionado con la peritonitis esclerosante. La solución de diálisis debe ser estéril y no contiene potasio; sin embargo, si el paciente presenta una concentración sérica de potasio disminuida o recibe digoxina se deben añadir 3-4 mEq/L de cloruro potásico al dializado para evitar el riesgo de una hipopotasemia grave. La diálisis peritoneal se realiza mediante la introducción de un catéter en la cavidad peritoneal. Aunque en los casos de diálisis peritoneal aguda de corta duración puede utilizarse un catéter semirrígido, en la diálisis peritoneal crónica se emplea el denominado catéter de silástico de Tenckhoff. Éste se halla provisto de uno o dos anillos de dacrón que fijan el catéter en la pared abdominal y, mediante un trayecto subcutáneo de unos 10 cm, protegen el peritoneo frente a la penetración de gérmenes.

Los intercambios del líquido de diálisis pueden practicarse mediante una técnica manual o automatizada. La técnica manual puede ser la diálisis peritoneal intermitente o la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). La técnica automatizada se realiza mediante un ciclador.

La *diálisis peritoneal aguda* se puede realizar en los pacientes con IRA, excepto durante la convalecencia de cirugía abdominal extensa o cuando existan estados hipercatabólicos. Puede llevarse a cabo con técnica manual o automatizada mediante ciclador. El volumen de intercambio inicial no debe superar los 1.000 mL con el fin de reducir las probabilidades de fuga de la solución de diálisis y las molestias del paciente. Posteriormente se pasa a intercambios de 2 L. La solución de diálisis debe dejarse en la cavidad peritoneal durante 10 min para que se equilibre; en general se concede un tiempo de entrada de 5 min y uno de salida de 10-15 min. Para disminuir el riesgo de infección y de trombosis del catéter, a la solución de diálisis se añaden cefalotina (10 mg/L) y heparina (500 U/L). La duración de una sesión es de 36-48 h, lo que representa un recambio de 72-96 L. Según sea conveniente se combinan soluciones con dextrosa isotónica o hipertónica para aumentar la ultrafiltración en la cavidad peritoneal y eliminar el exceso de agua.

La *diálisis peritoneal crónica* como método regular de tratamiento sustitutivo de la IRC se practica por lo común mediante la técnica de DPCA. En ésta se pueden emplear bolsas de 1,5, 2 o 2,5 L de solución de diálisis que se introducen periódicamente en la cavidad peritoneal. Antes de introducir la nueva solución de diálisis, se drena en una bolsa vacía el líquido peritoneal administrado previamente. La mayoría de los pacientes requieren cuatro intercambios diarios.

Uso clínico. La diálisis peritoneal regular mediante la técnica de DPCA ha logrado una progresiva difusión en los últimos años. Es una forma sencilla de practicar diálisis domiciliar y su uso clínico merece especial atención en pacientes con cardiopatía isquémica, en niños con pequeño tamaño corporal, en diabéticos con nefropatía terminal, en pacientes con pobre acceso vascular y en ancianos. Entre las escasas contraindicaciones absolutas para practicar diálisis peritoneal destacan la fibrosis o resección peritoneal mayor del 50%. Las contraindicaciones relativas para la DPCA incluyen la presencia de hernias abdominales, diverticulosis, lumbalgias secundarias a afecciones vertebrales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tratamiento inmunodepresor, hiperlipemia, retraso mental, ceguera y escasa motivación por parte del paciente o depresión.

Complicaciones. La *peritonitis* es la complicación más importante de la diálisis peritoneal. Se ha logrado un descenso de su incidencia mediante el manejo aséptico del catéter y el empleo de nuevos sistemas de conexión que reducen el riesgo de la contaminación bacteriana. La mayoría de las peritonitis se deben a la flora cutánea normal, es decir a *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus*. Un pequeño porcentaje de peritonitis está causado por gérmenes gramnegativos, probablemente procedentes del intestino. En la peritonitis de la diálisis peritoneal se comprueba un recuento leucocitario superior a 100/dL en la solución de diálisis proveniente del peritoneo y en el 50-60% de los casos de tinción de Gram puede mostrar el agente causal. El diagnóstico se basa en identificar al microorganismo, en la presencia de líquido peritoneal turbio con células inflamatorias y en la sintomatología peritonítica. Se considera que deben existir por lo menos dos de estos signos para establecer el diagnóstico de peritonitis. El tratamiento consiste en antibioticoterapia a través de la solución de diálisis, que suele iniciarse con vancomicina y aminoglicósidos en espera de disponer del antibiograma. En los casos de peritonitis micótica la medida terapéutica más indicada consiste en la eliminación del catéter. Si la peritonitis provoca adherencias extensas, el peritoneo pierde capacidad de ultrafiltración y puede ser necesario el abandono de la técnica.

Otras posibles complicaciones de la diálisis peritoneal son: la obstrucción unidireccional del catéter, la salida de sangre en la solución de diálisis, las fugas de la solución de diálisis y, por último, otras complicaciones atribuidas al aumento de presión intrabdominal como hernias abdominales, rectocele, cistocele, hernia de esófago, dolor lumbar y hemorroides.

Otras técnicas sustitutivas de la función renal

La *hemofiltración* es una técnica de depuración sanguínea extracorpórea basada en la ultrafiltración de la sangre a través de una membrana semipermeable. La pérdida de agua y electrolitos que entraña se compensa con la reinfusión de una cantidad apropiada de solución fisiológica. Aunque su uso es escaso, sus mayores ventajas son la estabilidad vascular del procedimiento y la gran eficacia en la extracción de moléculas medias. Los inconvenientes residen en su complejidad y en su alto coste.

La *hemodiafiltración* es una combinación de hemodiálisis y hemofiltración, en la que el volumen de reinfusión empleado (8-10 L) es menor que en la hemofiltración. Proporciona un excelente método de extracción de moléculas pequeñas y medianas que permite acortar el tiempo de tratamiento. Los inconvenientes residen también en su complejidad y en el mayor coste de la hemodiálisis.

La *hemoperfusión* es la fijación de toxinas plasmáticas sobre absorbentes mediante circulación extracorpórea. Se utiliza carbón activado microencapsulado. Es muy eficaz para fijar moléculas medias urémicas y en el tratamiento de algunas intoxicaciones; sin embargo, carece de utilidad para manejar las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-básico en el síndrome urémico, por lo que no cabe considerarla como un método regular de tratamiento sustitutivo renal.

La *hemofiltración continua arteriovenosa* es una técnica sencilla, en la que se interpone un hemofiltro de pequeña superficie entre una toma arterial y un retorno venoso, que proporciona continuamente un ultrafiltrado y elimina líquido retenido así como solutos urémicos. Requiere una descoagulación eficaz, que puede ser motivo de complicaciones hemorrágicas. Su utilidad se centra en algunos pacientes con IRA que requieren gran aporte de líquidos por hiperalimentación.

Trasplante renal*

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica. En España se practican cada año más de 1.400 trasplantes renales. Hoy en día, la supervivencia del injerto renal de cadáver se aproxima al 90% al año y la mortalidad del paciente es inferior al 5%.

Histocompatibilidad en el trasplante renal. Una adecuada compatibilidad entre donante y receptor en el sistema mayor de histocompatibilidad (MHC), que en la especie humana se conoce con el nombre de sistema HLA (*human leucocyte antigens*), y en el sistema eritrocitario ABO, se consideran esenciales a fin de evitar el rechazo del injerto. En la especie humana los genes de los antígenos del sistema HLA se encuentran en el cromosoma 6. Hasta la actualidad se han identificado seis *loci* del gen que controla la expresión de los antígenos del sistema HLA. Los antígenos HLA son glucoproteínas que se expresan en la mayoría de las superficies celulares, excepto en los hematíes maduros. El sistema HLA consta de antígenos de dos tipos. Los denominados antígenos de clase I, codificados por tres *loci* diferentes, el A, el B y el C, y los antígenos de clase II, codificados por los *loci* DR, DP

y DQ. Cada uno de estos *loci* puede ser ocupado por alelos distintos que darán lugar a la expresión de distintos antígenos de membrana de unos individuos a otros. Cada individuo posee dos antígenos de cada uno de los seis *loci*, uno procedente del padre y otro de la madre. El sistema HLA es muy polimórfico y el número de combinaciones antigénicas es muy elevado. En la práctica, teniendo en cuenta que en el trasplante de órganos hay que respetar la compatibilidad de los grupos sanguíneos ABO, la probabilidad de alcanzar la plena compatibilidad en los antígenos HLA entre donante y receptor es muy escasa. Todas las series alélicas HLA no revisten la misma importancia, y en la clínica la búsqueda de una buena compatibilidad HLA se limita a las series A, B y DR. Los candidatos a un trasplante renal pueden haber desarrollado *anticuerpos linfocitotóxicos* dirigidos contra antígenos del sistema HLA debido a transfusiones sanguíneas, embarazos o trasplantes previos. La presencia de anticuerpos linfocitotóxicos contra antígenos de clase I del potencial donante inmediatamente antes del trasplante lo contraindican, debido al elevado riesgo de rechazo hiperagudo. A los pacientes candidatos a un trasplante renal se los somete periódicamente a la búsqueda de anticuerpos linfocitotóxicos. A los pacientes con una reactividad frente a las células del panel superior al 50% se los considera hipersensibilizados. El porcentaje de enfermos hipersensibilizados en las listas de espera de trasplante renal de cadáver es aproximadamente del 25%. Estos pacientes tienen sólo una probabilidad anual del 15% de recibir un trasplante, frente a más del 40% en los enfermos no hipersensibilizados. Además, la supervivencia del injerto en los pacientes hipersensibilizados es inferior a la de los no hipersensibilizados. Inmediatamente antes del trasplante se realiza una *prueba cruzada* entre donante y receptor, que consiste en una reacción de linfocitotoxicidad, en presencia de complemento, utilizando linfocitos del donante y suero del receptor. La prueba cruzada sirve para detectar la existencia de anticuerpos linfocitotóxicos específicos para aquel donante, que podrían determinar la aparición de un rechazo hiperagudo. Una prueba cruzada negativa frente a células T inmediatamente antes del trasplante es requisito indispensable para proceder a él. Sin embargo, a pesar de esta exigencia, se produce un 1-2% de rechazos hiperagudos en el trasplante renal de cadáver.

En la selección inmunológica de la pareja donante-receptor se exige que ambos pertenezcan al mismo grupo eritrocitario ABO, y, dentro del mismo grupo eritrocitario, se busca la máxima compatibilidad en los antígenos DR, B y A, por este orden jerárquico, dada su influencia de mayor a menor importancia en la supervivencia del injerto. La compatibilidad acumulada en los antígenos de los tres *loci* mejora la supervivencia del injerto a los 4 años del trasplante, desde el 74% en los casos de 0-1 identidades hasta el 85% en aquellos con 5-6 identidades. Una vez efectuada la selección de la pareja donante-receptor se lleva a cabo la prueba cruzada y, si ésta es negativa, se da vía libre al trasplante.

Reacción frente al injerto. Si no existe total identidad en los antígenos de histocompatibilidad entre donante y receptor, difícil de conseguir en clínica humana, el riñón trasplantado será reconocido como no propio por el sistema inmunitario del receptor, el cual iniciará una serie de mecanismos de respuesta contra el aloinjerto que se conocen como reacción frente al injerto. La respuesta frente a los aloantígenos es en esencia similar a las reacciones frente a los antígenos en general. La primera fase de esta reacción consiste en el reconocimiento de los aloantígenos. Dichos antígenos son presentados al sistema inmunitario del receptor por las denominadas células presentadoras de antígeno (APC). Pueden actuar como APC los macrófagos, células dendríticas del intersticio renal, células B e, incluso, las células endoteliales. Las APC adquieren la mayoría de los antígenos exógenos por pinocitosis y los degradan a fragmentos peptídicos. Estos fragmentos peptídicos se ligan a una molécula del MHC en la superficie de la APC. Dicho complejo es reconocido por el

* J.M. Griño Boira

linfocito T a través de su receptor específico para el antígeno (TCR). Las células T CD4⁺ reconocen principalmente los antígenos de clase II, y las células T CD8⁺, sobre todo los antígenos de clase I. El reconocimiento específico del antígeno de clase II por la célula T CD4⁺ constituye la señal para su activación y para la síntesis y secreción de interleucina 2 (IL-2), la cual se fija sobre los linfocitos, lo que, a su vez, induce la síntesis de DNA y la proliferación celular. A su vez, los linfocitos T CD8⁺ reconocen los aloantígenos de clase I, se activan y pasan a expresar receptores para la IL-2, por lo que la IL-2 producida por los linfocitos T CD4⁺ causan la proliferación de los linfocitos T CD8⁺. Los linfocitos CD8⁺ activados adquieren su capacidad citotóxica y lisan las células del aloinjerto. Además, la activación y la proliferación de los linfocitos CD4⁺ pueden causar lesiones tisulares al atraer y activar los monocitos hacia el injerto, por un mecanismo de hipersensibilidad retardada. La IL-2 estimula la producción de interferón gamma, que aumenta la expresión de los antígenos de clase II por parte de las células alógenas, que son así fácilmente reconocidas. Las células T activadas liberan citocinas activadoras de las células B (IL-4, IL-5). Las células B se dividen y diferencian en células plasmáticas que secretan anticuerpos dirigidos contra los aloantígenos, lo que desencadena su destrucción mediada por complemento o a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Además de la lesión citotóxica descrita, las células NK (*natural killer*) pueden reconocer las células diana a través de un puente establecido entre el fragmento Fc del anticuerpo dirigido contra la célula diana y el receptor Fc de la célula NK. La respuesta inmune frente a los antígenos reconocidos requiere la migración de las células inmunocompetentes a los lugares de estimulación antigénica. En este proceso desempeñan un papel esencial las moléculas de adhesión. Dichas moléculas median la fijación de los linfocitos circulantes a las células endoteliales y a la matriz extracelular. La respuesta inmune desencadena los mecanismos de la inflamación y del sistema de la coagulación, que contribuyen al daño tisular del aloinjerto.

El donante y el receptor. En España la mayoría de los trasplantes renales se realizan con órganos procedentes de donante cadáver, dado que tras la introducción de la ciclosporina A (CsA) ofrece unos resultados similares a los obtenidos con trasplante de riñón de donante vivo emparentado. El donante cadáver debe hallarse libre de infecciones, de enfermedad neoplásica, de antecedentes de nefropatía, hipertensión arterial grave, y ser seronegativo para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Los criterios de aceptación de los candidatos a trasplante renal excluyen a los pacientes con neoplasias recientes, infecciones activas y de edad avanzada. La amiloidosis no es una contraindicación absoluta para el trasplante renal. A los pacientes con nefropatía diabética se les puede efectuar el doble trasplante renal y pancreático. En los pacientes con hepatopatía crónica por virus B o C se halla actualmente en estudio la utilidad del tratamiento con interferón antes de llevar a cabo el trasplante renal. A los pacientes que sufren IRC y hepatopatía crónica grave se les ofrece el doble trasplante renal y hepático. Al receptor de un trasplante renal se le efectúa diálisis inmediatamente antes de la cirugía, a fin de evitar la hiperpotasemia en el postoperatorio inmediato, y por otra parte se inicia el tratamiento inmunodepresor.

Tratamiento inmunodepresor. Dado que es muy difícil lograr la total identidad inmunológica entre donante y receptor, es necesario disminuir la capacidad de respuesta inmune de este último mediante el uso de inmunodepresores a fin de evitar la aparición de rechazo. Hasta los inicios de la década de los ochenta, la inmunodepresión empleada en el trasplante se basaba en la azatioprina y los glucocorticoides, lo que constituía la denominada inmunodepresión convencional. Este régimen inmunodepresor ha sido desplazado por las pautas basadas en CsA, que ofrecen mayor supervivencia del

injerto y reducen la morbilidad en el receptor. Actualmente los fármacos más empleados son la CsA, los glucocorticoides, la azatioprina y los anticuerpos antilinfocitarios policlonales o monoclonales.

La CsA es un profármaco propeptídico que penetra en el citoplasma celular y se une a la ciclofilina. El complejo resultante es un potente inhibidor de la actividad fosfatasa de la calcineurina y, como consecuencia, inhibe la síntesis de IL-2. La nefrotoxicidad es el principal efecto adverso de la CsA. A fin de evitarla se han reducido gradualmente las dosis empleadas. En la actualidad se utilizan dosis de 8-12 mg/kg/día inicialmente, que luego se ajustan con el fin de mantener las concentraciones sanguíneas entre 150-250 ng/mL. Otros efectos secundarios menos importantes de la CsA son hepatotoxicidad, hipertrofia gingival, hirsutismo y temblor.

Los *glucocorticoides* inhiben la producción de IL-1, IL-6 e interferón por parte de las APC (monocitos-macrófagos). Los glucocorticoides se asocian siempre a otros inmunodepresores. La metilprednisolona y la prednisona son los glucocorticoides más utilizados, a dosis de 0,5-0,25 mg/kg/día, desde el momento del trasplante. También se emplean a dosis elevadas en el tratamiento del rechazo agudo.

La *azatioprina* es un antipurínico metabolizado en el hígado a 6-mercaptopurina y luego a su ácido 6-tioinosínico, su metabolito activo. La azatioprina inhibe la síntesis de DNA y RNA. Se usa en asociación con glucocorticoides y CsA, en la denominada terapia triple, a fin de reducir las dosis de CsA y minimizar su nefrotoxicidad. Las dosis empleadas de azatioprina son 1,5-3 mg/kg/día. Sus principales efectos secundarios son mielodepresión, hepatotoxicidad, anemia megaloblástica y alopecia. Dado que la azatioprina es metabolizada por la xantina oxidasa, la administración concomitante de allopurinol (inhibidor de dicha enzima) obliga a reducir a un tercio la dosis de azatioprina para evitar toxicidad grave, especialmente la anemia aplásica.

Los *anticuerpos antilinfocitarios* policlonales obtenidos de la inmunización de animales (caballo o conejo) con linfocitos T contienen diversos anticuerpos dirigidos contra diferentes receptores de membrana de dichos linfocitos, gracias a lo cual inhiben su función. Las dosis recomendadas son de 5-15 mg/kg/día para el suero antilinfocitario de caballo, y de 2-5 mg/kg/día para el de conejo. Es aconsejable monitorizar las células T en sangre periférica para controlar su efectividad. Se emplean tanto en regímenes profilácticos como en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente. Los efectos adversos son fiebre, trombopenia, leucopenia, erupciones cutáneas, enfermedad del suero y, muy raras veces, reacciones anafilácticas. El OKT3 es el anticuerpo monoclonal empleado hasta la actualidad en clínica humana. Se trata de un anticuerpo murino selectivamente dirigido contra las moléculas CD3 que forman parte del complejo TCR y el linfocito deviene inmunoincompetente. El OKT3 es además mitogénico y provoca la liberación masiva de citocinas, que se acompaña de fiebre elevada, temblor, cefalea, diarrea e, incluso, edema agudo de pulmón. Para evitar este síndrome debe mantenerse el enfermo en su peso seco y administrar glucocorticoides inmediatamente antes de la dosis de OKT3. Éste se administra a razón de 5 mg/día en pacientes adultos y la duración del tratamiento suele oscilar entre 5 y 15 días. Su principal indicación es como tratamiento del rechazo agudo corticorresistente, en el que logra revertir más del 50% de estos episodios. También se ha utilizado en pautas de profilaxis del rechazo, siendo su eficacia similar a la de los anticuerpos policlonales.

Pautas inmunodepresoras. En el trasplante renal se emplean distintas pautas de profilaxis del rechazo (también denominadas pautas de inducción). La monoterapia con CsA, a dosis de 12-14 mg/kg/día, se recomienda en enfermos de edad avanzada dada su menor reactividad inmunitaria y su mayor susceptibilidad a la morbilidad esteroide. Sin embargo, el inconveniente de esta pauta es la incidencia de rechazo agudo, que asciende hasta el 60% de algunas series. La combinación de CsA (12-14 mg/kg/día) y glucocorticoides

(0,5 mg/kg/día de inicio) tiene una incidencia de rechazo del 40-50%. En Europa son muy empleadas las terapias triples, en las que la dosis de CsA se reduce a 8 mg/kg/día, para evitar nefrotoxicidad, asociada a azatioprina y bajas dosis de glucocorticoides. La incidencia de rechazo con las pautas triples es del 30-40%. En EE.UU. son comunes las pautas de inducción con anticuerpos antilinfocitarios, bajas dosis de CsA y glucocorticoides, que ofrecen una prevalencia de rechazo entre el 15 y el 40%. Tras las primeras semanas del trasplante, el paciente recibe la denominada inmunodepresión de mantenimiento, que suele consistir en CsA, bajas dosis de prednisona y, en ocasiones, azatioprina.

Clínica del trasplante renal. Función renal. Tras el reimplante del aloinjerto renal, si la función del órgano es íntegra, se produce una poliuria abundante que obliga a una adecuada reposición hidroelectrolítica, con rápida desaparición de la retención nitrogenada. Sin embargo en ocasiones se produce una insuficiencia renal postrasplante (IRPT) derivada del daño renal inducido durante la isquemia-reperfusión. La incidencia de IRPT varía entre el 15 y el 60% y a su aparición contribuyen la inestabilidad hemodinámica del donante y los tiempos de isquemia fría (tiempo de conservación del órgano en frío) y de reanastomosis vasculares prolongados. La IRPT cursa habitualmente con oliguria, pero también con diuresis conservada. El diagnóstico se establece por la clínica, y es útil la exploración isotópica del injerto, que informa además de la perfusión sanguínea del injerto tras la cirugía. En casos de IRPT oligoanúrica debe establecerse el diagnóstico diferencial con el rechazo hiperagudo o agudo, la trombosis vascular del injerto y la fístula u obstrucción urinarias. El tratamiento de la IRPT consiste en un adecuado balance hidroelectrolítico y un soporte dialítico. La duración de la IRPT suele ser de 1-3 semanas. La nefrotoxicidad por CsA puede prolongarla, y de ahí la tendencia a evitar este fármaco o a disminuir sus dosis en los periodos de oliguria. La IRPT reduce en un 10% la supervivencia del injerto.

Rechazo del injerto. Según la cronología de presentación y el sustrato histológico, se distinguen tres tipos de rechazo: el hiperagudo, el agudo y el crónico.

El **rechazo hiperagudo** se produce en las primeras 24-48 h después del trasplante o, incluso, en la misma mesa de operaciones. Se debe a la presencia de anticuerpos linfocitotóxicos circulantes preformados. En el examen histológico se observa una vasculitis aguda necrosante, con microtrombosis y necrosis cortical. Debe sospecharse en casos de anuria brusca a las pocas horas del trasplante. La ausencia de perfusión en las exploraciones isotópicas aconseja la revisión quirúrgica y, en caso de confirmarse el diagnóstico, debe efectuarse la trasplantectomía. Si no se adopta esta conducta o el diagnóstico es tardío, aparecen fiebre elevada, elevación de la LDH sérica, mal estado general e, incluso, coagulación intravascular.

El **rechazo agudo** suele ocurrir a partir del cuarto día del trasplante y, sobre todo, durante el primer trimestre, aunque puede presentarse incluso al cabo de años del trasplante. La incidencia del rechazo agudo varía ampliamente entre el 15 y el 60%, según el estado inmunitario del receptor y la pauta de inmunodepresión aplicada. El rechazo agudo se manifiesta por fiebre, deterioro de la función renal, oliguria, retención hidrosalina, ganancia de peso, proteinuria, hipertensión arterial y aumento del tamaño y de la consistencia del injerto. En la ecografía se comprueban aumento del tamaño renal y edema de pirámides. El diagnóstico definitivo se establece mediante la biopsia renal. Clásicamente, según el patrón histológico se describen dos tipos de rechazo agudo, el vascular y el intersticial, aunque es frecuente que en un mismo caso exista una combinación, en proporción variable, de ambos tipos. El rechazo agudo intersticial o celular se caracteriza por edema intersticial e infiltrado celular con predominio de mononucleares, que pueden invadir los túbulos (tubulitis). Este tipo de rechazo suele tener buena respuesta al tratamiento con metilprednisolona, habitualmente a razón de

0,5 g/día durante 3 días. En el rechazo agudo vascular o humoral, el edema predomina sobre el infiltrado y existen necrosis fibrinoide vascular, infiltración linfocitaria de la íntima de las arteriolas menos afectadas (endotelitis), necrosis glomerular y hemorragias intersticiales, todo lo cual indica un mal pronóstico. Este tipo de rechazo suele ser corticorresistente, en cuyo caso puede recurrirse al tratamiento con sueros antilinfocitarios, OKT3 e, incluso, plasmáferesis.

El **rechazo crónico** aparece al cabo de meses o años después del trasplante renal. Es la principal causa de fracaso del injerto a largo plazo. Inicialmente puede manifestarse sólo por un deterioro gradual de la función renal, hipertensión arterial y escasa proteinuria. Este cuadro clínico suele corresponder histológicamente al denominado rechazo vascular crónico, que se caracteriza por endarteritis fibrosa, glomérulos isquémicos y fibrosis intersticial. En otros casos aparecen hipertensión arterial, empeoramiento progresivo de la función renal, proteinuria elevada, incluso de rango nefrótico, y microhematuria. El cuadro histológico que suele acompañar este síndrome glomerular se conoce como glomerulopatía del trasplante. Se caracteriza por el engrosamiento y reduplicación de la membrana basal glomerular, proliferación mesangial y esclerosis glomerular. Sobre un mismo injerto pueden coexistir ambos tipos de lesiones. No existe actualmente un tratamiento eficaz del rechazo crónico.

Infecciones. El tratamiento inmunodepresor favorece las infecciones por gérmenes oportunistas y alrededor del 90% de las muertes en estos pacientes se deben a infecciones. Durante el primer mes, el paciente tiene riesgo de contraer infección por virus del herpes simple, infección de la herida, neumonía bacteriana, infección urinaria y sepsis bacteriana. El período de mayor riesgo de infección es el comprendido entre el primero y el sexto meses. Durante este periodo el paciente puede contraer infección por citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr, varicela y adenovirus; infecciones fúngicas; infecciones pulmonares por *Legionella pneumophila* y *Pneumocystis carinii* a menudo asociado a CMV; infecciones del SNC por *Listeria*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Toxoplasma* y *Cryptococcus*. Pasados los primeros 6 meses, el paciente sufre infecciones de etiología similar al resto de la población. Ante una infección oportunista es aconsejable reducir las dosis o incluso suspender los inmunodepresores y mantener únicamente bajas dosis de glucocorticoides. La infección pulmonar requiere un diagnóstico etiológico precoz, por lo que deben efectuarse broncoscopia con cepillado bronquial, lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial, transpulmonar o incluso a cielo abierto, si es necesario. La enfermedad por CMV incide en el 20% de nuestros pacientes. Los enfermos seronegativos que reciben un órgano de donante seropositivo corren el riesgo más elevado. Es necesario establecer un diagnóstico precoz de enfermedad por CMV mediante la determinación de la antigenemia vírica y cultivos según técnicas específicas. El tratamiento de elección consiste en ganciclovir durante 3 semanas. Se han observado síndromes linfoproliferativos, algunos de curso fulminante, asociados a virus de Epstein-Barr, especialmente en pacientes tratados con altas dosis de anticuerpos antilinfocitarios. La infección urinaria es la infección bacteriana más frecuente (hasta el 40%) después del trasplante. Los gérmenes más habituales son las enterobacteriáceas.

Neoplasias. La prevalencia de neoplasias entre los receptores de un trasplante renal es del 3-6%. Las neoplasias más frecuentes son las de piel (52%), seguidas de linfomas (3-12%), sarcoma de Kaposi (6-10%), carcinoma de pulmón (10%), carcinoma de mama (5%) y los carcinomas renales, de tubo digestivo y otros. La elevada prevalencia de neoplasias entre la población trasplantada se atribuye a la inmunodepresión, que altera la inmunovigilancia, y a la introducción de virus oncogénicos. También se han observado neoplasias transmitidas por el injerto.

Otras complicaciones. La hipertensión arterial es originada por los riñones nativos, por la CsA o debida a estenosis de la arteria renal del injerto. La hipertensión arterial está presente

en el 40% de los pacientes trasplantados, y en asociación con el sobrepeso y la dislipemia constituyen factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, la cual es responsable del 20% de las muertes en la población trasplantada. El hiperparatiroidismo secundario, la osteoartropatía amiloide y la osteopatía aluminica pueden persistir después del trasplante renal. La osteonecrosis aparece en el 2% de los pacientes. La gota articular afecta al 50% de los pacientes tratados con CsA y diuréticos. La eritrocitosis afecta al 3-15% de los pacientes y puede tratarse con sangrías e IECA. La hemorragia digestiva aparece en el 3-15% de los casos y se debe a úlcera péptica o gastritis erosiva. En la era de la CsA es rara la pancreatitis, probablemente debido a la reducción de las dosis de glucocorticoides. La hepatopatía crónica por virus B o, con mayor frecuencia, por virus C es una de las mayores causas de morbilidad a largo plazo en el trasplante renal. La diabetes esteroidea afecta al 5% de los pacientes, especialmente a aquellos con antecedentes familiares de diabetes. Además de las nefropatías propias del aloinjerto renal, sobre éste pueden recaer diversas glomerulopatías, como glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II (90%), glomerulonefritis IgA (50%) e hialinosis segmentaria y focal (30%). La recidiva de esta última se asocia en ocasiones a la reaparición de síndrome nefrótico, lo que conduce a la pérdida del injerto al cabo de 1 o 2 años de la recurrencia.

Resultados del trasplante renal. La supervivencia del injerto renal se aproxima al 90% tras el primer año del trasplante re-

nal. Sin embargo, al cabo de 20 años sólo el 20% de los injertos son todavía funcionantes. La principal causa de fracaso del injerto es la nefropatía crónica del trasplante, en cuya aparición parece influir la incidencia de rechazo agudo en los primeros tiempos del trasplante. En la actualidad se considera que en la patogenia de la nefropatía crónica del trasplante intervienen mecanismos inmunes pero también mecanismos de sobrecarga.

Bibliografía especial

- ALMONDS PS, MATAS A, GUILLINHAM KJ, DUUN DL, PAINE WD, GORES P et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 752-757.
- ANDREU J, CAMPISTOL JM, OPPENHEIMER F, RICART MJ, VILARDELL J, CARRETERO P. et al. Monotherapy with cyclosporin in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 2.270-2.271.
- DAUGIRDAS JT, ING TS. *Handbook of dialysis*. Boston, Little Brown, 1988.
- LECHEL R, GALLAGHER RB, AUCHINCLOSS H. Hard graft? Future challenges in transplantation. *Immunol Today* 1991; 12: 214-216.
- MAHER JF. *Replacement of renal function by dialysis*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989.
- MAIORCA R, CANCARINI GC, BRUNORI G, CAMERINI C, MANILI L. Morbidity and mortality of CAPD and hemodialysis. *Kidney Int* 1993 (supl 40): S4-S15.
- PORT FK. Worldwide demographics and future trends in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993 (supl 41): S4-S7.

Mecanismos patogénicos de las enfermedades glomerulares

E. Mirapeix Vicens y L. Revert Torrellas

Mecanismos inmunológicos de lesión glomerular

Uno de los criterios empleados para clasificar las enfermedades glomerulares ha sido la localización en el glomérulo renal de los complejos inmunes formados por la combinación de determinados antígenos con sus correspondientes anticuerpos. Cuando se desconoce el antígeno responsable, estas enfermedades se denominan glomerulonefritis *idiopáticas* y se clasifican sobre la base de criterios exclusivamente morfológicos. Por el contrario, en las glomerulonefritis *secundarias*, a menudo se conocen los antígenos, como sucede por ejemplo con el virus de la hepatitis B o con antígenos bacterianos como el estreptococo, el estafilococo y el neumococo, entre otros. Por otra parte, además del papel del antígeno como desencadenante de la enfermedad glomerular, cada vez se atribuye mayor importancia a los *factores genéticos* en la patogenia de las glomerulonefritis humanas, dado que al parecer determinan la incidencia y la gravedad del daño glomerular y, además, son cada vez más las pruebas de que muchas afecciones glomerulares mediadas por anticuerpos son de naturaleza autoinmune.

Existen tres mecanismos mediante los cuales pueden localizarse en el riñón los complejos inmunes. En el primero, los anticuerpos están dirigidos contra estructuras propias de la membrana basal glomerular (MBG). En el segundo, el anticuerpo se combina con antígenos de origen no renal en la circulación sanguínea, formando inmunocomplejos circulantes que son atrapados a su paso por el riñón y se depositan a lo largo de la MBG y/o en el mesangio glomerular. El ter-

cer mecanismo se produce cuando el anticuerpo circulante reacciona con un antígeno previamente implantado en el capilar glomerular, formándose los inmunocomplejos *in situ*.

Independientemente del modo como se hayan generado y depositado en el riñón los complejos inmunes, el daño renal puede estar causado por diferentes mecanismos lesionales: *a)* uno es enteramente no inflamatorio y se caracteriza por un aumento de la permeabilidad glomerular, en ausencia de infiltración por células inflamatorias, con participación del complemento o sin él, y en particular del complejo de ataque del complemento C5-C9; ejemplos de este mecanismo son la nefropatía con cambios mínimos y la nefropatía membranosa y *b)* el otro mecanismo incluye todas las lesiones que cursan con hiper celularidad glomerular, sea por infiltración de células inflamatorias circulantes o por proliferación de las denominadas células residentes del glomérulo, las cuales pueden llegar a ser nefritógenas.

Lesión glomerular sin participación celular inflamatoria y sin activación del complemento

Existen suficientes pruebas experimentales de que puede producirse proteinuria intensa en ausencia de activación del complemento o de infiltración del glomérulo por células inflamatorias. Desde hace más de 20 años se ha postulado que el síndrome nefrótico con cambios mínimos podría ser secundario a una alteración de las células T, dado que esta afección responde a la administración de glucocorticoides e inmunodepresores y, en ocasiones, se asocia al sarampión (que deprime la inmunidad) o a la enfermedad de Hodgkin. Se ha postulado también que las células T liberarían alguna

linfocina que sería la responsable del aumento de permeabilidad de la MBG. Se ha intentado, sin éxito, aislar el factor circulante que modificaría la estructura polianiónica del capilar glomerular, por lo que probablemente se trate de una sustancia liberada localmente por células linfocitarias en contacto directo con el tejido renal.

Este tipo de nefropatía se caracteriza por una acusada alteración funcional de la barrera glomerular, sin apenas alteración morfológica en microscopia óptica, observándose únicamente por microscopia electrónica la desaparición de los pies de los podocitos de la célula epitelial glomerular. La naturaleza íntima de estas alteración es desconocida, pero se caracteriza por el cambio en la forma y el despegamiento de la célula epitelial glomerular de la membrana basal. El mecanismo de este despegue es también desconocido, pero probablemente está relacionado con la disfunción de un amplio grupo de proteínas de fijación que son parte de la familia de las integrinas. Además de este despegamiento, puede causar proteinuria la pérdida de la carga electronegativa de la barrera glomerular que permite el paso de proteínas y macromoléculas. Existe otro mecanismo potencialmente inductor de anomalía funcional del capilar glomerular consistente en la producción de mediadores de la inflamación secretados por la célula epitelial estimulada y que pueden dañar directamente la MBG, del mismo modo que se pueden producir fenómenos similares mediante la acción de sustancias circulantes como las citocinas. Las enfermedades glomerulares humanas que más se asemejan a este tipo de lesiones son la nefropatía con cambios mínimos, la glomeruloesclerosis segmentaria y focal y, sólo en algún aspecto, la nefropatía membranosa.

Lesión glomerular producida por el complejo de ataque del complemento C5-C9

Existen situaciones patológicas humanas y experimentales en las que el glomérulo presenta depósitos importantes de C3 sin que haya infiltrados celulares de polimorfonucleares ni de macrófagos que sugieran la participación celular en la aparición de la proteinuria. Esto ocurre, por ejemplo, en la nefropatía membranosa humana y en la nefritis experimental de Heymann. El mecanismo por el cual el sistema del complemento produce lesión renal consiste en la formación e inserción del complejo C5-C9 en la membrana basal, como consecuencia de la activación de la unidad de ataque del complemento. Por otra parte, parece demostrado que la proteinuria que aparece en la nefritis experimental de Heymann, inducida por la inyección del anticuerpo anti-Fx1a, puede abolirse mediante la descomplementación de las ratas con veneno de cobra, mediante la descomplementación selectiva del C6 o C8 o empleando ratas con déficit congénito de C6. El mecanismo del C5-C9 también puede actuar en algún modelo experimental de nefritis por anticuerpos anti-MBG.

La inserción del complejo C5-C9 en el capilar glomerular puede causar proteinuria a través de tres posibles mecanismos: *a)* incremento de la síntesis de la matriz extracelular normal por parte de la célula epitelial y alteración de la estructura normal de la MBG que permitiera la proteinuria; *b)* activación de la célula epitelial, la cual secretaría mediadores potencialmente tóxicos para la membrana basal, como sustancias oxidantes y proteinasas, y *c)* despegamiento de la célula epitelial de la membrana basal subyacente, con la consiguiente alteración de la permeabilidad del capilar glomerular.

Lesión glomerular producida por células inflamatorias circulantes

La localización renal de células inflamatorias circulantes, particularmente neutrófilos y macrófagos, es un hecho cono-

cido desde hace mucho tiempo y considerado responsable de la lesión inflamatoria glomerular. La participación de estas células en las glomerulonefritis depende en gran parte del lugar donde se hayan depositado o formado los complejos inmunes. Los depósitos subendoteliales y mesangiales son fácilmente accesibles a las células circulantes con capacidad inflamatoria, las cuales sufren un proceso de activación al reconocer y fijarse a las estructuras que dan soporte a los complejos inmunes. Los depósitos inmunes localizados en el espacio subepitelial están separados de la circulación sanguínea por la membrana basal y el tipo de lesión que aparece no es propiamente inflamatoria sino que deriva de la inserción del complejo C5-C9 anteriormente descrita. En las glomerulonefritis inmunonegativas, como la glomerulonefritis rápidamente progresiva y las formas renales de vasculitis, el fenómeno inflamatorio y necrosante se supone mediado por los neutrófilos polimorfonucleares activados por el anticuerpo anticitoplasmático (ANCA). El neutrófilo activado reacciona con la célula endotelial arteriolar o del capilar glomerular a través de mecanismos aún no conocidos.

Neutrófilos. La localización tisular de los neutrófilos ocurre en respuesta a la presencia de una serie de sustancias mediadoras de la inflamación, como el C5a, el factor activador de las plaquetas, los leucotrienos y otras lipoxigenasas. La adherencia de los neutrófilos a los tejidos se realiza a través del receptor Fc, receptor C3b, y de una serie de glucoproteínas que constituyen las denominadas moléculas de adherencia. La adherencia y el intento de fagocitosis de los depósitos inmunes provocan la activación del neutrófilo, iniciándose un proceso denominado de combustión respiratoria que tiene como consecuencia la liberación de agentes oxidantes, proteasas y otras sustancias tóxicas inflamatorias. El agente oxidante que parece tener mayor capacidad lesional es el H_2O_2 , el cual, en presencia de la propia mieloperoxidasa del neutrófilo, produce lesiones en la célula endotelial y en la propia membrana basal. Además de los mecanismos oxidantes, la liberación de proteasas lisosómicas, como la collagenasa, la elastasa y la catépsina G, produce por sí misma lesiones irreversibles de carácter necrótico en la membrana basal y los tejidos adyacentes.

Monocitos y macrófagos. El papel de los macrófagos en la lesión glomerular tiene varias vertientes. Estas células producen una gran variedad de mediadores de la inflamación, como prostaglandinas, leucotrienos, factor de necrosis tumoral, factores del complemento y factores de la coagulación. El macrófago es capaz, en presencia de ciertos estímulos, de formar fibrina de un modo distinto al mecanismo clásico de la coagulación. Esta función, denominada actividad procoagulante del macrófago, se activa a través de los inmunocomplejos, la activación de la vía alternativa del complemento, ciertos virus, lipopolisacáridos bacterianos, reacciones de hipersensibilidad retardada y estímulos alógenos con incompatibilidad DR. Para que el macrófago pueda expresar capacidad procoagulante es necesaria la presencia de los factores VII, X y fibrinógeno de la coagulación, así como la colaboración de linfocitos sensibilizados por el mismo antígeno que ha sensibilizado al macrófago y la interleucina 1 (IL-1) del propio macrófago.

Linfocitos e inmunidad celular. En los últimos años, la inmunidad celular ha cobrado un gran interés como mecanismo patogénico de las glomerulonefritis. Por un lado, la hiper celularidad glomerular corresponde sólo en algunas ocasiones a la presencia de polimorfonucleares, siendo debida en la mayoría de casos a la proliferación de las células localizadas en el mesangio y de las mismas células endoteliales, entrañando especial gravedad la proliferación de las células epiteliales parietales. En las glomerulonefritis humanas se ha comprobado que la aparición de proteinuria está más relacionada con la infiltración de monocitos que con la presencia de complejos inmunes. Existen, además, datos ex-

perimentales que orientan hacia una participación directa de la inmunidad celular mediada por linfocitos T en la acumulación y proliferación de los macrófagos en el glomérulo renal.

Plaquetas y coagulación. El papel de las plaquetas en la trombogénesis glomerular es un fenómeno identificado hace muchos años, pero sólo recientemente se lo ha relacionado con las glomerulonefritis mediadas por neutrófilos y por células mesangiales. Las plaquetas constituyen un componente muy importante en la lesión glomerular inducida por agentes oxidantes en las glomerulonefritis mediadas por neutrófilos, ya que una reducción selectiva de las plaquetas elimina totalmente la inflamación glomerular. Existe una interacción funcional en el seno del glomérulo entre neutrófilos y plaquetas, la cual es fundamental para que se produzca lesión glomerular mediada por neutrófilos. Las plaquetas también desempeñan un papel muy importante en la proliferación mesangial. Las razones que inducen a pensar que el sistema de la coagulación desempeña un papel en las enfermedades glomerulares son: la demostración de la presencia de fibrina en los glomérulos enfermos y en las estructuras vasculares, la producción de lesiones renales mediante la inducción de una coagulación intravascular, la existencia de un recambio acelerado de fibrinógeno y plaquetas, la presencia de productos de degradación del fibrinógeno en la orina y el aumento de su concentración en plasma y, por último, el efecto beneficioso de los anticoagulantes en la aparición y progresión de algunas enfermedades renales experimentales. La presencia de fibrina en el glomérulo constituye un hecho destacado en las glomerulonefritis, en particular en las formas más agresivas, en las que la fibrina acompaña la proliferación extracapsular en forma de semilunas. El mecanismo por el cual la fibrina aparece en los glomérulos probablemente está relacionado con la actividad procoagulante del macrófago.

Lesión glomerular producida por células mesangiales residentes

La proliferación de las células mesangiales es un hecho de importancia capital en muchas enfermedades glomerulares, como la nefropatía IgA, la púrpura de Schönlein-Henoch, la nefritis lúpica y la glomerulonefritis mesangiocapilar tipo I, aunque a veces también puede apreciarse cierto grado de proliferación mesangial en el síndrome nefrótico con cambios mínimos. Empleando cultivos celulares de células mesangiales se sabe que es posible inducir activación y proliferación de estas células con la introducción de complejos inmunes, C5-C9, endotoxinas y ciertos factores de crecimiento. A su vez, las células mesangiales estimuladas secretan mediadores de la inflamación, como prostaglandinas, proteasas, factor de necrosis tumoral, plasminógeno y factores de crecimiento. Además de estas sustancias con capacidad inflamatoria, se generan componentes de la matriz extracelular y proteínas de la membrana basal, gracias a lo cual se considera que la célula mesangial puede participar en el proceso de esclerosis mesangial.

Glomerulonefritis mediadas por complejos inmunes

Estos diferentes tipos de lesión, en los que la inflamación celular puede estar presente o no, aparecen en las distintas formas de glomerulonefritis, las cuales se suponen mediadas por complejos inmunes dada la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y de complemento en el glomérulo. Se describen tres tipos.

Nefritis por anticuerpos antimembrana basal

La nefrotoxicidad del suero heterólogo fue estudiada por MASUGI en 1930 en un modelo experimental que aún lleva su nombre. En 1950, KRAKAWER y GREENSPOON identificaron la MBG como el principal antígeno en este tipo de nefritis, cambiando su nombre por el de nefritis por anticuerpos anti-MBG. Esta enfermedad experimental ocurre en dos fases. Una primera fase inmediata, o heteróloga, corresponde a la fijación del anticuerpo heterólogo al correspondiente antígeno de la MBG, y una segunda fase, o autógena, aparece 7-10 días más tarde, cuando el huésped presenta una respuesta inmune frente al anticuerpo extraño que se ha "implantado" en la MBG durante la primera fase. Las consecuencias de la inyección de suero heterólogo no se limitan al riñón, sino que en muchas ocasiones también se fija a la membrana basal pulmonar por un fenómeno de reactividad cruzada. Este hecho reviste gran importancia y tiene su réplica humana en la lesión combinada de riñón y pulmón que constituye el síndrome de Goodpasture.

Los sueros nefrotóxicos parecen limitarse a reconocer las proteínas de tipo no colágeno, del mismo modo que los anticuerpos anti-MBG humanos se dirigen hacia estructuras no colágenas de la membrana basal humana. Cuando se estudia el riñón histológicamente por inmunofluorescencia directa, la imagen que se observa consiste en un depósito lineal de IgG siguiendo la MBG. En un inicio aparece el anticuerpo heterólogo y, más tarde, durante la fase autógena, es el anticuerpo del propio animal el que se deposita también en el riñón, al reaccionar con el anticuerpo heterólogo previamente fijado, proporcionando un patrón lineal inmunofluorescente. En la actualidad se considera que la fase heteróloga está mediada por la acción del complemento y de los polimorfonucleares, mientras que la fase autógena está mediada por células de la estirpe monocito-macrófago.

En el hombre, los anticuerpos anti-MBG producen una glomerulonefritis rápidamente progresiva que, en general, se acompaña de insuficiencia renal grave. Alrededor de dos tercios de estos pacientes presentan además hemorragia pulmonar grave, constituyendo el síndrome de Goodpasture. El tercio restante se manifiesta sólo por la afectación renal, denominándose a dicha entidad enfermedad por anticuerpos antimembrana basal. La biopsia renal revela la presencia de un patrón lineal de inmunofluorescencia que corresponde al depósito de inmunoglobulinas a lo largo de la MBG. La confirmación de que estos depósitos lineales son específicos tiene gran importancia, puesto que ocasionalmente la IgG y la albúmina pueden depositarse de modo inespecífico y dar una imagenseudolineal, como puede suceder en los riñones de autopsia, en riñones perfundidos pretrasplante o en pacientes afectados de diabetes mellitus. Por ello, resulta imprescindible en la mayor parte de los casos la determinación de los anticuerpos anti-MBG circulantes por inmunofluorescencia indirecta sobre riñón humano normal o, lo que es más frecuente, mediante técnicas de radioinmunoanálisis o enzimoinmunoanálisis.

Si bien la inmunopatogenia de la enfermedad causada por anticuerpos anti-MBG se conoce bastante bien, se sabe muy poco acerca de los factores responsables de la producción de tales anticuerpos. Éstos se han relacionado con el virus de la influenza, con agentes ambientales como algunos disolventes hidrocarbonados, con la administración de penicilamina y con un factor de susceptibilidad individual asociado al complejo genético HLA DR2-B7.

Glomerulonefritis por complejos inmunes circulantes

En este tipo de glomerulonefritis la reacción antígeno-anticuerpo se produce fuera del riñón y los complejos inmunes circulantes ejercen su efecto inflamatorio al ser atrapados a

su paso por el glomérulo y depositarse en la MBG o en el mesangio. Los antígenos que participan en la formación de inmunocomplejos nefritógenos pueden dividirse en exógenos y endógenos; los primeros suelen proceder de infecciones y los segundos de procesos autoinmunes.

Antígenos exógenos. Cualquier material con propiedades antigénicas que penetre en la circulación posee, en teoría, la capacidad de formar inmunocomplejos. En la práctica es posible reducir tan amplio espectro a productos bacterianos, parásitos, virus y, quizás, algunos fármacos. El ejemplo más típico es el de la glomerulonefritis postestreptocócica, cuyo período de latencia entre el comienzo de la infección y el inicio de la nefritis la hace muy semejante a la enfermedad aguda del suero. Además, en algunos casos se ha podido detectar el antígeno estreptocócico en el riñón de pacientes con glomerulonefritis. Se han descrito otros antígenos bacterianos, como *Staphylococcus aureus*, en los pacientes portadores de una derivación auriculoventricular. En la endocarditis bacteriana subaguda se han identificado el antígeno neumocócico y el de *Salmonella typhi*. También se han descrito en enfermedades como la sífilis, la lepra y las micosis por *Candida*. Las infecciones por parásitos también pueden proporcionar antígenos nefritógenos, como es el caso del paludismo, la toxoplasmosis y la esquistosomiasis. Respecto a los virus, cabe citar los virus de la hepatitis B y del sarampión en pacientes con hepatitis víricas y encefalitis esclerosante subaguda, respectivamente.

Antígenos endógenos. Entre los numerosos antígenos endógenos descritos, el mejor ejemplo lo constituye el lupus eritematoso sistémico. En esta enfermedad se han podido eluir de los riñones con glomerulonefritis lúpica tanto los antígenos nucleares como los anticuerpos que reaccionan con ellos. Los pacientes afectados de esta enfermedad sufren exacerbaciones y remisiones que pueden seguirse biológicamente determinando los niveles séricos de anti-DNA, de complemento y de complejos inmunes circulantes. Otro de los antígenos endógenos descritos es la tiroglobulina, que se liberaría al irradiar a pacientes afectados de tiroiditis. El antígeno endógeno más característico es, no obstante, el de las crioglobulinas, el cual produce una glomerulonefritis por complejos inmunes circulantes de gran severidad. En la mayoría de las glomerulonefritis humanas asociadas a enfermedades sistémicas pueden detectarse complejos inmunes circulantes. Los pacientes con glomerulonefritis asociadas a infecciones suelen presentar complejos inmunes circulantes en la fase aguda de la enfermedad, mientras que en las fases crónicas su determinación sérica suele ser negativa.

La gran similitud existente entre los depósitos granulares de inmunoglobulinas y complemento de las glomerulonefritis humanas y las de los animales de experimentación que han sufrido una glomerulonefritis por inmunocomplejos, sugiere que la inmensa mayoría de los pacientes que presentan dichos depósitos granulares por inmunofluorescencia tienen también inmunocomplejos en el riñón. Los modelos experimentales más empleados para estudiar las nefritis por inmunocomplejos circulantes son las formas aguda y crónica de la enfermedad del suero. La forma aguda se produce inyectando en una sola vez grandes cantidades de antígeno al animal de experimentación. Pasada una primera fase asintomática, aparece la fase denominada de eliminación inmune, en la que clínicamente aparece una nefritis autolimitada y biológicamente se detectan consumo del complemento y complejos inmunes circulantes. En el riñón se depositan complejos inmunes, que pueden observarse por inmunofluorescencia. Si la administración del antígeno no se hace de forma masiva y única, sino en forma de inyecciones diarias y de manera que la relación entre antígeno y el anticuerpo producido se encuentran en equilibrio, se produce la denominada enfermedad crónica del suero, que puede adoptar distintas formas de glomerulonefritis. Con este modelo experimental pueden producirse enfermedades

muy parecidas a las nefropatías membranosas membrano-proliferativa, rápidamente progresiva y proliferativa mesangial humanas.

Glomerulonefritis por formación de complejos inmunes *in situ*

Hoy se considera que la formación *in situ* de los inmunocomplejos es probablemente su forma más frecuente de presentación. El anticuerpo puede reaccionar con alguna estructura antigénica del capilar glomerular constituyendo un fenómeno con características autoinmunitarias o, por el contrario, ser el antígeno el que reacciona con alguna estructura capilar en un primer tiempo que se denominaría de implantación. En un segundo tiempo, el anticuerpo reconoce al antígeno implantado y se combina con él, seguido de la activación del complemento y de todo el cortejo inflamatorio que se deriva de tales reacciones.

El modelo experimental más empleado para el estudio de la formación *in situ* de los inmunocomplejos es la nefritis de Heymann, la cual se induce en ratas provocando una inmunización activa con la inyección del antígeno Fx1A del borde en cepillo del túbulo proximal. Al cabo de 6-8 semanas aparecen proteinuria y una nefropatía de tipo membranoso. Sin embargo, es posible inducir lesiones similares, pero con mucha más rapidez, si se inyecta directamente el anticuerpo heterólogo contra el antígeno Fx1A, constituyendo este modelo la forma pasiva de la nefritis de Heymann, como consecuencia de la unión del anticuerpo con el antígeno ya presente en la célula epitelial del glomérulo. El inmunocomplejo se forma en la vertiente epitelial de la MBG, dando la imagen histórica de una nefropatía membranosa.

En el hombre, las formas histológicas en las que aparecen depósitos en la vertiente epitelial glomerular son la glomerulonefritis aguda postestreptocócica y la nefropatía membranosa. En la primera, dada su similitud con la enfermedad aguda del suero, se ha propuesto que su patogenia estaría relacionada con el depósito de complejos inmunes circulantes, pero estudios más recientes orientan hacia una combinación de este mecanismo patogénico con el de formación de complejos inmunes *in situ*. La nefropatía membranosa idiomática es la forma histológica más parecida a la nefritis de Heymann, considerándose la posibilidad de que colabore algún fenómeno de naturaleza autoinmune, dado que en esta forma histológica existe una clara asociación con el antígeno DR3 del complejo mayor de histocompatibilidad, el cual, a su vez, se ha relacionado con fenómenos de autoinmunidad. En las formas secundarias de nefropatía membranosa, la localización epitelial de dichos complejos, cuyo tamaño es claramente superior al tamaño del poro de la MBG, se explica por la unión *in situ* del anticuerpo con un antígeno previamente implantado.

En algunos tipos de glomerulonefritis, como la nefritis lúpica o la glomerulonefritis mesangiocapilar tipo III, coexisten depósitos subendoteliales y depósitos epiteliales. Ello se debe a que ambos mecanismos no son excluyentes sino complementarios. Por un lado, los complejos inmunes localizados en el espacio subendotelial puede disolverse en complejos más pequeños gracias a la activación de la vía alternativa del complemento, proceso que puede solubilizar los complejos inmunes o incluso disociar el complejo, quedando libres antígeno y anticuerpo. En cualquier caso, estos elementos, de menor tamaño, pueden atravesar la MBG y localizarse en la vertiente epitelial. Un proceso semejante ocurre en la circulación sanguínea, donde antígeno y anticuerpo circulan en forma de complejo inmune o en forma disociada, según determine la constante de afinidad de ambos componentes o la proporción que exista entre ellos en términos cuantitativos. Si la relación antígeno-anticuerpo permite la existencia de ambos componentes en forma disociada, éstos podrán atravesar la MBG como elementos aislados y unirse en la vertiente epitelial, mientras que el complejo antígeno-

anticuerpo circulante, de mayor tamaño, se depositará en el espacio subendotelial.

Glomerulonefritis mediadas por anticuerpos anticitoplasmáticos (ANCA)

Existe un grupo importante de enfermedades glomerulares agudas que cursan con inmunofluorescencia renal negativa y que se caracterizan por necrosis glomerular segmentaria y focal, proliferación de células epiteliales en forma de semilunas o *crescents* e infiltración de células inflamatorias periféricas, fundamentalmente neutrófilos polimorfonucleares. Estas enfermedades son la glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo III con necrosis glomerular y proliferación epitelial y las formas renales de ciertas vasculitis, como la granulomatosis de Wegener y la poliarteritis microscópica hoy en día denominada *poliangeitis* microscópica debido a la afectación de capilares y vénulas además de la afectación de las arteriolas y las arterias de pequeño y mediano calibre. Estas entidades cursan con la presencia en el suero de anticuerpos anticitoplasmáticos, denominados internacionalmente ANCA. Este anticuerpo puede detectarse por técnicas de inmunofluorescencia indirecta sobre polimorfonucleares de individuos normales fijados sobre porta y por técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) o de enzimoimmunoanálisis (ELISA) utilizando antígenos purificados del neutrófilo. Mediante la técnica de inmunofluorescencia pueden apreciarse dos patrones distintos de inmunotinción. El patrón citoplasmático C-ANCA es prácticamente patognomónico de enfermedad de Wegener y corresponde a la presencia en el suero de estos pacientes de anticuerpos que identifican una serinproteasa de los gránulos primarios del neutrófilo denominada proteinasa 3 (PR3). El otro patrón es el perinuclear P-ANCA, que es típico de la *poliangeitis* microscópica y de la glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo III. Esta última se considera hoy en día una forma de vasculitis de afectación exclusivamente renal, aunque en ocasiones puede también afectarse el pulmón en forma de capilaritis alveolar hemorrágica. El suero de estos pacientes contiene, en la mayoría de los casos, un anticuerpo que reconoce preferentemente la mieloperoxidasa de los gránulos primarios del neutrófilo. En casos mucho menos frecuentes, el antígeno responsable no es la mieloperoxidasa sino que corresponde a la elastasa, la lactoferrina o la catépsina G.

La importancia patogénica de este anticuerpo no está aún bien definida, pero a estas enfermedades ya se las considera relacionadas a los ANCA debido a su alto grado de asociación. Muy posiblemente la positividad de los ANCA está relacionada con la actividad clínica de la enfermedad y sobre todo con la afectación renal y pulmonar. Su correlación con el grado de actividad clínica hace pensar que puede ser un instrumento de utilidad en la monitorización del tratamiento.

Mecanismos no inmunológicos de lesión glomerular

La importancia de los mecanismos no inmunológicos en el desarrollo de la lesión glomerular sólo se ha reconocido recientemente, adquiriendo particular importancia en la patogenia de la enfermedad renal crónica. El modelo experimental más ampliamente utilizado consiste en la extirpación total de un riñón y de gran parte del otro. En estas circunstancias el animal estudiado desarrolla hipertensión, poliuria, proteinuria e insuficiencia renal, cuya progresión depende de la ingesta proteica. El estudio morfológico secuencial demuestra una glomerulosclerosis progresiva atribuida a la hiperfiltración glomerular. El incremento de la filtración glomerular determinaría un aumento de la permeabilidad que

tendría su expresión en el paso de proteínas al mesangio y al espacio subendotelial y la consiguiente oclusión capilar. Otro modelo experimental consiste en provocar un incremento de la presión arterial mediante la colocación de un clip en una arteria renal. Se observan entonces cambios glomerulares en el riñón protegido que consisten en trastornos necróticos con adherencia de las asas capilares a la cápsula de Bowman, aumento de celularidad e hialinización parcial o completa del glomérulo. Estudios histológicos precoces en glomérulos sometidos a aumento de presión arterial demuestran alteraciones de las células endoteliales y mesangiales semejantes a las que aparecen tras la extirpación renal.

Factores de progresión

Factores hemodinámicos glomerulares. En los animales con reducción de su masa renal se producen alteraciones hemodinámicas que consisten en un aumento de la filtración glomerular por incremento del flujo plasmático glomerular (Qa) y por incremento de la presión capilar glomerular (Pcg). Histológicamente las células endoteliales fusionan en el espacio subendotelial. Las células epiteliales se despegan de la membrana basal y se acumula material electrodens en el espacio subendotelial. Las células epiteliales fusionan los podocitos al mismo tiempo que incrementan su pinocitosis y aparecen gotas citoplasmáticas. La matriz mesangial aumenta y se produce un moderado incremento del número de células mesangiales. Sin embargo, estas alteraciones glomerulares no se explican sólo por las alteraciones hemodinámicas, ya que ambas no guardan una buena correlación.

Hipertensión sistémica. Todos los modelos experimentales de hipertensión producen lesiones en las pequeñas arteriolas y en los glomérulos en grado proporcional a la intensidad y duración de la hipertensión; sin embargo, el grado de lesión glomerular varía de un modelo experimental a otro dependiendo de la resistencia que ofrecen las arteriolas aferentes. Así, la vasoconstricción pregglomerular ejercería un efecto protector del glomérulo, mientras que la dilatación pregglomerular sería perjudicial al permitir la transmisión de la presión arterial al glomérulo.

Hipertensión glomerular. El efecto perjudicial del incremento del Qa y de la Pcg puede demostrarse manipulando dichos parámetros mediante el empleo de distintos fármacos. La administración de diuréticos y vasodilatadores estimula la producción de renina, lo que determina una vasoconstricción de la arteriola eferente y el consiguiente incremento de la Pcg. Por el contrario, la administración de un IECA hace descender la Pcg sin modificar el Qa, obteniéndose una disminución de la proteinuria y del porcentaje de glomérulos con zonas de esclerosis. Estos estudios ponen de manifiesto el efecto perjudicial de las alteraciones hemodinámicas intra-glomerulares, en especial el correspondiente a la Pcg.

Prostaglandinas y angiotensina II. Los cambios en el flujo y en las presiones glomerulares están regulados por la acción vasodilatadora de las prostaglandinas PGE₂ y PGI₂ y por la acción vasoconstrictora de la angiotensina y del tromboxano A₂. Cuando se reduce de forma quirúrgica la masa renal, se produce un incremento de la prostaglandina vasodilatadora PGE₂, la cual actúa sobre las arteriolas aferente y eferente ocasionando un aumento del flujo y de la presión intracapilar. Además, este incremento de la PGE₂ estimula la síntesis de angiotensina II, que causa constricción de la arteriola eferente y un incremento adicional de la Pcg.

Factores dietéticos. La dieta ejerce un efecto muy importante en la progresión de la insuficiencia renal, lo que se conoce desde 1927. El efecto de una dieta rica en proteínas se ha estudiado también en ratas parcialmente nefrectomizadas. Una dieta de este tipo aplicada durante periodos prolon-

gados produce un incremento de la PGE₂ y angiotensina II y, por consiguiente, un aumento de la filtración glomerular y una aceleración de la insuficiencia renal. Por el contrario, una dieta pobre en proteínas disminuye la PCG y la presión arterial sistémica, lo cual ejerce un efecto protector del glomérulo renal. Estudios recientes aseguran que este efecto protector también puede lograrse mediante la aplicación de dietas hipocalóricas independientemente de su contenido proteico.

El papel de los *lípidos* en la progresión de la insuficiencia renal no está bien definido. Al parecer, los lípidos en general ejercen un efecto tóxico directo sobre la célula endotelial y pueden estimular la proliferación de las células mesangiales. En ratas genéticamente obesas se ha podido comprobar que la disminución farmacológica de sus niveles de colesterol y triglicéridos produce una reducción del número de glomérulos escleróticos, en la cual reviste mayor importancia el descenso del colesterol que el de los triglicéridos. Por otro lado, existen experiencias que demuestran que la administración de determinados alimentos ricos en ácido linoleico protegen de la esclerosis glomerular a través de una mayor síntesis de PGE₂.

Las dietas pobres en *fosfatos* también se han mostrado protectoras de la insuficiencia renal independientemente de la cantidad de proteínas ingeridas, sin que se conozcan bien sus mecanismos.

Otros factores. La *anemia* de la insuficiencia renal podría ejercer un efecto protector al reducir la hipertensión glomerular y la PCG. La *hipercalcemia* puede producir un deterioro de la insuficiencia renal en ratas con hipertensión provocada mediante la administración de glucocorticoides y sal. La administración de un antagonista del calcio como el nifedipino previene la glomerulosclerosis en este modelo experimental.

Alteraciones estructurales de la nefrectomía parcial

Las lesiones glomerulares que pueden observarse en la hipertensión experimental y en la nefrectomía parcial son muy semejantes, por lo que podría suponerse que los mecanismos inductores fueran también parecidos.

Por microscopia óptica, la lesión más aparente es la de una glomerulosclerosis focal. Las células epiteliales, de aspecto prominente, contienen en su interior pequeñas gotas de reabsorción proteica. El capilar glomerular aparece dilatado y, en casos extremos, llegan a formar microaneurismas. En la luz capilar se observan trombos plaquetarios y depósitos de fibrina, que evolucionarán hacia la hialinosis. El mesangio presenta un incremento de la matriz y una moderada proliferación que evolucionará también hacia la hialinosis. Estudios muy tempranos han demostrado que el incremento de la PCG se asocia a una pérdida de la carga eléctrica negativa en la barrera glomerular, lo cual permite el paso de albúmina a su través. Además, existen precozmente alteraciones

en el tamaño del poro glomerular que permiten el paso de moléculas de tamaño superior a 5,2 nm.

Por microscopia electrónica pueden apreciarse alteraciones en la célula endotelial, que aparece despegada de la membrana basal, con depósito de fibrina y trombos plaquetarios en el espacio subendotelial. La célula epitelial presenta lesiones en los pies de los podocitos, los cuales se separan de la membrana basal y permiten el paso de moléculas de mayor tamaño que las que la atraviesan normalmente y la formación de fibrina en el espacio subepitelial. En el mesangio, el incremento de la matriz se asocia al aumento en el número de células y se acompaña de un incremento en el paso de macromoléculas.

Relación con las enfermedades glomerulares humanas

El paralelismo que existe entre las lesiones experimentales descritas y algunas entidades patológicas humanas parece suficientemente demostrado, hasta el punto de que hay autores que proponen que la pérdida de un número determinado de nefronas desencadena una progresión hacia la insuficiencia renal por los mecanismos antes expuestos. Ello puede, a su vez, verse agravado por la presencia de hipertensión sistémica, cuyo control siempre mejora la evolución de la insuficiencia renal.

Existe una serie de situaciones patológicas en las que la lesión glomerular más importante consiste en hialinosis y esclerosis focal. Una de ellas es la *oligomeganefronia*, trastorno presente desde el nacimiento que cursa con un número reducido de nefronas de mayor tamaño y alteraciones frecuentes de esclerosis focal. La *nefropatía del reflujo* es otra situación patológica que cursa con incremento del diámetro glomerular, proteinuria y esclerosis focal, de evolución progresiva aun cuando se realice una corrección quirúrgica del reflujo. La *agenesia renal unilateral* y el *donante vivo de trasplante renal* son dos situaciones en las que varios autores han descrito la aparición de lesiones de hialinosis y esclerosis, si bien éstos son temas todavía motivo de controversia y que requieren un mayor estudio.

Bibliografía especial

- COUSER WG. Pathogenesis of glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993; 44 (supl 42): S19-S26.
- COUSER WG. Mechanisms of glomerular injury in immune-complex disease. *Kidney Int* 1985; 28: 569-583.
- FALK RJ. ANCA associated renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 998-1010.
- HAGEN EC, BALLIEUX BEPB, DAHA MR, VAN ES LA, VAN DER WOUDE FJ. Fundamental and clinical aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity* 1992; 11: 199-207.
- OLSON JL, HEPSTINTALL RH. Non immunologic mechanisms of glomerular injury. *Lab Invest* 1988; 59: 564-578.

Nefropatías glomerulares primitivas

A. Darnell Tey y L. Revert Torrellas

Las nefropatías glomerulares constituyen un grupo de enfermedades renales caracterizadas porque el glomérulo es la única o la principal estructura afectada.

De acuerdo con ciertos caracteres clínicos e histológicos comunes, las nefropatías glomerulares primitivas pueden agruparse en tres apartados: glomerulonefritis aguda (GNA), glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) y nefropatías glomerulares primitivas de curso crónico o recurrente.

Glomerulonefritis aguda

El término glomerulonefritis aguda (GNA) designa una afección renal de comienzo agudo, precedida por una infección, por lo general estreptocócica, que se caracteriza por proteinuria, hematuria macroscópica y/o microscópica, alteraciones funcionales como oliguria, disminución del filtrado

TABLA 6.12. Causas de síndrome nefrítico agudo

Glomerulonefritis aguda
Estreptocócica
No estreptocócica
Glomerulonefritis rápidamente progresiva
Por anticuerpos anti-MBG
Por inmunocomplejos
Inmunonegativa
Nefropatías glomerulares crónicas
Nefropatía mesangial IgA
Glomerulonefritis mesangiocapilar
Nefropatías glomerulares secundarias
Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia mixta esencial, vasculitis necrosantes, síndrome de Goodpasture, endocarditis infecciosa, infección de la derivación auriculoventricular, sepsis viscerales, otras infecciones, etc.

MBG: membrana basal del glomérulo.

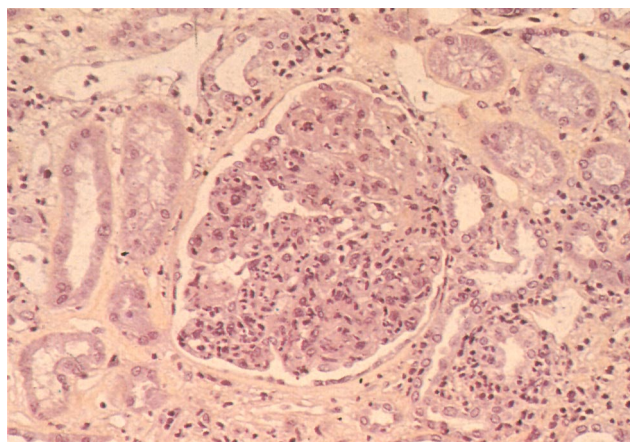


Fig. 6.22. Glomerulonefritis aguda postestreptocócica (hematoxilina-eosina). Intensa proliferación endocapilar difusa con exudación leucocitaria.

glomerular, edemas e hipertensión arterial, y que presenta una tendencia espontánea a la recuperación. La biopsia renal muestra una inflamación aguda de los glomérulos consistente en una proliferación endocapilar difusa, acompañada a menudo de infiltración por leucocitos polimorfonucleares. No obstante, otras enfermedades glomerulares, relacionadas o no con una infección previa, pueden cursar con manifestaciones clínicas muy parecidas a una GNA postinfecciosa, razón por la cual este cuadro clínico recibe el nombre de *síndrome nefrítico agudo*. La **tabla 6.12** agrupa las principales enfermedades glomerulares que pueden cursar con un síndrome nefrítico agudo.

Glomerulonefritis aguda postestreptocócica

Incidencia. La GNA postestreptocócica puede presentarse en forma esporádica o epidémica. En infecciones estreptocócicas con poder nefritógeno comprobado, la prevalencia de GNA es de alrededor de un 15%, siendo el riesgo de nefritis mayor en las infecciones cutáneas que en las faringoamigdalares. Sin embargo, la prevalencia exacta de afección renal es muy difícil de evaluar, ya que un porcentaje de individuos afectados se hallan asintomáticos y aquélla sólo puede detectarse mediante análisis de orina.

Epidemiología y etiología. Casi todas las GNA de origen estreptocócico provienen de una infección faringoamigdal o cutánea. El germen responsable es el estreptococo betahemolítico del grupo A de Lancefield o *Streptococcus pyogenes*. De acuerdo con el tipo de antígeno M presente en la pared celular del estreptococo, se ha demostrado la variedad de potencial nefritógeno de los estreptococos del grupo A. La mayoría de las infecciones faríngeas o amigdalares que preceden a una GNA se deben al tipo 12, aunque también están implicados los tipos 1, 3, 4 y 25, mientras que las infecciones cutáneas (piodermis o erisipela) se relacionan en general con el tipo 49 y, con menor frecuencia, con los tipos 2, 55, 57 y 60. Las infecciones faringoamigdalares previas a una GNA ocurren con mayor frecuencia en invierno y primavera, mientras que las GNA asociadas a una infección cutánea son más frecuentes en verano y prevalecen en regiones tropicales y subtropicales o en individuos con condiciones higiénicas deficientes. La GNA postestreptocócica rara vez existe junto con la fiebre reumática. La infección deja una inmunidad prolongada y, por consiguiente, la GNA casi nunca recidiva.

Patogenia. Se acepta en general que la GNA representa una enfermedad renal por depósito de inmunocomplejos circulantes relacionados con una infección previa por estreptococos nefritógenos del grupo A. Sin embargo, la naturaleza exacta del sistema antígeno-anticuerpo que participa en esta

enfermedad permanece indeterminada. El antígeno implicado deriva muy probablemente del estreptococo, pero la mayoría de los intentos por localizar productos antigénicos solubles de origen estreptocócico en los glomérulos de pacientes con GNA han sido negativos, difíciles de interpretar o no reproducibles. Se ha demostrado la presencia de un antígeno derivado de estreptococos nefritógenos (endostreptosín) en el mesangio glomerular de pacientes con GNA postestreptocócica. Por el contrario, no se ha identificado un antígeno de tal naturaleza en los voluminosos depósitos subepiteliales o *humps*, que constituyen una de las lesiones más típicas de la enfermedad. La presencia de monocitos-macrófagos en los glomérulos de pacientes con GNA es frecuente y sugiere además una participación de la inmunidad celular.

Histopatología. En microscopia óptica (**fig. 6.22**), la biopsia muestra una glomerulonefritis *proliferativa endocapilar difusa*. Los glomérulos tienen un aspecto agrandado e hiper celular. La lesión más característica es la proliferación de las células endocapilares (mesangiales y endoteliales), acompañada a menudo de infiltración por leucocitos polimorfonucleares (exudación leucocitaria). En casos discretos la proliferación puede ser más localizada. Las paredes capilares tienen en general un aspecto normal o poco alterado y no se observan engrosamientos de la membrana basal glomerular (MBG).

En algunos casos puede comprobarse la presencia de monocitos-macrófagos en el mesangio glomerular. En general, la formación de semilunas epiteliales es nula o muy escasa, al igual que los trombos capilares y las áreas de necrosis glomerular. Las lesiones tubulares e intersticiales son por lo común discretas y aisladas y el aspecto de los vasos suele ser normal. En los casos de evolución satisfactoria las lesiones remiten con rapidez.

El examen por inmunofluorescencia revela la presencia generalizada de IgG y/o C3 en forma de depósitos granulares de distribución irregular a lo largo de las paredes capilares y/o del mesangio glomerular, acompañados casi siempre de pequeñas cantidades de properdina. Se han descrito tres patrones: en *cielo estrellado* (30%), en *guirnalda* (25%) y *mesangial* (45%), siendo este último el que tiene un pronóstico más favorable. El hallazgo de otras inmunoglobulinas o fracciones de complemento como C1q y C4 es menos frecuente. En algunos casos sólo se detectan depósitos aislados de C3.

El examen en el microscopio electrónico (**fig. 6.23**) señala, como hallazgo más característico y constante, la presencia de depósitos nodulares voluminosos, electrónicamente densos, situados en la vertiente externa de la MBG. Estos depósitos, denominados *humps* en inglés, se observan con preferencia en biopsias tempranas y desaparecen por lo general 4 a 8 semanas después del comienzo clínico.

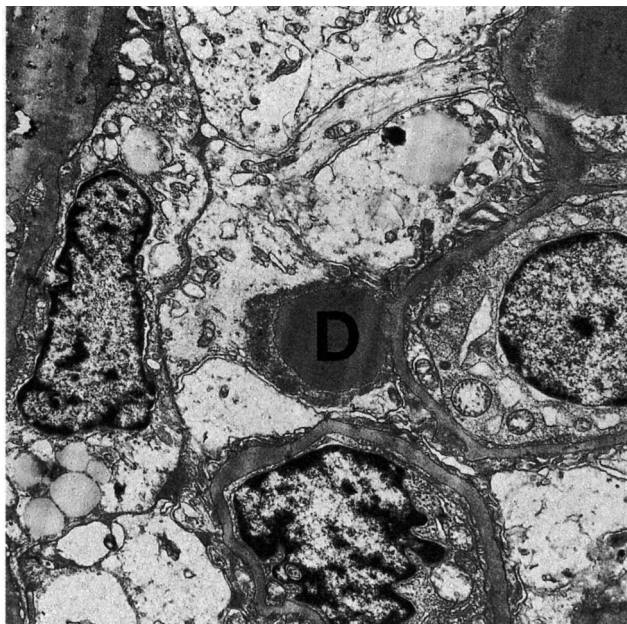


Fig. 6.23. Glomerulonefritis aguda postestreptocócica (microscopia electrónica). Voluminoso depósito subepitelial (D) o hump. ($\times 2.240$.)

Clínica y laboratorio. La GNA postestreptocócica predomina en la infancia, con una prevalencia máxima entre los 3 y los 7 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad, y uno de cada 10 enfermos hospitalizados tiene más de 50 años. Las formas de origen faringoamigdalgar son 2 veces más frecuentes en los pacientes varones, mientras que las precedidas de una infección cutánea no muestran predominio de sexo.

El período de latencia entre la infección estreptocócica inicial y la aparición de los primeros signos de GNA oscila entre 1 y 4 semanas; suele ser de unos 10 días cuando la infección estreptocócica se localiza en las vías respiratorias altas (faringitis o amigdalitis) y de 2 a 3 semanas en los casos consecutivos a una infección cutánea. Si el período de latencia es inferior a una semana, probablemente se trata de la exacerbación de una nefropatía previa (a menudo una nefropatía mesangial IgA).

La forma más común de comienzo de una GNA consiste en la aparición de edema facial y hematuria macroscópica, acompañados en general de oliguria. La hematuria macroscópica es frecuente, y su duración, imprevisible. La orina puede ser rojiza, pero con mayor frecuencia el color es muy oscuro debido a la acidez habitual de la orina. En algunos casos, sobre todo si la hematuria es intensa, hay disuria, lo que puede inducir a confusión con una infección urinaria. El edema es uno de los signos más constantes (90%), aunque su intensidad es muy variable de un paciente a otro y tiende a aparecer donde la presión tisular es baja, como el tejido periorbitario. El edema facial es más acusado por la mañana, mientras que a lo largo del día tiende a acumularse en las extremidades inferiores. El edema es consecuencia de una retención primaria de sodio por el riñón y, si ésta es muy intensa, pueden aparecer edemas generalizados, ascitis y derrame pleural. La hipertensión arterial se presenta en el 75% de los casos y en general es discreta o moderada, pero en el 10% de ellos es grave, con cifras diastólicas superiores a 120 mmHg. En la GNA la hipertensión es consecuencia tanto de la expansión del volumen extracelular como de la elevación de las resistencias vasculares periféricas. La aparición de encefalopatía es relativamente frecuente en los niños y se manifiesta por cefalea, vómitos, somnolencia y convulsiones. En alrededor de la mitad de los casos que requieren hospitalización aparecen signos de insuficiencia cardíaca, como disnea, estertores, edema pulmonar, cardiomegalia, distensión yugular, aumento de la presión venosa, hepatomegalia y ritmo de galope. Los

signos de insuficiencia cardíaca son más frecuentes en individuos de edad avanzada y desaparecen con rapidez en cuanto aumenta la diuresis. A menudo existen también signos generales, como fatiga, anorexia y malestar.

La proteinuria es prácticamente constante, aunque se han descrito casos excepcionales sin presencia de proteínas en la orina. En general es moderada, entre 0,2 y 3 g al día, pero en algunos casos la proteinuria es de tipo nefrótico, superior a 3,5 g/24 h/1,73 m². Esta proteinuria es no selectiva, ya que la orina contiene proteínas de alto peso molecular además de la albúmina. El examen del sedimento urinario muestra abundantes hematíes dismórficos así como cilindros hemáticos, lo que confirma el origen renal de la hematuria. La concentración urinaria de sodio suele ser baja y la de urea elevada, lo cual revela una capacidad de concentración conservada y un aumento de la reabsorción tubular de sodio. El flujo plasmático renal, medido por el aclaramiento del paraminohipurato, se halla normal o poco alterado y en general se comprueba una disminución del filtrado glomerular con descenso del aclaramiento de la creatinina endógena. De modo característico la fracción de filtración está disminuida. En la mayoría de los pacientes, las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre o de creatinina en plasma son normales o moderadamente elevadas, excepto en los casos de oliguria intensa y prolongada.

Los cultivos de faringe o de piel resultan positivos para el estreptococo beta hemolítico del grupo A sólo en alrededor de una cuarta parte de los casos no tratados previamente con antibióticos. Por el contrario, las pruebas serológicas de una infección estreptocócica reciente son positivas aproximadamente en el 75% de las GNA. En la mayoría de los casos de origen faringoamigdalgar se observa una elevación significativa del título antiestreptolisina O (ASO) (superior a 200 U Todd) al cabo de 3-5 semanas del comienzo de la infección. Sin embargo, la ausencia de elevación del título de ASO no descarta el origen postestreptocócico. Dicha elevación no guarda relación con el riesgo de desarrollar glomerulonefritis ni con su gravedad o pronóstico. En los casos de infección cutánea, el título de ASO se eleva poco, siendo mucho más frecuente el hallazgo de elevaciones significativas de los títulos de antihialuronidasa, de antiestreptocinasa y de anti-DNAasa B. Los enfermos con GNA asociada a una infección estreptocócica cutánea tienen títulos elevados de anti-DNAasa B en más del 90% de los casos, mientras que sólo el 50% presenta un aumento del título de ASO.

Casi todos los enfermos con GNA muestran un descenso transitorio del componente C3 del complemento sérico en las fases iniciales de la enfermedad. Los descensos de C1q, C4 y C2 suelen ser mucho menos pronunciados y más fugaces. Los niveles de properdina se hallan disminuidos en el 60% de los casos. Todos estos hallazgos sugieren una activación del complemento preferentemente por la vía alternativa. La mayoría de los pacientes normalizan el sistema del complemento en el plazo de 8-12 semanas. Una disminución persistente y acusada del C3 sugiere que la enfermedad renal subyacente puede ser una glomerulonefritis mesangiocapilar o que el paciente es portador de una endocarditis infecciosa, una sepsis visceral, una infección de la derivación aurículo-ventricular, una crioglobulinemia o un lupus eritematoso sistémico. En la fase aguda de la GNA pueden detectarse crioglobulinas conteniendo IgG policlonal, así como inmunocomplejos circulantes.

Diagnóstico. Cuando no se dispone de biopsia renal, puede efectuarse un diagnóstico de presunción si se reúnen las siguientes condiciones: a) ausencia de enfermedad renal previa; b) cuadro clínico de "síndrome nefrítico agudo" caracterizado por la aparición brusca de oliguria, hematuria, edemas, proteinuria, uremia e hipertensión; c) infección faringoamigdalgar o cutánea previa de probable origen estreptocócico; d) disminución transitoria del componente C3 del complemento sérico con ulterior normalización, y e) ausencia razonable de otras enfermedades capaces de simular

idéntico cuadro clínico. No obstante, el diagnóstico de GNA postestreptocócica sólo puede establecerse con seguridad cuando se dispone de una biopsia renal demostrativa de glomerulonefritis proliferativa endocapilar aguda y difusa y de pruebas microbiológicas o serológicas inequívocas de infección previa por estreptococo del grupo A. Los *humps* son muy característicos de la GNA postestreptocócica, pero en modo alguno patognomónicos. El diagnóstico diferencial debe efectuarse con otras GNA postinfecciosas de origen no estreptocócico, y con diversas enfermedades renales capaces de cursar con un síndrome nefrítico agudo.

Evolución y tratamiento. En la mayoría de los casos la evolución inmediata es favorable. La diuresis aumenta al cabo de pocos días y con ello desaparecen los edemas, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. Pronto se comprueba un aumento del filtrado glomerular y una normalización de la creatinina en plasma. La mejoría clínica y biológica es evidente hacia el final de la tercera semana, pero la proteinuria y las anomalías del sedimento pueden persistir durante meses e incluso más de un año sin que impidan la total curación clínica e histológica. La hematuria microscópica desaparece antes de los 6 meses en el 80% de los casos, pero puede prolongarse más de un año. Asimismo, un tercio de los casos conserva todavía una proteinuria discreta, inferior a 500 mg/día, al cabo de un año.

Sin embargo, junto a esta evolución favorable existen otras tres evoluciones posibles. Primero, la muerte puede sobrevenir en la fase aguda por insuficiencia cardíaca, accidentes hipertensivos, insuficiencia renal o infecciones intercurrentes. Esta evolución ocurre actualmente en menos del 1% de los casos pediátricos. Segundo, un número indeterminado de pacientes desarrolla oliguria prolongada o anuria asociada a proliferación extracapilar en más del 70% de los glomerulos. El pronóstico de estos casos es grave y se abordará en el apartado dedicado a las glomerulonefritis rápidamente progresivas. Tercero, un número también indeterminado de pacientes con GNA evoluciona hacia la cronicidad, con proteinuria permanente y desarrollo tardío de insuficiencia renal crónica.

Las formas epidémicas tienen en el niño y el adolescente un pronóstico uniformemente bueno, con curación clínica e histológica en más del 95% de los casos. Aunque el pronóstico de los casos esporádicos es más difícil de establecer, se ha sugerido que sólo alrededor del 2% de los casos que sobreviven a estas edades evolucionan hacia la cronicidad. La evolución es también satisfactoria en las formas epidémicas del adulto, aunque quizá no tan uniforme como en el niño. Por el contrario, la mayoría de los autores coincide en que las formas esporádicas del adulto tienen porcentajes más altos de evolución a la cronicidad. El riesgo de cronicidad es mayor en presencia de síndrome nefrítico, hipocomplementemia persistente y alto porcentaje de glomerulos con semilunas epiteliales.

El *tratamiento* de la GNA es sintomático. Los enfermos deben guardar cama durante la fase aguda de la enfermedad, pero no es necesario durante la convalecencia. En la mayoría de los pacientes está indicada la restricción de sodio y líquidos en la dieta para prevenir los edemas y evitar la insuficiencia cardíaca. En tales casos es recomendable el empleo de diuréticos como la furosemida. Los digitálicos no se aconsejan en pacientes sin enfermedad cardíaca primaria, dado que la insuficiencia cardíaca se debe fundamentalmente a la expansión del volumen extracelular. La hipertensión también se beneficia de la restricción y eliminación del sodio en exceso. En casos de hipertensión importante se recomiendan nitroprusiato, diazóxido, hidralazina, nifedipino o prazosín. El nitroprusiato está indicado de modo particular en las emergencias hipertensivas. En los casos con retención nitrogenada está indicada una restricción proteica moderada. La hiperpotasemia debe combatirse con restricción de potasio, resinas de intercambio iónico y diálisis. Si existe insuficiencia cardíaca resistente a los diuréticos o insuficiencia renal grave se debe recurrir a la diálisis peritoneal o a la hemodiálisis.

El paciente con GNA y cultivo faríngeo o cutáneo positivo para el estreptococo perteneciente al grupo A debe tratarse con 600.000 U/día de penicilina G procaína durante 7-10 días; también es una alternativa aceptable la administración de una sola dosis de 1.200.000 U de penicilina benzatina o de eritromicina. Se deben efectuar también frotis faríngeos de los familiares y contactos del paciente y, en caso de resultar positivos, tratar a los portadores. Estos individuos deben asimismo ser controlados por el riesgo de afección renal. En la GNA postestreptocócica común los glucocorticoides no han demostrado beneficio alguno.

Glomerulonefritis agudas no estreptocócicas

La GNA puede estar causada por infecciones bacterianas no estreptocócicas e, incluso, por infecciones no bacterianas. En la *tabla 6.13* se reúnen la mayoría de los procesos infecciosos capaces de causar una GNA.

La endocarditis infecciosa, la infección de la derivación auriculoventricular y las sepsis viscerales, todas ellas causas posibles de GNA, se tratan de forma particular en el capítulo sobre Nefropatías glomerulares secundarias.

La GNA secundaria a una neumonía neumocócica era relativamente frecuente antes de la introducción de los antibióticos; también se ha descrito en la neumonía estafilocócica y en la neumonía por *Klebsiella*. Asimismo, se conocen casos de GNA secundarios a meningitis meningocócicas y a diversas infecciones, como fiebre tifoidea, brucelosis, sífilis, leptospirosis e infección por micoplasma. En pacientes afectados de infecciones víricas se ha observado de modo esporádico la aparición de una GNA. Sin embargo, dado que numerosas infecciones por virus respiratorios pueden agudizar una nefropatía glomerular subyacente, como sucede a menudo en la nefropatía mesangial IgA, la aparición de hematuria no significa necesariamente el desarrollo de una GNA postinfecciosa. Por último, también se han descrito casos esporádicos de GNA secundarios a infecciones por protozoos (paludismo, toxoplasmosis) o por hongos (histoplasmosis).

En la mayoría de las GNA de origen no estreptocócico, el mecanismo de la enfermedad glomerular es probablemente una nefropatía por inmunocomplejos. Se ha comprobado la presencia de antígenos relacionados con el germen responsable en los glomerulos en ciertos casos de infecciones por neumococos, estafilococos y salmonelas. En las GNA asociadas a estados bacteriémicos se comprueban a menudo inmunocomplejos circulantes, crioinmunoglobulinas e hipocomplementemia.

Las manifestaciones clínicas de estas GNA son a menudo discretas y la afección renal en ocasiones sólo se manifiesta por proteinuria y hematuria asintomáticas. La biopsia renal muestra en general una glomerulonefritis proliferativa endocapilar difusa o segmentaria y focal, de intensidad discreta o

TABLA 6.13. Glomerulonefritis agudas no estreptocócicas

Bacterianas
Endocarditis infecciosa
Infección de la derivación auriculoventricular
Sepsis viscerales
Varios (neumonía neumocócica, estafilocócica y por <i>Klebsiella</i> , meningitis meningocócica, fiebre tifoidea, brucelosis, sífilis, leptospirosis e infección por micoplasma)
Víricas
Mononucleosis infecciosa, hepatitis B, varicela, parotiditis, sarampión, rubéola, infección por virus coxsackie B, virus ECHO, citomegalovirus, herpes
Protozoos
Paludismo
Toxoplasmosis
Hongos
Histoplasmosis

moderada. En la mayoría de los casos la recuperación clínica e histológica es satisfactoria. Sin embargo, algunas GNA no estreptocócicas desarrollan una proliferación extracapilar intensa y cursan con un cuadro de insuficiencia renal rápidamente progresiva y, en general, irreversible.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

El término glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) designa un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo rápido, a menudo irreversible, de insuficiencia renal asociado al desarrollo de lesiones glomerulares inflamatorias con predominio de proliferación extracapilar. El comienzo suele ser brusco, con aparición precoz de oliguria importante o anuria, pero también puede ser insidioso y estar caracterizado sobre todo por síntomas generales. La proliferación extracapilar, con formación de semilunas epiteliales, suele ser masiva y afectar más del 70% de los glomérulos. El pronóstico es, en general, desfavorable. Esta afección renal se ha denominado con términos muy diversos, como *glomerulonefritis subaguda*, *glomerulonefritis con semilunas* y *glomerulonefritis proliferativa extracapilar*.

Etiología y patogenia. La GNRP puede presentarse como una enfermedad renal primitiva de tipo idiopático, como la manifestación renal de una enfermedad infecciosa o multisistémica o como la lesión patológica sobreañadida a una nefropatía glomerular preexistente.

La GNRP es sin duda el resultado de mecanismos patogénicos muy diversos. A partir del examen por inmunofluorescencia de las biopsias renales, se han identificado tres mecanismos posibles:

1. GNRP *por anticuerpos anti-MBG*, con depósitos *lineales* de IgG y C3 difusos y de ubicación capilar. Se observa de modo característico en el síndrome de Goodpasture, pero también existen formas exclusivamente renales sin hemorragia pulmonar.

2. GNRP *por inmunocomplejos*, con depósitos *granulosos* de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) y de C3 difusos y de ubicación capilar y/o mesangial. Es propia de las formas secundarias a procesos infecciosos o multisistémicos, pero también se ha demostrado como una complicación sobreañadida a otras nefropatías glomerulares primitivas.

3. GNRP *con inmunofluorescencia negativa* para las diversas inmunoglobulinas y fracciones del complemento. Constituye el 40% de todos los casos y su patogenia es a menudo desconocida.

Con independencia de la presencia o ausencia de depósitos de inmunoglobulinas y/o complemento de localización capilar o mesangial, en la mayoría de las GNRP se comprueban, por inmunofluorescencia, depósitos de fibrina en las semilunas epiteliales. Este hallazgo sugiere un mecanismo común para todas las GNRP, con rotura de la MBG y paso de fibrinógeno al espacio de Bowman como origen de la proliferación extracapilar.

En la **tabla 6.14** se indica una clasificación actual de los procesos, primitivos o secundarios, capaces de cursar con las manifestaciones clínicas y los hallazgos histológicos propios de una GNRP, clasificación basada en los posibles mecanismos patogénicos implicados.

Además, el desarrollo de insuficiencia renal rápidamente progresiva puede observarse también en nefropatías sin proliferación extracapilar o de tipo no glomerular, como la nefritis intersticial aguda, la esclerodermia, la hipertensión maligna, el síndrome urémico-hemolítico, la insuficiencia renal posparto, la necrosis tubular aguda y las afecciones renales de origen tromboembólico. Estas afecciones suelen, sin embargo, separarse de las GNRP propiamente dichas.

TABLA 6.14. Clasificación de las glomerulonefritis rápidamente progresivas (GNRP)

GNRP por anticuerpos anti-MBG (tipo I)
Síndrome de Goodpasture
Idiopática (sin hemorragia pulmonar)
GNRP por inmunocomplejos (tipo II)
Postinfecciosas
GNA postestreptocócica
Endocarditis infecciosa
Nefritis de derivación auriculoventricular
Sepsis con afección visceral
Multisistémicas
Lupus eritematoso sistémico
Púrpura de Schönlein-Henoch
Crioglobulinemia mixta esencial
Policondritis recidivante
Neoplasias
Sobreañadidas a otra nefropatía
Glomerulonefritis mesangiocapilar
Nefropatía mesangial IgA
Nefropatía membranosa
Idiopática por inmunocomplejos
GNRP "inmunonegativa" (tipo III)
Granulomatosis de Wegener
Poliarteritis microscópica
Idiopática

Clasificación. Las GNRP se clasifican en tres tipos:

GNRP por anticuerpos anti-MBG (tipo I). Este tipo de GNRP, caracterizado por el hallazgo de depósitos *lineales* de IgG a lo largo de la MBG y de anticuerpos anti-MBG en el suero de los pacientes, constituye alrededor del 20% de todas las GNRP. Aproximadamente en la mitad de los casos la nefropatía se acompaña de hemorragia pulmonar y de anticuerpos que reaccionan con la membrana basal alveolar, constituyendo el denominado *síndrome de Goodpasture*. Esta afección se trata junto con las nefropatías glomerulares secundarias. El resto de los casos cursan con anticuerpos anti-MBG pero sin hemorragia pulmonar y, por consiguiente, se consideran formas idiopáticas de la GNRP por anti-MBG.

GNRP por inmunocomplejos (tipo II). En alrededor del 40% de los casos de GNRP se demuestra por inmunofluorescencia la presencia de depósitos *granulosos* de inmunoglobulinas y complemento en los capilares y/o el mesangio glomerular. En general, la enfermedad renal es secundaria a un proceso infeccioso (faringitis estreptocócica, endocarditis, derivación auriculoventricular infectada o sepsis visceral) o multisistémico (lupus eritematoso sistémico, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia, etc.), pero en algunos casos aparece sobreañadida a una nefropatía glomerular primitiva (mesangiocapilar, mesangial IgA o membranosa). Por último, en un pequeño porcentaje de casos no se identifica la enfermedad causal y se consideran formas idiopáticas de GNRP por inmunocomplejos.

GNRP "inmunonegativa" (tipo III). Esta enfermedad renal, también denominada GNRP "pauciinmune", constituye otro 40% de los casos y es la modalidad más frecuente en pacientes de edad avanzada. Como ya se ha señalado, se caracteriza por la ausencia de inmunoglobulinas o de complemento en los glomérulos renales, así como por la ausencia de depósitos electrodensos al examen con el microscopio electrónico.

El mecanismo patogénico de la GNRP "inmunonegativa" es desconocido, aunque probablemente sea también de origen inmune. La ausencia de inmunoglobulinas y complemento en los glomérulos parece descartar un mecanismo de tipo humoral. Por el contrario, la presencia de monocitos y/o macrófagos en las semilunas epiteliales sugiere un mecanismo relacionado con la inmunidad celular. Recientemente se ha señalado que el 70-80% de los casos de GNRP inmunonegativas muestran ANCA positivos, tal como sucede en las vasculitis necrosantes sistémicas y en la granulomatosis de We-

gener. Se ha sugerido que la GNRP tipo III idiopática representa una variedad de vasculitis necrosante, en la que los vasos afectados son sólo (o predominantemente) los capilares glomerulares y que cursa sin alteraciones extrarrenales.

Clínica y laboratorio. La GNRP es poco frecuente, aunque no excepcional, ya que constituye el 2% de todas las glomerulopatías. Los hallazgos clínicos y analíticos que se describen a continuación corresponden principalmente a las formas idiopáticas.

La enfermedad predomina en individuos de más de 50 años, si bien puede sobrevenir a cualquier edad, y es más frecuente en los varones. En la mayoría de los casos no hay evidencia de una infección bacteriana o vírica previa. El comienzo de las manifestaciones renales puede ser muy agudo, con oliguria intensa e incluso anuria, pero en más de la mitad el inicio es insidioso y los síntomas dominantes son los de una insuficiencia renal que progresa con gran rapidez. Los edemas y los signos de congestión circulatoria son frecuentes, pero la hipertensión suele ser moderada o incluso faltar. No suele haber fiebre y los signos de afección multisistémica sólo se observan en los casos secundarios. La proteinuria es constante, incluso intensa, pero el síndrome nefrótico es raro. La mayoría de los pacientes presentan hematuria macroscópica y/o microscópica, así como hematíes dismórficos y cilindros hemáticos, pero el grado de anomalías del sedimento urinario no guarda relación con el deterioro del funcionamiento renal. La elevación del BUN, de la creatinina y de otros compuestos nitrogenados es constante y, por definición, progresiva, aunque la velocidad de progresión es muy variable de un paciente a otro. Los riñones son de tamaño normal. Una cuarta parte de los pacientes requiere diálisis inmediata al ser vistos por vez primera, y la mayoría de los restantes, en el plazo de 1-3 semanas. La anemia es muy frecuente pero rara vez es de tipo microangiopático. Los componentes C1q, C4, C3 y C_{H50} del complemento sérico son normales en la forma idiopática de la enfermedad, aunque a veces se observan descensos moderados del C3. Los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) suelen hallarse elevados tanto en sangre como en orina. Las crioglobulinas, antiestreptolisinas, anticuerpos antinucleares, anti-MBG e inmunocomplejos circulantes suelen ser negativos en la forma idiopática de la enfermedad. En los casos idiopáticos de GNRP “inmunonegativa”, y en las formas asociadas a la poliarteritis microscópica, los ANCA son positivos en más del 70% de los casos y muestran, en general, un patrón perinuclear (P-ANCA), con especificidad para la mieloperoxidasa (MPO). Por el contrario, en las formas asociadas a la granulomatosis de Wegener, la mayoría de los ANCA muestran un patrón citoplasmático (C-ANCA), con especificidad para la proteinasa 3 (PR3).

Histopatología. Las GNRP se caracterizan por el hallazgo de proliferación extracapilar extensa, con formación de semilunas epiteliales en más del 50% de los glomérulos (fig. 6.24). Algunos autores requieren incluso un porcentaje de glomérulos con proliferación extracapilar superior al 70%. Las semilunas están constituidas por células epiteliales proliferadas, leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos. Cuando la proliferación extracapilar es masiva, el espacio de Bowman desaparece y el ovillo glomerular se retrae. En los casos idiopáticos las luces capilares están colapsadas y no se evidencia proliferación endocapilar. Entre las células epiteliales proliferadas es frecuente observar material con las afinidades tintoriales de la fibrina. Los glomérulos pueden presentar además áreas de necrosis. Las arterias son normales en los casos idiopáticos y, por consiguiente, el hallazgo de arteritis es muy sugestivo de enfermedad sistémica subyacente. El intersticio y los túbulos renales se afectan en grado variable. Con el tiempo se produce una fibrosis progresiva de las semilunas y los glomérulos se esclerosan totalmente.

La inmunofluorescencia renal es, por definición, negativa en el tipo III y positiva, con un patrón lineal o granular, en los

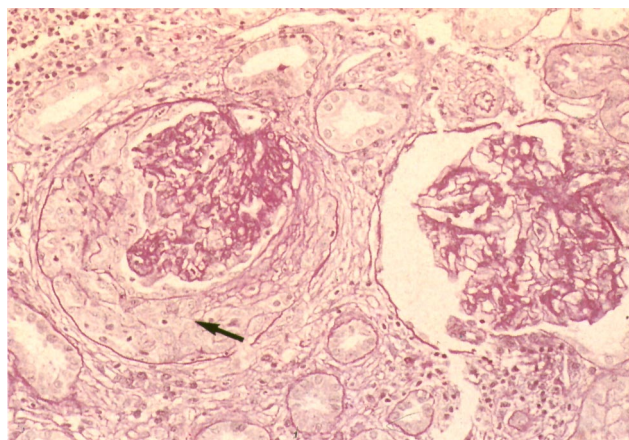


Fig. 6.24. Glomerulonefritis rápidamente progresiva (PAS). Proliferación extracapilar masiva (semiluna epitelial) (flecha) que comprime el ovillo capilar de un glomérulo.

tipos I y II. Un hallazgo casi constante es la presencia de fibrina en el espacio de Bowman y en las semilunas epiteliales.

El microscopio electrónico revela a menudo interrupciones o roturas de MBG, así como polímeros de fibrina en el espacio urinario. Los capilares glomerulares aparecen en general intensamente colapsados y sus paredes no suelen mostrar depósitos electrodensos, excepto que se trate de formas secundarias de la enfermedad.

Evolución y tratamiento. La evolución de las GNRP es en general desfavorable, cualquiera que sea el tratamiento utilizado. En los casos idiopáticos, la recuperación es muy improbable, sobre todo si cursan con oliguria intensa y prolongada, filtrado glomerular inferior a 5 mL/min y el porcentaje de glomérulos con proliferación extracapilar es superior al 70%. Por el contrario, la recuperación funcional es posible en algunos casos secundarios a infecciones o enfermedades sistémicas.

En la GNRP tipo I, la mayoría de los pacientes no tratados evolucionan de modo desfavorable. Para disminuir los niveles de anticuerpos anti-MBG y mejorar la función renal se hallan indicadas las plasmaféresis (2-4 L por sesión en días alternos) y la ciclofosfamida (1-2 mg/kg/día). Aunque los glucocorticoides mejoran la hemorragia pulmonar, no han demostrado su eficacia sobre las lesiones renales. En la GNRP tipo II existe una mayor tendencia a una mejoría espontánea, pero la mayoría de pacientes desarrolla insuficiencia renal irreversible si no son tratados. En general se benefician del empleo de bolos de metilprednisolona intravenosa (500-1.000 mg) durante 3 días consecutivos o alternos, seguidos de prednisona oral (1-2 mg/kg) en días alternos durante varias semanas. Los inmunosupresores y las plasmaféresis probablemente sólo están indicados en casos con insuficiencia renal que requiera diálisis o bien en relación con la afección causal (lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia mixta). En la GNRP tipo III, debido a la evidencia o a la fuerte sospecha de una vasculitis necrosante subyacente, la mayoría de los pacientes se tratan con prednisona (inicialmente en forma de bolo de metilprednisolona intravenosa si la función renal se deteriora con rapidez) y ciclofosfamida oral.

En la actualidad es razonable intentar un tratamiento “activo” en las GNRP vistas en fase inicial, con aclaramiento de la creatinina superior a 5 mL/min, sin lesiones glomerulares o tubulointersticiales irreversibles. En el resto de los pacientes debe evitarse un tratamiento agresivo y asegurar su supervivencia mediante hemodiálisis periódicas. Se aconseja esperar un plazo de tiempo no inferior a 6 meses antes de intentar un trasplante renal, dado que en algunos casos se ha comprobado la recidiva de la enfermedad original en el riñón trasplantado.

Nefropatías glomerulares primitivas de curso crónico o recurrente

Este apartado agrupa un conjunto de enfermedades renales caracterizadas por la localización glomerular de las lesiones patológicas, la presencia de ciertas manifestaciones clínicas comunes y, en general, un curso crónico o recurrente. La etiología suele ser desconocida, la patogenia variable y las lesiones patológicas subyacentes muy diversas. Esta diversidad de imágenes observadas en la biopsia renal constituye la base para su clasificación actual (tabla 6.15).

Nefropatía con cambios mínimos

El término *nefropatía con cambios mínimos* (NCM) se emplea para designar una enfermedad glomerular que cursa siempre con síndrome nefrótico y cuyos glomerulos son prácticamente normales, sin depósitos de inmunoglobulinas ni de complemento. De modo característico, el síndrome nefrótico no se acompaña de hematuria, hipertensión ni insuficiencia renal. La afección ha recibido también el nombre de síndrome nefrótico "ópticamente normal". Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico idiopático en la infancia, y del 70 al 80% de los casos diagnosticados entre los 2 y los 6 años. Asimismo, es responsable del 20% de los casos de síndrome nefrótico idiopático del adulto. La incidencia de la enfermedad es algo más elevada en los varones.

Etiología y patogenia. La etiología de la enfermedad es totalmente desconocida y su patogenia objeto de controversia. Aunque la MBG no muestra alteraciones, se acepta que la anomalía fundamental responsable de la proteinuria consiste en una pérdida de las cargas fijas negativas (polianiones) de la pared de los capilares del glomérulo. Ello permite que sea atravesada con mayor facilidad por las proteínas del plasma, la mayoría de las cuales están cargadas negativamente, y muy en particular por la albúmina sérica. El microscopio electrónico revela fusión de los podocitos, pero esta lesión no es específica y puede comprobarse en la mayoría de las enfermedades glomerulares con proteinuria intensa. Existen muy pocos datos que sugieran que la NCM pueda ser una enfermedad mediada por inmunocomplejos. La inmunofluorescencia renal es negativa y los intentos por demostrar inmunocomplejos circulantes en el suero de los pacientes son contradictorios.

Recientemente se ha sugerido que la NCM podría ser el resultado de un proceso inmunológico de tipo celular, con actividad anormal de los linfocitos T y liberación aumentada de linfocinas, sustancias capaces de aumentar la permeabilidad capilar al disminuir el contenido de polianiones. La actividad anormal de los linfocitos podría explicar algunos hechos observados en la NCM, como la respuesta a los glucocorticoides, las remisiones durante infecciones intercurrentes, la susceptibilidad para contraer infecciones por gérmenes grampositivos y la asociación esporádica de la NCM con la enfermedad de Hodgkin. El síndrome nefrótico asociado a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) muestra cambios mínimos en los glomerulos, acompañados de nefritis intersticial

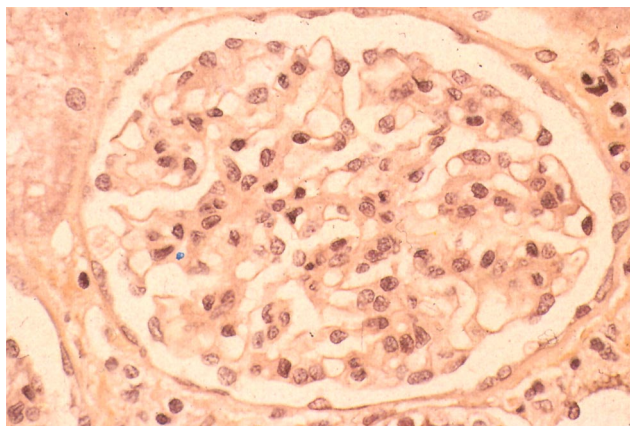


Fig. 6.25. Nefropatía con cambios mínimos (hematoxilina-eosina). Glomérulo de aspecto normal.

aguda. La asociación con atopia y otras manifestaciones alérgicas, así como la aparición de la enfermedad después de una inmunización o de una infección de las vías respiratorias altas, ha sugerido también una respuesta inmunológica mediada por anticuerpos anafilácticos o reagínicos. En los casos de NCM asociados a atopia alérgica se ha observado una mayor incidencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-B12.

Histopatología. En *microscopia óptica* los glomerulos son aparentemente normales o muestran sólo cambios mínimos (fig. 6.25). La proliferación celular es nula o muy discreta y se halla limitada a algunas células del mesangio. La MBG muestra un aspecto normal. Los túbulos renales contienen proteínas y pequeñas gotas de grasas. No se observan lesiones tubulares, intersticiales o vasculares manifestadas. Al *inmunofluorescencia* es negativa y no se detectan depósitos de inmunoglobulinas o complemento, aunque en ocasiones pueden detectarse pequeñas cantidades aisladas de IgM. El *microscopio electrónico* destaca una fusión difusa de las prolongaciones citoplasmáticas del epitelio visceral o podocitos (fig. 6.26), pero la MBG es normal y no se observan depósitos patológicos en relación con ella.

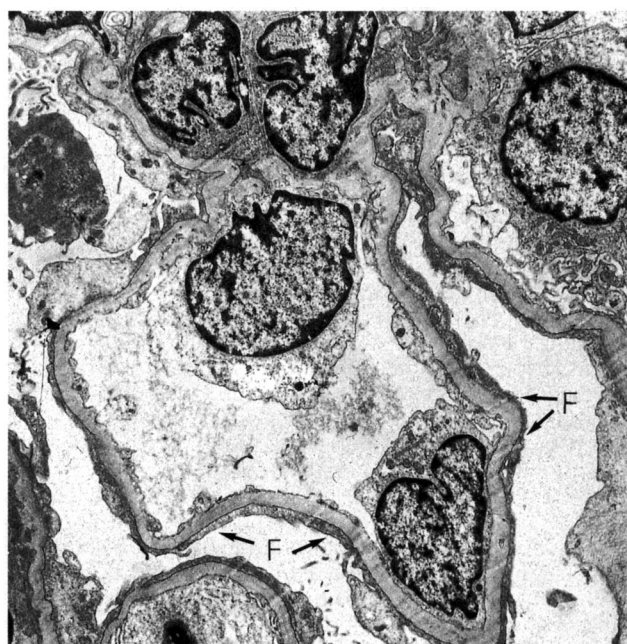


Fig. 6.26. Nefropatía con cambios mínimos (microscopia electrónica). Fusión de los podocitos (F). (x 1.490.)

TABLA 6.15. Nefropatías glomerulares primitivas de curso crónico o recurrente

Nefropatías con cambios mínimos
Glomerulosclerosis focal
Nefropatía membranosa
Nefropatía mesangial IgA
Glomerulonefritis mesangiocapilar
Tipo I
Tipo II
Otras variedades

Clínica y laboratorio. El signo clínico dominante lo constituyen los edemas y casi todos los pacientes muestran un síndrome nefrótico muy manifiesto. En algunos casos, los edemas se acompañan de ascitis y derrame pleural. En la fase de formación de los edemas disminuyen la diuresis y el contenido en sodio de la orina. La proteinuria es muy intensa, superior a 3,5 g/24 h/1,73 m² en los adultos, y en general muy selectiva con predominio de la albúmina y de las globulinas de bajo peso molecular (aclaramiento IgG/transferrina < 0,10). En los niños, la proteinuria es superior a 40 mg/h/m². El sedimento urinario suele ser normal, aunque en una minoría de casos se comprueba microhematuria leve. La hipoproteínea es constante y la albúmina sérica está francamente descendida, aunque no existe una correlación estricta entre la intensidad de la proteinuria y el grado de hipoalbuminemia. Los valores séricos de α_2 -globulinas y betaglobulinas están aumentados, mientras que los niveles de α_1 -globulinas y gammaglobulinas suelen ser bajos. Cuando se dosifica la tasa de inmunoglobulinas en el suero de los pacientes se comprueba una disminución significativa de la IgG y un ligero aumento de la IgM. En la mayoría de los casos se observa un aumento del colesterol total, los triglicéridos y los fosfolípidos en el suero, aumentos que guardan una correlación inversa con los niveles de albúmina sérica. Las LDL y VLDL están aumentadas y la concentración de HDL puede ser alta, normal o baja. En general se comprueba una hiperlipoproteinemia tipo IIa o IIb (60%) y, con menor frecuencia, tipo V (30%) o IV (10%). La orina contiene cuerpos grasos y ésteres de colesterol. El aclaramiento de la creatinina endógena suele estar algo disminuido en los pacientes edematosos, pero el nitrógeno ureico y la creatinina en plasma sólo están elevados en los casos complicados. La hipertensión es un hallazgo infrecuente. Las diferentes fracciones del complemento sérico y la properdina son normales.

Evolución y tratamiento. Aunque se pueden observar remisiones espontáneas o en el curso de infecciones intercurrentes como el sarampión, en la mayoría de los casos las remisiones sólo se obtienen con el empleo de glucocorticoides y/o inmunodepresores. Mientras persiste el síndrome nefrótico pueden producirse complicaciones, en particular procesos infecciosos, fenómenos tromboembólicos y episodios de hipovolemia, *shock* e insuficiencia renal aguda. La causa de muerte más frecuente antes de la introducción de los antibióticos eran las infecciones por gérmenes grampositivos y, en especial, la peritonitis neumocócica. La incidencia de trombosis de las venas renales, embolia pulmonar y trombosis arterial o venosa periférica está aumentada en los pacientes con síndrome nefrótico. Este estado de hipercoagulabilidad es característico del síndrome nefrótico y se relaciona con un aumento de los niveles de fibrinógeno y de los factores V, VII, VIII y X, así como con un descenso de los niveles de antitrombina III.

Aunque la trombosis de las venas renales se ha descrito como causa del síndrome nefrótico, se acepta que en la mayoría de los casos es un fenómeno secundario, favorecido por las alteraciones de la coagulación observadas en estos pacientes. En algunos enfermos con hipoalbuminemia grave, hipovolemia y bajo gasto cardíaco pueden producirse *shock* e insuficiencia renal aguda. El empleo abusivo de diuréticos o de AINE puede favorecer esta última complicación.

El empleo de glucocorticoides y fármacos inmunodepresores ha demostrado su eficacia para inducir remisiones completas y duraderas en los pacientes con NCM, aunque las recidivas son frecuentes. En la mayoría de los casos, los fármacos de elección son los glucocorticoides. Las dosis recomendadas son 1-1,5 mg/kg/día de prednisona oral en el adulto y de 60 mg/m²/día en los niños (máximo 80 mg/día). Estas dosis se mantienen durante un mínimo de 4 semanas, momento en que la proteinuria es nula o mínima en los casos que responden satisfactoriamente. A continuación se disminuyen las dosis a 0,9-1 mg/kg en días alternos en los adultos, y a 35-40 mg/m² en días alternos en los niños, durante otras

4 semanas. Transcurridas estas 8 semanas, si el paciente continúa sin proteinuria, se reducen las dosis de forma progresiva hasta su completa supresión en un período en general inferior a 10-12 semanas. Los adultos pueden requerir tratamientos más prolongados antes de obtener una remisión.

Con esta modalidad de tratamiento pueden obtenerse diversas respuestas. En la infancia, la mayoría de los casos (93%) son corticosenesibles y en ellos se obtiene una remisión completa del síndrome nefrótico, mientras que sólo una minoría (7%) son corticorresistentes. De los pacientes corticosenesibles, en alrededor de 1/3 de los casos la remisión es completa y definitiva (38%), pero en los casos restantes se producen recidivas frecuentes (42%) o infrecuentes (19%) del síndrome nefrótico tras suspender los glucocorticoides. Por último, de los pacientes corticorresistentes, algunos nunca responden al tratamiento con glucocorticoides (70%) y otros lo hacen tardíamente (30%). En los adultos la respuesta es parecida, pero la incidencia de recidivas muy frecuentes es menor y hay una mayor incidencia de remisiones tardías.

Las recidivas, en enfermos previamente corticosenesibles, pueden tratarse de nuevo con glucocorticoides o asociar fármacos inmunodepresores al tratamiento. Los pacientes con recidivas frecuentes pueden continuar con prednisona durante un período adicional de 6 meses (35 mg/m² en días alternos en los niños y 0,8-1 mg/kg en días alternos en los adultos). La administración conjunta de prednisona y ciclofosfamida parece inducir remisiones más prolongadas en pacientes que recidivan con mucha frecuencia. La ciclofosfamida se emplea a dosis de 2-2,5 mg/kg/día durante 8 semanas. Las dosis mayores no son más eficaces y se acompañan de efectos indeseables. No se recomiendan más de 2 tandas de ciclofosfamida. La ciclofosfamida y otros inmunodepresores como el clorambucilo (0,15-0,2 mg/kg/día durante 8 semanas) o la ciclosporina A (4-7 mg/kg/día) son también útiles en los pacientes cuya proteinuria reaparece en cuanto se inicia el descenso de las dosis de prednisona (corticodependencia), pero sólo son eficaces en una minoría de enfermos corticorresistentes.

A pesar de todas estas dificultades en el tratamiento, el pronóstico a largo plazo de la NCM es bastante satisfactorio, con un porcentaje de supervivencia a los 10 años superior al 95%.

Glomerulosclerosis focal

Esta nefropatía, conocida también con el nombre de "hialinosis segmentaria y focal", se caracteriza por el hallazgo de áreas de esclerosis glomerular con depósitos de IgM y C3 en pacientes portadores, en general, de un síndrome nefrótico corticorresistente. A diferencia de la NCM, la proteinuria no es selectiva, el sedimento contiene hematíes y es frecuente el desarrollo de hipertensión o insuficiencia renal. La enfermedad es más frecuente en niños y adolescentes y existe un ligero predominio en los varones. Se observa en alrededor del 10% de los síndromes nefróticos idiopáticos de la infancia y en casi el 20% de los del adulto.

Etiología y patogenia. La glomerulosclerosis focal (GSF) es una enfermedad de causa desconocida. La presencia de IgM y C3 en las lesiones glomerulares sugiere un mecanismo patogénico de naturaleza inmunológica, pero también puede tratarse de depósitos inespecíficos relacionados con el elevado peso molecular de la IgM.

En algunos casos, la GSF aparece en individuos diagnosticados previamente de NCM o asociada a una glomerulonefritis proliferativa mesangial. Se discute si la GSF es una enfermedad autónoma o una forma evolutiva desfavorable de estas dos afecciones.

Se han descrito lesiones de GSF en los adictos a la heroína, la nefropatía del reflujo vesicoureteral, la nefropatía por analgésicos, la nefropatía del SIDA, el rechazo crónico del injerto renal, la agenesia renal unilateral y la nefrectomía parcial. En estos últimos casos, las lesiones de GSF en los glomérulos

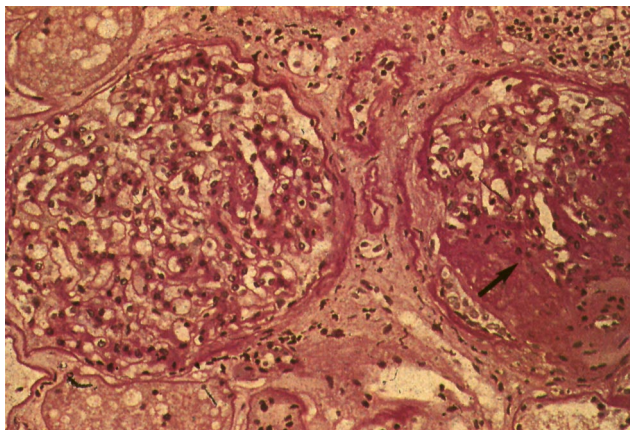


Fig. 6.27. Glomerulosclerosis focal (PAS). Área de hialinización segmentaria y focal en un glomerulo (flecha), junto a otro normal.

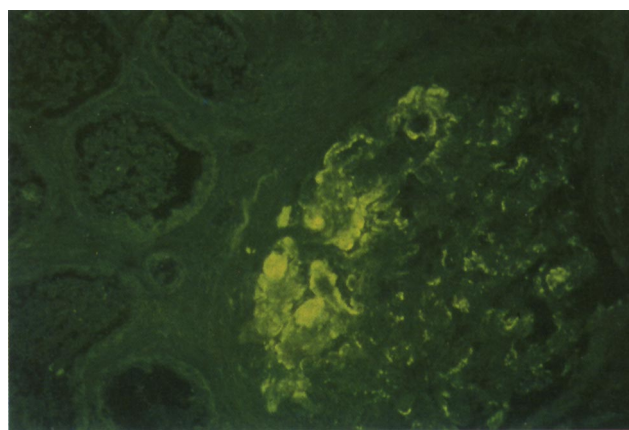


Fig. 6.28. Glomerulosclerosis focal (inmunofluorescencia, IgM). Voluminosos depósitos de IgM localizados en un segmento de ovillo glomerular.

culos residuales sugieren que esta lesión puede también obedecer a fenómenos de hiperfiltración; la sobrecarga proteica agrava las lesiones de GSF. Asimismo, se han descrito lesiones de esclerosis glomerular focal sobreañadidas a otras nefropatías glomerulares primitivas (GNA postestreptocócica, NCM, nefropatía membranosa, nefropatía IgA, etc.) y en algunas glomerulitis asociadas a enfermedades sistémicas.

Histopatología. La lesión se caracteriza por áreas de esclerosis glomerular que afectan sólo algunos glomerulos (focal) y, en los glomerulos afectados, únicamente algunas asas capilares (segmentaria). En estas áreas se observan depósitos hialinos PAS-positivos voluminosos y aumento de la matriz mesangial (fig. 6.27). Se inicia y predomina en los glomerulos yuxtamedulares, pero a medida que la enfermedad progresa afecta también la corteza superficial. La lesión de esclerosis segmentaria se acompaña a veces de hiper celularidad localizada (con células espumosas) y de adherencias capsulares. La inmunofluorescencia (fig. 6.28) muestra depósitos nodulares de IgM y C3 en las áreas afectas, pero es negativa en el resto. El microscopio electrónico confirma la presencia de voluminosos depósitos subendoteliales en dichas áreas, asociada a la fusión de los podocitos en los glomerulos restantes, lo que sugiere que la proteinuria está causada por un aumento difuso de la permeabilidad de los capilares glomerulares y no limitada a las áreas de esclerosis.

Aspectos clínicos y evolutivos. La enfermedad se presenta habitualmente en forma de un síndrome nefrótico idiopático, tanto en el niño como en el adulto. En forma característica, la proteinuria es no selectiva y el sedimento contiene hemafes. Alrededor del 30% de los casos presentan al inicio proteinuria de tipo no nefrótico, pero ello no excluye que pueda aparecer más adelante un síndrome nefrótico. Se observa hematuria microscópica en el 65% de los casos y macroscópica en menos del 10%. Algunos pacientes presentan hipertensión o insuficiencia renal en el momento de descubrirse la enfermedad, sobre todo cuando se trata de adultos. El complemento sérico es normal.

Aunque pueden producirse remisiones espontáneas o inducidas por el tratamiento, éstas son poco frecuentes; la evolución habitual es la progresión de la enfermedad hacia la insuficiencia renal crónica, aunque la velocidad de progresión es variable y difícil de predecir. La supervivencia a los 5 años es del 70%, pero sólo del 40% a los 10 años de descubrirse la enfermedad. El porcentaje de pacientes corticosenesibles es inferior al 15%, aunque se ha observado una disminución moderada de la proteinuria en casi el 30% de los enfermos tratados. La mayoría de los casos corticorresistentes tampoco responden a los inmunodepresores. La ciclosporina A (4-7 mg/kg/día), en general asociada a dosis bajas de predni-

sona (0,5 mg/kg en días alternos), disminuye la proteinuria o induce remisiones en alrededor del 25% de los casos, pero los pacientes recaen al suspender el fármaco. La recidiva de la enfermedad original se produce en alrededor del 30% de los trasplantes renales efectuados en pacientes con glomerulosclerosis focal.

Nefropatía membranosa

La nefropatía membranosa (NM) se caracteriza por un engrosamiento uniforme de la pared de los capilares glomerulares, con depósitos granulares de IgG y C3 a lo largo de la vertiente externa de la MBG. La nefropatía suele ser idiopática, pero puede ser secundaria a procesos patológicos diversos. En más del 80% de los casos comienza con un síndrome nefrótico, mientras que en el resto cursa con proteinuria asintomática, acompañada o no de hematuria microscópica. Predomina en los adultos, en los que representa la causa más frecuente de síndrome nefrótico idiopático (30-40%). Se ha observado una incidencia elevada del antígeno de histocompatibilidad HLA-DR3 en los casos de origen idiopático.

Etiología y patogenia. La NM se considera en general como el prototipo de enfermedad crónica por inmunocomplejos circulantes que, debido a su pequeño tamaño, atraviesan y se depositan a lo largo de la MBG. Sin embargo, el hallazgo de inmunocomplejos circulantes es inconstante en el suero de los pacientes con NM idiopática. Recientemente se ha sugerido la posibilidad de su formación *in situ*. El antígeno o los antígenos implicados se depositarían primero entre la lámina rara externa y el epitelio podocitario y, en forma secundaria, los anticuerpos atravesarían la MBG para acoplarse a aquéllos. La naturaleza del antígeno en la forma idiopática de la enfermedad es desconocida. En las formas secundarias es probable que la lesión se desarrolle por la interacción del anticuerpo con antígenos no glomerulares (extrínsecos) previamente implantados en la pared de los capilares glomerulares por afinidades bioquímicas o electrostáticas. Entre los procesos o agentes capaces de provocar una NM destacan las neoplasias (carcinomas y linfomas), diversas infecciones (hepatitis B, sífilis, paludismo, etc.), fármacos (metales pesados, penicilamina, captopril, etc.), afecciones multisistémicas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, sarcoidosis, etc.) y otras causas (tabla 6.16). Sin embargo, sólo en una minoría de los casos se han podido identificar los antígenos relacionados con estos procesos en los depósitos glomerulares. En las formas de NM asociadas a trombosis de las venas renales se acepta que la trombosis es un fenómeno secundario a la nefropatía glomerular. Se ha señalado, además, que los pacientes con NM tienen una inmunidad celular alterada, con una disminución en sangre periférica de los linfoci-

TABLA 6.16. Clasificación de la nefropatía membranosa

Idiopática
Secundaria
Neoplasias
Carcinomas (pulmón, colon, estómago, mama, melanomas)
Linfomas
Infecciones
Hepatitis B
Sífilis (congénita y adquirida)
Lepra
Paludismo (<i>Plasmodium malariae</i>)
Filariasis
Esquistosomiasis
Fármacos
Metales pesados (oro y mercurio)
Penicilamina, captopril, trimetadiona, probenecid
Enfermedades sistémicas
Lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, sarcoidosis
Otros
Drepanocitosis, síndrome de Fanconi, rechazo crónico del injerto renal, pericarditis constrictiva (?), diabetes (?)

tos T cooperadores y un aumento de la actividad de las células T supresoras. La síntesis de inmunoglobulinas está disminuida y los anticuerpos se caracterizan por su baja afinidad con el antígeno, todo lo cual favorecería la formación de inmunocomplejos idóneos para localizarse en las paredes capilares, como ocurre en la NM.

Histopatología. Con las tinciones histológicas ordinarias (fig. 6.29) se observa un engrosamiento uniforme y difuso de la pared de los capilares glomerulares, sin proliferación celular asociada. Este engrosamiento puede resultar, sin embargo, inapreciable en las fases iniciales. Con tinciones especiales se pueden observar pequeños depósitos fucsínófilos a lo largo de la pared capilar, pero el hallazgo más característico, cuando la biopsia se impregna con sales de plata (fig. 6.30), es la presencia de múltiples prolongaciones argirófilas de la membrana basal hacia el espacio urinario de Bowman (*espículas*).

Mediante *inmunofluorescencia* (fig. 6.31) se observan depósitos de IgC y C3 a lo largo de toda la pared capilar, en forma de pequeños gránulos distribuidos de modo muy uniforme. La fijación de IgM, IgA, C1q y C4 es menos frecuente y de menor intensidad. Al *microscopio electrónico* (fig. 6.32) destacan imágenes muy características, que permiten el diagnóstico incluso en fases iniciales. La membrana basal presenta en su vertiente externa depósitos redondeados, subepiteliales,

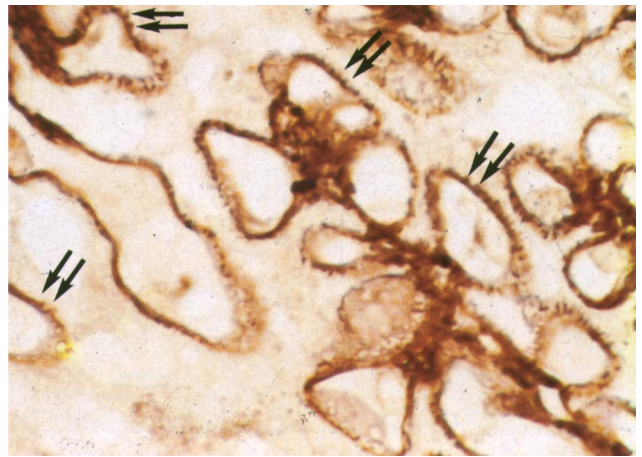


Fig. 6.30. Nefropatía membranosa (plata). Múltiples espículas argirófilas en la vertiente externa de la membrana basal glomerular (flechas).

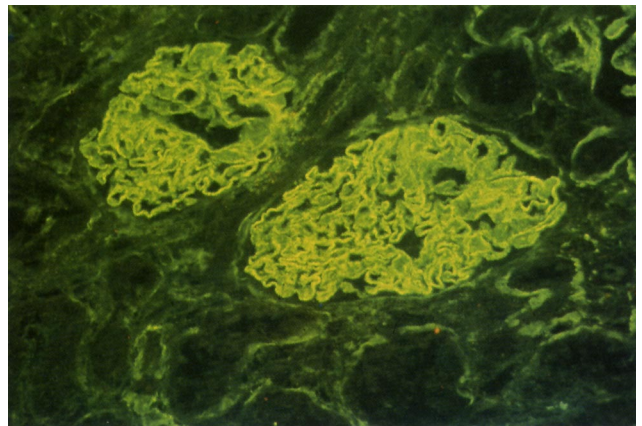


Fig. 6.31. Nefropatía membranosa (inmunofluorescencia, IgG). Depósitos finamente granulares a lo largo de las paredes capilares de los glomérulos.

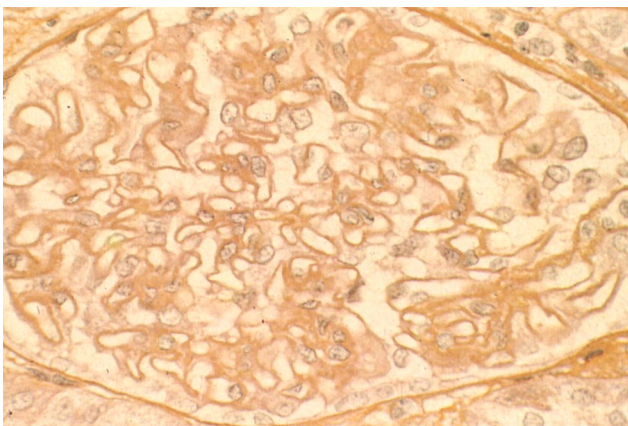


Fig. 6.29. Nefropatía membranosa (tricrómico). Engrosamiento uniforme y difuso de las paredes capilares del glomérulo.

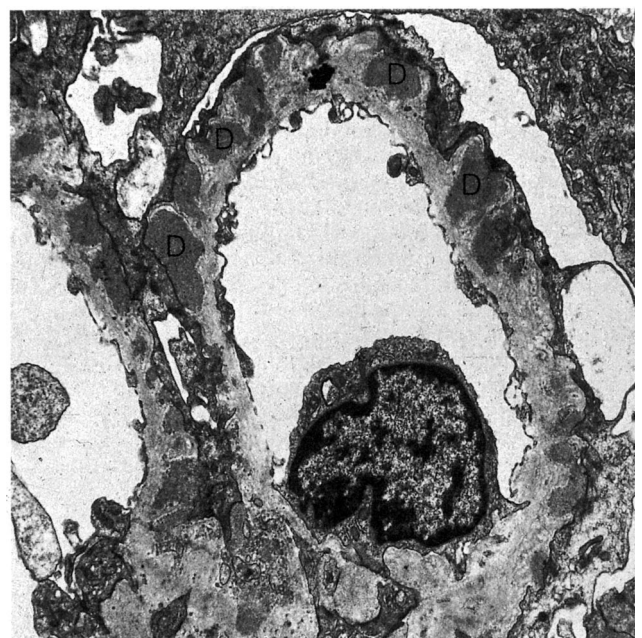


Fig. 6.32. Nefropatía membranosa (microscopía electrónica). Múltiples depósitos subepiteliales (D) en la vertiente externa de la membrana basal glomerular. (x 1.490.)

TABLA 6.17. Hallazgos clínicos y anatomopatológicos en las principales nefropatías glomerulares primitivas

	<i>Nefropatía con cambios mínimos</i>	<i>Glomerulosclerosis focal</i>	<i>Nefropatía membranosa</i>	<i>Nefropatía mesangial IgA</i>	<i>Glomerulonefritis mesangiocapilar</i>
Edad (años)*	2-6	2-6	40-50	15-35	8-16
Sexo (varón/mujer)	2/1	1/1	2/1	2/1	1/1
Síndrome nefrótico	100%	90%	80%	< 10%	60%
Hematuria (macroscópica o microscópica)	20%	70%	60%	90%**	80%
Hipertensión	10%	20%	35%	30%	35%
Insuficiencia renal progresiva	Rara	Frecuente	Inconstante	Inconstante	Constante
Asociaciones	Hodgkin y linfomas Atopia AINE	Heroína Reflujo vesicoureteral Analgésicos Agnesia renal SIDA	Múltiples (infecciones, neoplasias, fármacos, enfermedades sistémicas)	Infecciones respiratorias	Lipodistrofia parcial
Otros hallazgos	—	—	—	IgA sérica ↑ Hiperuricemia B35, B12, DR4	Hipocomplementemia C3 nephritic factor —
HLA	B8, B12, DR7	—	DR3	No demostrada	No demostrada
Corticossensibilidad	> 90%	15-20%	Inconstante	No demostrada	No demostrada
Microscopia óptica	Normal	Esclerosis focal	Engrosamiento y espículas	Proliferación mesangial	Engrosamiento y proliferación Dobles contornos
Inmunofluorescencia	Negativa	IgM y C3 focal y capilar	IgG y C3 difuso y capilar	IgA mesangial	IgG, C3, IgA, IgM difuso y capilar
Microscopia electrónica	Fusión de podocitos	Esclerosis focal	Depósitos subepiteliales	Depósitos mesangiales	Depósitos subendoteliales (tipo I) y en la MBG (tipo II)

*Predominio de edad al inicio. **Recurrente en el 50%. AINE: antiinflamatorios no esteroides; MBG: membrana basal glomerular.

de densidad elevada y dispuestos a intervalos más o menos regulares. Entre estos depósitos subepiteliales se observan, de modo casi constante, proyecciones de la membrana basal, que se corresponden con las espículas argirófilas observadas con el microscopio óptico. Los podocitos están total o parcialmente fusionados.

Clínica y laboratorio. La NM puede aparecer a cualquier edad, pero es poco frecuente en la infancia, y la mayoría de los casos idiopáticos se descubren a partir de la cuarta década (tabla 6.17). Se presenta en forma de un síndrome nefrótico franco o bien por el hallazgo casual de proteinuria asintomática, con microhematuria o sin ella. La frecuencia del síndrome nefrótico en el momento de descubrir la enfermedad se estima en un 80% de los casos. La proteinuria es en general no selectiva. La presencia de hematíes en el sedimento es muy frecuente, pero no constante. Por el contrario, la hematuria macroscópica es muy rara, sobre todo en el adulto, y sugiere la posibilidad de una trombosis de las venas renales. En el momento del diagnóstico, la NM no suele acompañarse de hipertensión ni insuficiencia renal. Sin embargo, en los pacientes adultos se observa una disminución moderada del filtrado glomerular o una tendencia hipertensiva en casi la mitad de los casos. La enfermedad no está precedida por episodios infecciosos. La tasa de ASO es normal, así como los niveles séricos de C3 en la forma idiopática de la enfermedad. Debido a la relativa frecuencia de formas secundarias, deben efectuarse determinaciones sistemáticas de anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA, factor reumatoide, VDRL, HBsAg, etc., y orientar la exploración del paciente en busca de enfermedades asociadas y, en particular, de neoplasias ocultas en los individuos de edad avanzada.

Evolución y tratamiento. La NM idiopática se caracteriza por un curso lentamente progresivo, aunque son posibles diversos tipos de evolución. En alrededor del 25% de los pacientes se produce una remisión espontánea de la enfermedad, más frecuente en la infancia que en la edad adulta. La mayoría de las remisiones se observan en formas histológicas poco evolucionadas. En otros casos, las remisiones son incompletas o la enfermedad permanece estacionaria durante

largos períodos. Por último, el 10% de los casos observados en la infancia y alrededor del 30% de los que afectan a adultos evolucionan hacia la insuficiencia renal terminal, algunas veces de forma rápida. La supervivencia a los 10 años en la NM idiopática es de alrededor del 75%, y a los 15 años es del 50% en los pacientes no tratados. El pronóstico es peor y la evolución hacia la insuficiencia renal terminal más frecuente en los adultos que mantienen una proteinuria intensa (más de 10 g/día) y presentan déficit de la función renal en el momento del diagnóstico.

Entre las causas que pueden provocar un deterioro rápido de la función renal se incluyen la trombosis de las venas renales, el desarrollo de una GNRP sobreañadida o la aparición de una nefritis intersticial por hipersensibilidad a fármacos. La trombosis de las venas renales, unilateral o bilateral, no es una circunstancia rara, ya que acontece en casi el 50% de los casos, y se debe sospechar en los pacientes con tromboembolia pulmonar, asimetría del tamaño renal, hematuria macroscópica, anomalías urográficas o descenso rápido del funcionalismo renal.

En alrededor del 10% de los adultos se descubre una neoplasia poco antes o en los meses que siguen al diagnóstico de una NM, siendo ésta la nefropatía que con mayor frecuencia se demuestra en los enfermos neoplásicos con síndrome nefrótico.

La existencia de remisiones espontáneas dificulta la valoración del efecto beneficioso de tratamientos específicos en la NM idiopática. Los pacientes con pronóstico favorable (niños y adultos sin proteinuria masiva) no requieren tratamiento. La mayoría de los autores estima que los glucocorticoides aislados tienen un valor limitado en el tratamiento de la NM, pero algunos estudios sugieren que su empleo combinado con ciclofosfamida o con azatioprina parece favorecer una disminución significativa de la proteinuria, un mayor número de remisiones y una mejor conservación de la función renal. El tratamiento está indicado en adultos con proteinuria intensa, síndrome nefrótico y/o deterioro progresivo del funcionalismo renal.

La NM recidiva muy pocas veces en el riñón trasplantado, pero, por el contrario, se ha descrito cierto número de casos de NM *de novo* en el injerto renal efectuado a pacientes afectados por otra nefropatía previa.

Nefropatía mesangial IgA

Esta nefropatía, descrita en 1968 por BERGER, se caracteriza por depósitos difusos y predominantes de IgA en el mesangio glomerular. La enfermedad, propia de adolescentes y adultos jóvenes, es una de las causas más frecuentes de hematuria macroscópica recurrente y aparentemente idiopática. En EE.UU. la nefropatía mesangial IgA constituye el 10% de las nefropatías glomerulares primitivas, en Europa alrededor del 20% y en Japón entre el 30 y el 40%.

Etiología y patogenia. La etiología se desconoce, pero la nefropatía parece causada por el depósito, en el mesangio glomerular, de inmunocomplejos que contienen principalmente IgA. Esta inmunoglobulina constituye el anticuerpo frente a antígenos de origen extrarrenal que se expresan habitualmente en las mucosas respiratoria o digestiva. La frecuente asociación de una infección respiratoria alta con un episodio de hematuria macroscópica sugiere la combinación de un antígeno exógeno, quizá de naturaleza vírica, con la IgA de origen mucoso o *IgA secretora* y su ulterior depósito renal. La IgA que se deposita en el mesangio glomerular es de tipo polimérico, a diferencia de la IgA sérica que es monomérica, y la respuesta inmune mediada por la IgA se relaciona con el sistema inmune secretor de las mucosas más que con la inmunidad sistémica. Entre los posibles mecanismos causales de la nefropatía IgA se ha implicado también tanto una síntesis aumentada como un aclaramiento hepático disminuido de la IgA. La presencia adicional de C3 en los depósitos mesangiales sugiere una activación secundaria del complemento por la vía alternativa. El origen humoral de la anomalía causante de la nefropatía IgA es sugerido por el hecho de que la enfermedad recidiva algunas veces en el riñón trasplantado.

Algunos autores han sugerido que la nefropatía IgA puede ser una forma monosintomática de *síndrome de Schönlein-Henoch*, dado que ambas afecciones tienen en común los brotes de hematuria macroscópica, los depósitos de IgA en el glomérulo e incluso la presencia de IgA en los capilares de la dermis. Los depósitos mesangiales de IgA son también prominentes en la nefropatía de los pacientes con *cirrosis hepática alcohólica*. Además, la nefropatía IgA se ha descrito asociada a otras enfermedades (infecciones, neoplasias).

Histopatología. Al microscopio óptico (fig. 6.33), los glomérulos pueden presentar un aspecto normal o casi normal, pero en la mayoría de los casos se observa un engrosamiento del mesangio, acompañado de proliferación de las células mesangiales, que puede tener un carácter segmentario y fo-

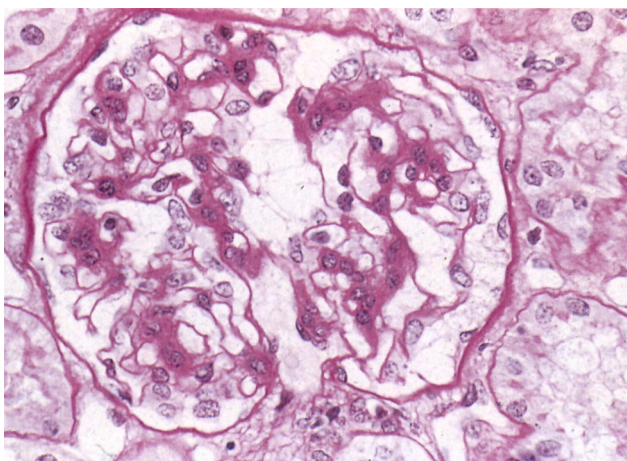


Fig. 6.33. Nefropatía mesangial IgA (PAS). Engrosamiento del mesangio glomerular con aspecto normal de las paredes capilares.

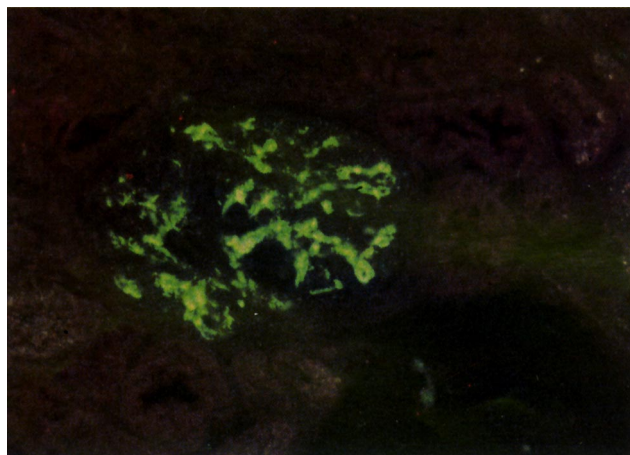


Fig. 6.34. Nefropatía mesangial IgA (inmunofluorescencia, IgA). Disposición netamente mesangial de los depósitos de IgA, con aspecto "arborescente" de la fijación.

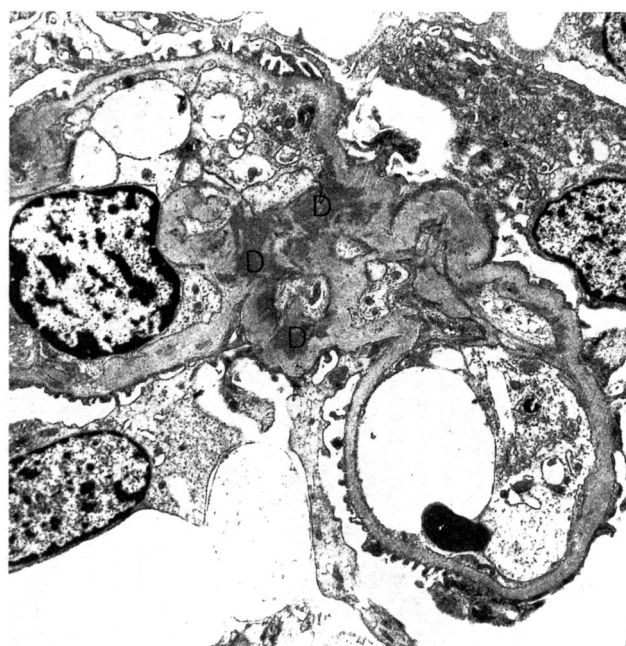


Fig. 6.35. Nefropatía mesangial IgA (microscopia electrónica). Depósitos localizados en el mesangio glomerular (D). (x 1.490.)

cal o bien constituir una forma proliferativa difusa. Las asas capilares periféricas tienen un aspecto normal o muestran sólo engrosamientos localizados.

En el examen por inmunofluorescencia se observan, de modo característico, depósitos mesangiales difusos de IgA (fig. 6.34) acompañados en más del 80% de los casos de C3 y, con menor frecuencia, de IgG o de IgM. Al microscopio electrónico (fig. 6.35) se aprecian depósitos densos a los electrones en el mesangio glomerular.

Clínica y laboratorio. La nefropatía con IgA mesangial es 2 veces más frecuente en el varón que en la mujer y se descubre de modo preferente en adultos jóvenes. Se ha señalado una menor incidencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA-B35 y DR4 en los pacientes con esta afección, así como la existencia de casos familiares.

La nefropatía se manifiesta por hematurias macroscópicas recurrentes en alrededor de la mitad de los casos, y éstas son más frecuentes en los niños que en los adultos. De

modo muy característico, las hematurias sobrevienen durante las primeras 24 o 48 h de un episodio infeccioso de las vías respiratorias altas o, con menor frecuencia, después de un esfuerzo físico intenso o de una intervención rinofaríngea. El intervalo entre las hematurias es muy variable y, en general, la frecuencia de las hematurias tiende a disminuir con el tiempo. Entre los episodios de hematuria macroscópica suelen persistir una proteinuria moderada, en general inferior a 1 g/24 h, y una hematuria microscópica con hemáties dismórficos. La proteinuria puede incluso desaparecer de modo transitorio. El síndrome nefrótico es muy poco frecuente. En el momento de descubrir la enfermedad, alrededor del 30% de los pacientes presentan hipertensión leve o moderada, pero se han descrito casos con hipertensión maligna. En el momento del diagnóstico, la función renal suele ser normal, sobre todo en los niños, pero alrededor de 1/3 de los pacientes adultos muestran cifras de creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda transitoria coincidiendo con episodios de hematuria macroscópica. Los valores séricos de IgA están elevados en casi el 50% de los casos. No se observa hipocomplementemia.

Evolución y tratamiento. La nefropatía IgA se consideró, inicialmente, una enfermedad de pronóstico benigno, sobre todo en los niños. Hoy en día se admite que, al menos en los adultos, la mayoría de los casos tienen un curso lentamente progresivo. La supervivencia del riñón a los 10 años del comienzo aparente de la enfermedad es de alrededor del 85% y a los 20 años del 75%. No obstante, la velocidad de progresión de la insuficiencia renal varía de un paciente a otro, siendo factores de mal pronóstico la edad, el sexo masculino, la proteinuria intensa y persistente y el hallazgo de hipertensión o de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, así como la gravedad de las lesiones histológicas tanto glomerulares (semilunas, esclerosis) como intersticiales (fibrosis). Por el contrario, los pacientes con antecedentes de hematurias recurrentes tienen mejor pronóstico que los que carecen de ellos. El tratamiento es sólo sintomático.

Glomerulonefritis mesangiocapilar

La glomerulonefritis mesangiocapilar (GNMC) se caracteriza por asociar una proliferación de las células del mesangio y un engrosamiento de las paredes capilares del glomérulo. Esta nefropatía recibe a menudo otros nombres, como glomerulonefritis *membranoproliferativa*, glomerulonefritis *lobulillar* y glomerulonefritis crónica *hipocomplementémica*. Los principales rasgos distintivos de esta afección son el descubrimiento habitualmente antes de los 30 años, la frecuencia e intensidad de la hipocomplementemia, la posible asociación con lipodistrofia parcial, la frecuencia con que el síndrome nefrótico se acompaña de hematuria, hipertensión y déficit de la función renal, el carácter excepcional de las remisiones y la progresión del curso clínico, con una supervivencia a los 10 años inferior al 50%.

En la mayoría de los pacientes, la GNMC tiene un origen idiopático, pero se han observado lesiones idénticas en pacientes con afecciones diversas. Según los hallazgos ultraestructurales, la GNMC idiopática se clasifica en *tipo I*, cuando los depósitos que engrosan las paredes capilares son subendoteliales, y *tipo II*, cuando se localizan en la propia lámina densa de la MBG.

Etiología y patogenia. La etiología de esta afección es desconocida y los mecanismos patogénicos todavía bastante inciertos. La mayoría de los casos son idiopáticos, pero lesiones idénticas o similares se han observado en pacientes con lupus eritematoso sistémico, endocarditis bacteriana, nefritis de derivación auriculoventricular, malaria crónica, esquistosomiasis, drepanocitosis, bacteriemias crónicas asociadas a abscesos viscerales, hepatitis crónicas por HBsAg y cirrosis hepática por déficit de α_1 -antitripsina.

Una de las características más relevantes de la GNMC es el hallazgo de *hipocomplementemia*, que se debe a un aumento del catabolismo de los componentes del sistema del complemento, pero no a su depósito en el glomérulo, hallazgo común en la GNRP. La hipocomplementemia, intensa y sostenida, no guarda relación con la actividad de la nefropatía y persiste incluso después de la nefrectomía bilateral. La GNMC se asocia a veces a *lipodistrofia parcial*, enfermedad que suele cursar asimismo con hipocomplementemia incluso en ausencia de afección renal. En un porcentaje elevado de pacientes se demuestra en el suero una proteína denominada C3 *nephritic factor* o C3 Ne F, capaz de intervenir en la activación del complemento por la vía alternativa. Existe una relación entre los niveles de C3 Ne F y el grado de hipocomplementemia, pero este factor tampoco se relaciona con la gravedad de la nefropatía y persiste también después de extirpar ambos riñones.

Existen hallazgos que sugieren que la GNMC tipo I representa una enfermedad por inmunocomplejos. Los depósitos glomerulares contienen inmunoglobulinas, así como componentes iniciales del complemento (C1q, C4 y C2), además del C3. Tales componentes iniciales se hallan a menudo descendidos en el suero de los pacientes con GNMC tipo I, lo que sugiere una activación del complemento por la vía clásica iniciada por los inmunocomplejos circulantes. La patogenia de la GNMC tipo II es menos conocida pero se ha sugerido que se trata de una alteración en la biosíntesis o degradación de las membranas basales del riñón, previa al depósito de C3. No suele acompañarse de depósitos glomerulares de inmunoglobulinas y de componentes iniciales C1q, C4 y C2 del complemento, lo que hace muy improbable una activación por la vía clásica. Por el contrario, en la mayoría de los pacientes con GNMC tipo II se demuestra la presencia de C3 Ne F, activación de la vía alternativa y depleción profunda del C3 sérico. No se ha demostrado, sin embargo, que el C3 Ne F sea el responsable del depósito de C3 en los glomérulos renales.

Histopatología. Al microscopio óptico (fig. 6.36) se observa: a) proliferación difusa de las células del mesangio, con aumento de la matriz mesangial y b) engrosamiento de las paredes capilares. El engrosamiento de las paredes capilares se debe tanto a la existencia de depósitos patológicos como al desplazamiento o interposición de la matriz y células mesangiales entre el endotelio y la MBG. El examen de estas paredes con metenamina argéntica suele poner en evidencia una imagen característica en "doble contorno". En algunos casos existen, además, nódulos mesangiales PAS-positivos y acen-

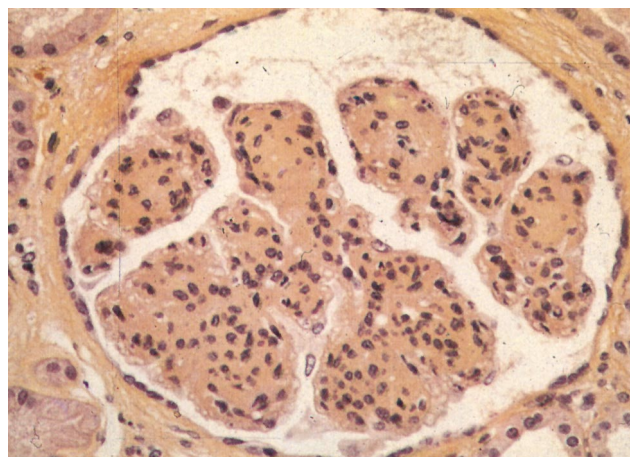


Fig. 6.36. Glomerulonefritis mesangiocapilar (hematoxilina-eosina). Proliferación endocapilar difusa con engrosamiento de las paredes capilares y aumento notable del tejido mesangial, lo que origina el aspecto "lobulado" del ovillo glomerular.

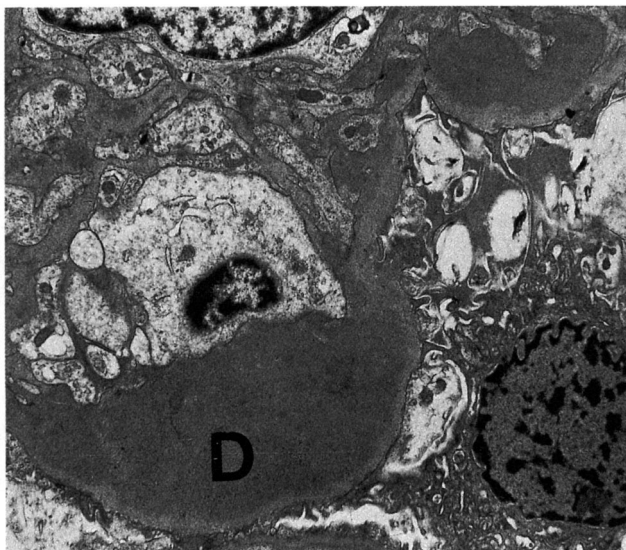


Fig. 6.37. Glomerulonefritis mesangiocapilar tipo I (microscopia electrónica). Voluminosos depósitos subendoteliales (D). ($\times 2.240$.)

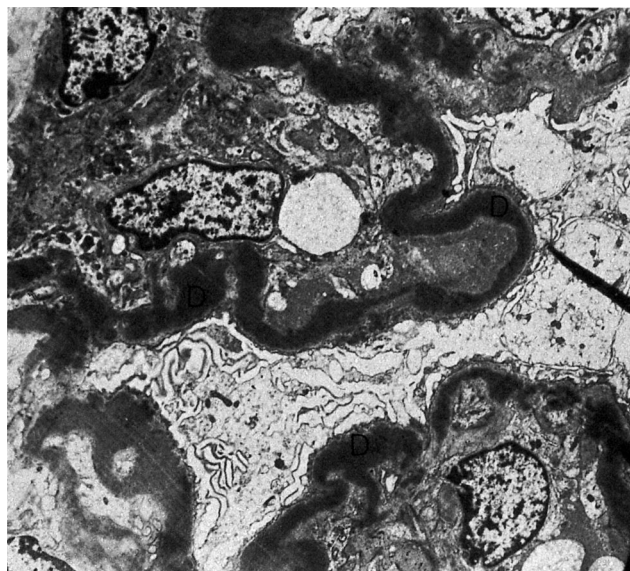


Fig. 6.38. Glomerulonefritis mesangiocapilar tipo II (microscopia electrónica). Depósitos densos en la lámina densa de la membrana basal glomerular. ($\times 976$.)

tuación de la arquitectura lobulillar del glomérulo (glomerulonefritis lobulillar).

La microscopia electrónica ha demostrado dos variedades de lesiones ultraestructurales. En la denominada GNMC tipo I (fig. 6.37) se observan de modo característico depósitos *subendoteliales*, es decir, situados entre la MBG y el endotelio. En la GNMC tipo II (fig. 6.38) se comprueban, por el contrario, depósitos *densos* localizados en el seno de la propia MBG, acintados y que engruesan de modo uniforme la pared capilar. Dichos depósitos se observan, además, en la cápsula de Bowman y en la membrana basal de los túbulos.

En la GNMC tipo I se observan de modo constante depósitos granulares de C3 en los capilares (fig. 6.39), acompañados a menudo de properdina, C1q, C4 e IgG, IgM y, con menor frecuencia, de IgA y fibrinógeno. Por el contrario, en la GNMC tipo II prácticamente sólo se comprueban depósitos de C3 a lo largo de las paredes capilares. El C3 se observa también, aunque de modo más irregular, en la cápsula de Bowman y en las basales tubulares. Por lo general no hay depósitos de inmunoglobulinas ni de otros componentes del complemento.

Clínica y laboratorio. La mayoría de los casos son esporádicos y la enfermedad afecta por igual a los dos sexos. Se observa sobre todo en niños entre los 8 y los 16 años y en adultos jóvenes, casi siempre antes de los 30 años. La GNMC tipo I es 2 veces más frecuente que la GNMC tipo II, pero la sintomatología clínica es prácticamente idéntica en ambos tipos. En más de la mitad de los casos, la enfermedad se manifiesta por un síndrome nefrótico, lo que representa alrededor del 5 al 10% de los casos de síndrome nefrótico idiopático. Con menor frecuencia cursa con proteinuria moderada acompañada de microhematuria en más del 60% de los casos. En los niños es relativamente frecuente que la enfermedad comience como un síndrome nefrítico agudo, precedido por una infección, con proteinuria, hematuria macroscópica, edemas e hipertensión, como una GNA. Sin embargo, rara vez se ha demostrado una relación inequívoca entre una GNA postestreptocócica y el desarrollo ulterior de una GNMC. En los casos de comienzo agudo, la proteinuria persiste y pronto suele aparecer un síndrome nefrótico. La presión arterial y el funcionalismo renal son anormales en casi la mitad de los pacientes. Se ha señalado el hallazgo frecuente de anemia normocrómica desproporcionada al grado de insuficiencia renal.

En la GNMC tipo I, los niveles séricos de C3 están descendidos en el 70-80% de los casos y existe a menudo una dismi-

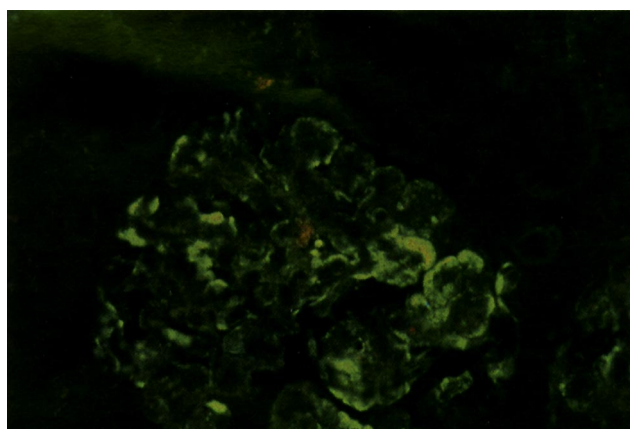


Fig. 6.39. Glomerulonefritis mesangiocapilar (inmunofluorescencia, C3). Voluminosos depósitos de C3 a lo largo de la vertiente interna de las membranas basales de los capilares glomerulares.

nución adicional de C1q, C4 o C2. En algunos pacientes se comprueban fluctuaciones espontáneas de la hipocomplementemia. El C3 Ne F es positivo en el 20% de los pacientes. En la GNMC tipo II se demuestra una disminución del C3 sérico en más del 90% de los casos, en general sin descenso de los componentes iniciales del complemento. Esta disminución del C3 sérico suele ser más intensa y persistente que en el tipo I y, además, se comprueba la presencia de C3 Ne F en el 60% de los casos.

Evolución y tratamiento. La GNMC tiene, por lo común, un curso lento pero inexorable hacia la insuficiencia renal terminal. Las remisiones espontáneas son muy poco frecuentes. El pronóstico es peor en los pacientes con síndrome nefrótico persistente que en aquellos con proteinuria moderada y hematuria. Al parecer, el curso de las GNMC tipo I es algo más favorable que el de las GNMC tipo II. En conjunto, la supervivencia a los 5 años es del 70-80% y a los 10 años del 40-50%. Ningún tratamiento ha demostrado de modo fehaciente ser capaz de modificar el curso de la enfermedad, aunque se ha sugerido el empleo de glucocorticoides a dosis bajas y/o asociados a dipiridamol y ácido acetilsalicílico para retardar el deterioro renal. La recidiva de GNMC después del trasplan-

te renal es poco frecuente en el tipo I, mientras que es casi constante en el tipo II.

Otras variedades de glomerulonefritis

Glomerulonefritis proliferativa mesangial. En alrededor del 10-15% de los casos de síndrome nefrótico idiopático la biopsia renal muestra una *glomerulonefritis proliferativa mesangial*. La inmunofluorescencia puede ser negativa o mostrar depósitos de diferentes inmunoglobulinas o fracciones del complemento, lo que sugiere que la glomerulonefritis proliferativa mesangial es una afección muy heterogénea. Los pacientes con proliferación mesangial leve y, en particular, con inmunofluorescencia negativa, suelen tener un curso benigno.

Por el contrario, los pacientes con lesiones proliferativas mesangiales intensas y, en particular, con depósitos de IgM suelen ser corticorresistentes y, en general, tienen un curso progresivo. Algunos autores proponen para esta última forma la denominación *nefropatía mesangial IgM*, algunos de cuyos casos evolucionan a una GSF. La relación entre la NCM, la GSF y la nefropatía mesangial IgM es objeto de controversia.

Otra enfermedad cuya individualidad se discute es la nefropatía con *depósitos mesangiales aislados de C3*, que suele manifestarse por episodios de hematuria recurrente, con proteinuria asociada o sin ella y, con mucha menor frecuencia, por síndrome nefrótico.

Nefropatía con membranas finas. Recientemente se ha descrito con este nombre (*thin membrane nephropathy*) una afección caracterizada porque la biopsia renal muestra sólo adelgazamientos de la MBG al examen con el microscopio electrónico y porque la inmunofluorescencia es negativa. Esta nefropatía, observada tanto en el niño como en el adulto, es una causa relativamente frecuente de hematuria microscópica persistente y, en ocasiones, cursa también con

hematuria macroscópica recurrente. Los pacientes tienen antecedentes familiares de nefropatía en el 40% de los casos y, al parecer, el pronóstico es benigno. En los casos familiares debe realizarse el diagnóstico diferencial con el síndrome de Alport.

Bibliografía especial

- AARONS I, SMITH PS, DAVIES RA, WOODROFFE AJ, CLARKSON AR. Thin membrane nephropathy: a clinicopathological study. *Clin Nephrol* 1989; 32: 151-158.
- ANDAL A, SAXENA S, CHELLANI HK, SHARMA S. Pure mesangial proliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1989; 51: 314-319.
- BEAUFILS H, ALPHONSE JC, GUEDON J, LEGRAIN M. Focal glomerulosclerosis: Natural history and treatment. *Nephron* 1978; 21: 75-85.
- CAMERON JS, TURNER DR, HEATON J, WILLIAMS DG, OGG CS, CHANTLER C et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983; 74: 175-192.
- COUSER WG. Idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1982; 2: 57-69.
- D'AMICO G. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Nephron* 1985; 41: 1-13.
- DONADIO JV, TORRES VE, VELOSA JA, WAGONER RD, HOLLEY KE, OKAMURA M, et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 1988; 33: 708-715.
- GLASSOCK RJ, ADLER SG, WARD HJ, COHEN AH. Primary glomerular diseases. En: BRENNER BM, RECTOR FC (eds). *The kidney*. Filadelfia, WB Saunders, 1991; 1:182-1.279.
- NISSONSON AR, BARAFF LJ, FINE RN, KNUTSON DW. Poststreptococcal acute glomerulonephritis: fact and controversy. *Ann Intern Med* 1979; 91: 76-85.
- REPORT OF THE INTERNATIONAL STUDY ON KIDNEY DISEASES IN CHILDREN: Primary nephrotic syndrome in children. Clinical significance of histopathology variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981; 20: 765-771.

Nefropatías glomerulares secundarias

A. Darnell Tey y L. Revert Torrellas

El objetivo de este capítulo es describir las nefropatías glomerulares que pueden observarse en diversas enfermedades congénitas o adquiridas que afectan simultáneamente o sucesivamente varios órganos o sistemas.

Enfermedades sistémicas

Lupus eritematoso sistémico

La afección renal en el lupus eritematoso sistémico (LES) se presenta en el 50-75% de los pacientes y alcanza el 90% cuando se recurre al examen histológico. La enfermedad predomina en las mujeres (7:1) y la mayoría de los casos se descubre entre los 15 y los 35 años. La glomerulonefritis (GN) lúpica se considera el prototipo de enfermedad humana mediada por inmunocomplejos circulantes, constituidos principalmente por antígenos nucleares (DNA nativo), IgG y complemento. Tales componentes pueden demostrarse a nivel renal mediante inmunofluorescencia.

Las lesiones renales observadas en el LES han sido clasificadas por la OMS en varios tipos. El *riñón normal* o tipo I se define por la ausencia de lesiones al examen con microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. La GN *lúpica mesangial* o tipo II (10-20%) se caracteriza por proliferación discreta de las células del mesangio y aumento

de la matriz mesangial (fig. 6.40). La inmunofluorescencia muestra depósitos granulares de inmunoglobulinas y complemento de localización exclusivamente mesangial, y el microscopio electrónico demuestra depósitos densos con idéntica localización. La GN *lúpica proliferativa focal* o tipo III (15-30%) muestra áreas localizadas de intensa proliferación celular, con lesiones de necrosis, cariorrexis, adherencias capsulares o esclerosis segmentaria (fig. 6.41). Los depósitos de inmunoglobulinas y complemento son más intensos y se hallan no sólo en el mesangio, sino también en algunos capilares del glomérulo. La GN *lúpica proliferativa difusa* o tipo IV (25-30%) se caracteriza por una afección glomerular mucho más generalizada, con proliferación endocapilar difusa, engrosamiento acusado de las paredes capilares (*wire-loop*) (fig. 6.42), infiltración por polimorfonucleares, áreas de necrosis, cariorrexis, trombos capilares y cuerpos de hematoxilina. Algunos casos muestran además una proliferación extracapilar extensa, tipo glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), o lesiones propias de vasculitis. La inmunofluorescencia y la microscopía electrónica demuestran la difusión de las lesiones y su localización tanto mesangial como capilar. La GN *lúpica membranosa* o tipo V (5-10%) se caracteriza por lesiones análogas a las observadas en las formas idiopáticas, pero acompañadas en general de mayor proliferación mesangial y de depósitos situados también en el mesangio glomerular (fig. 6.43).

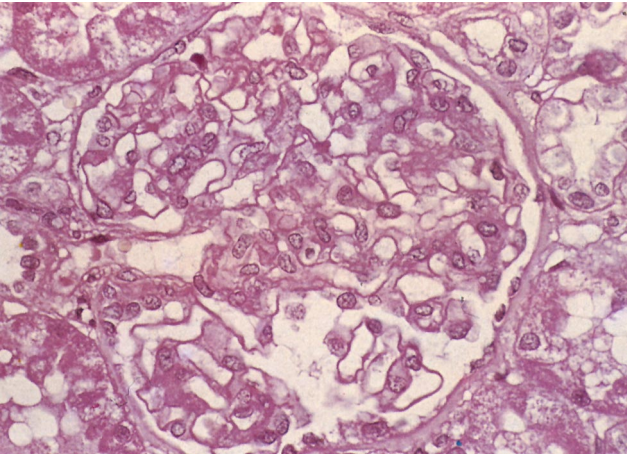


Fig. 6.40. Nefropatía lúpica mesangial (PAS). Proliferación discreta de las células mesangiales y aumento de la matriz mesangial.

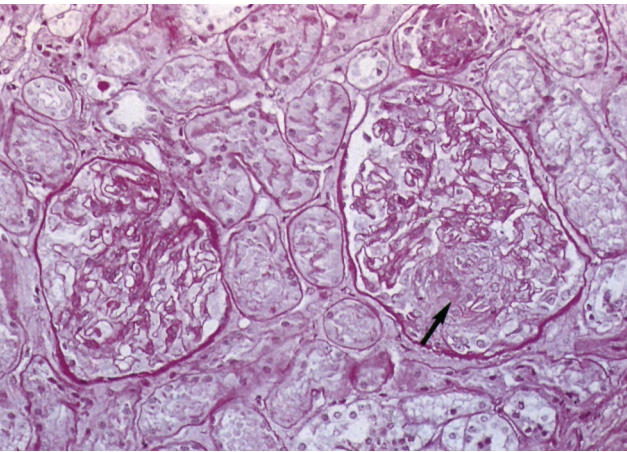


Fig. 6.41. Nefropatía lúpica focal (PAS). Área localizada de proliferación celular y necrosis (flecha) en uno de los glomérulos.

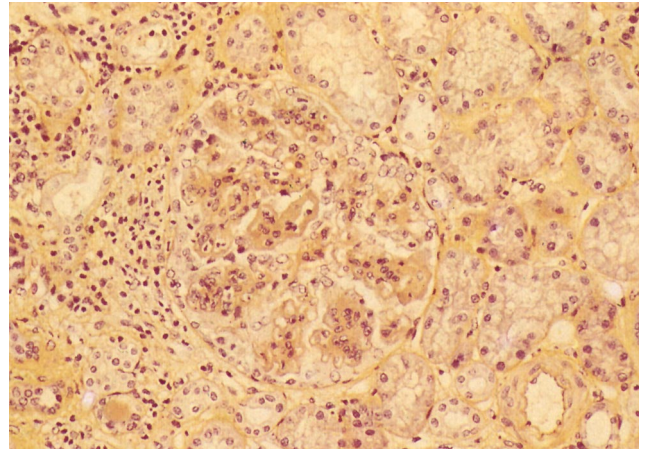


Fig. 6.42. Nefropatía lúpica proliferativa difusa (hematoxilina-eosina). Intensa proliferación endocapilar difusa junto con engrosamientos voluminosos de algunas asas capilares (wire-loop).

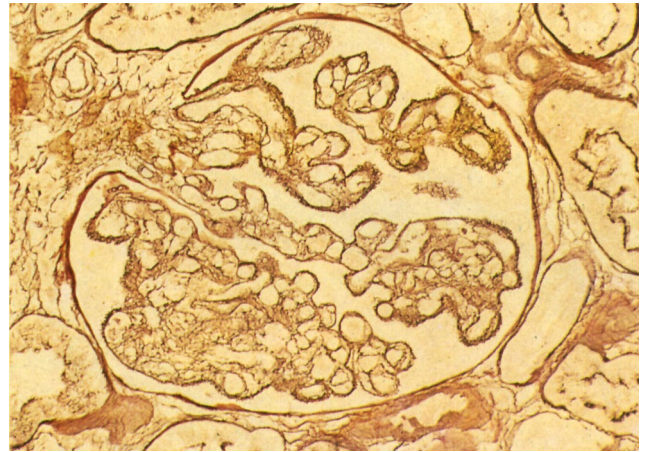


Fig. 6.43. Nefropatía lúpica membranosa (plata). Múltiples espículas en la vertiente externa de la membrana basal glomerular.

Los depósitos glomerulares de la nefropatía lúpica contienen IgG y C3, así como IgM, IgA, fibrina, C1q, C4, C3PA y properdina. La presencia de C1q es muy frecuente y contribuye al diagnóstico diferencial de otras nefropatías glomerulares. El microscopio electrónico muestra depósitos densos a los electrones, de localización mesangial, subendotelial, intramembranosa y/o subepitelial.

Las manifestaciones clínicas de la nefropatía lúpica son muy variadas e incluyen proteinuria, sedimento patológico, edema, hipertensión, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. Aunque las manifestaciones extrarrenales suelen dominar el cuadro clínico en el momento de descubrir la enfermedad, la afectación renal puede ser la primera manifestación de un LES. La ausencia de proteinuria y de alteraciones del sedimento urinario no excluye la existencia de nefropatía (nefritis lúpica silente) y ello es relativamente frecuente en la GN lúpica mesangial, pero también puede observarse en la GN lúpica focal e incluso en la GN lúpica proliferativa difusa.

Los pacientes con GN lúpica mesangial o con GN lúpica focal pueden estar asintomáticos o cursar con anomalías menores, como ligera proteinuria y/o alteraciones del sedimento urinario. La prevalencia de síndrome nefrótico en la GN lúpica focal es inferior al 20% y en general no existe hipertensión o insuficiencia renal. La GN lúpica proliferativa difusa cursa con proteinuria moderada o intensa (100%), síndrome nefrótico (60-90%), microhematuria (65-80%), hipertensión (30-60%) e insuficiencia renal (50-60%). Algunos pacientes de este grupo cursan con clínica de GNRP. La GN lúpica

membranosa se caracteriza por una proteinuria muy copiosa, acompañada en general de un síndrome nefrótico franco y de hematuria microscópica. La presión arterial y el funcionamiento renal suelen afectarse en las fases avanzadas.

Las anomalías serológicas son casi constantes en los pacientes con nefropatía lúpica, especialmente durante las exacerbaciones o precediendo las fases activas de la enfermedad renal. Estas anomalías, más frecuentes en los pacientes no tratados, consisten en anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, niveles séricos elevados de anti-DNA nativo (dsDNA) o desnaturalizado (ssDNA), detección de inmunocomplejos circulantes (DNA-anti-DNA) y presencia de crioinmunoglobulinas. De modo característico, la nefropatía lúpica activa se acompaña de disminución muy acusada de los componentes iniciales (C1q, C4 y C2) y tardíos (C3 y C5) del complemento sérico, así como de la actividad hemolítica total (C_{H50}). También es frecuente observar una activación adicional de la vía alternativa, con descenso de los niveles de properdina y C3 proactivador (C3PA). A diferencia de otros tipos histológicos, la GN lúpica membranosa puede presentarse sin los hallazgos serológicos característicos del LES. La presencia de depósitos de IgG y C3 en la unión dermoepidérmica se correlaciona bastante bien con la actividad de la nefropatía lúpica.

El pronóstico de los pacientes con nefropatía lúpica difiere según el tipo de nefropatía que presentan, incluso con independencia del tratamiento empleado. Los pacientes con GN lúpica mesangial tienen en general buen pronóstico. Suelen

tratarse con dosis moderadas de esteroides, pero suficientes para controlar las manifestaciones extrarrenales de la enfermedad, con adición, si es necesario, de salicilatos o antipalúdicos. La supervivencia a los 10 años es superior al 85%. En los pacientes con GN lúpica focal la supervivencia es algo inferior, entre el 75 y el 85% a los 5 años. Suele recurrirse también a un tratamiento con glucocorticoides capaz de controlar la enfermedad y de prevenir exacerbaciones de la nefropatía. Se discute el empleo de inmunodepresores en este grupo, aun cuando pueden ser útiles si permiten reducir las dosis de glucocorticoides. Los pacientes con GN lúpica membranosa tienen también un pronóstico relativamente bueno y, aun cuando la remisión del síndrome nefrótico con la corticoterapia rara vez es completa, la supervivencia a los 5 años es superior al 80%. El peor pronóstico corresponde a los pacientes con GN lúpica proliferativa difusa. La mayoría desarrolla hipertensión e insuficiencia renal progresiva, aun cuando no todos fallecen por esta causa. La supervivencia a los 5 años se estimaba inferior al 35%, pero en la actualidad es superior al 80% a los 5 años y al 60% a los 10 años, con regímenes terapéuticos agresivos que incluyen glucocorticoides a dosis altas (prednisona oral 1 mg/kg/día) e inmunodepresores (azatioprina o ciclofosfamida 1 a 2,5 mg/kg/día). En las formas graves o fulminantes se ha sugerido el empleo de dosis masivas de metilprednisolona por vía intravenosa (7 a 15 mg/kg/día durante 3 días), o de ciclofosfamida (500-1.000 mg/m² por vía intravenosa cada 1-3 meses). Los resultados son mejores cuando existen lesiones glomerulares activas (necrosis, proliferación celular, etc.) que en presencia de lesiones esclerosantes. El tratamiento no está libre de riesgos mayores y requiere un control clínico y serológico muy cuidadoso. En presencia de insuficiencia renal terminal puede recurrirse a la hemodiálisis o al trasplante renal.

Síndrome de Schönlein-Henoch

Este síndrome se caracteriza por manifestaciones cutáneas, articulares y digestivas, acompañadas con frecuencia de afección renal. Las lesiones cutáneas son casi constantes y consisten en una púrpura petequeal no trombocitopénica y la biopsia cutánea muestra una vasculitis leucocitoclástica. La afección articular se manifiesta por poliartralgias y los síntomas digestivos incluyen dolor abdominal, vómitos y melenas. La enfermedad predomina en niños y adolescentes, y sólo en el 5% de los casos aparece después de los 15 años. El cuadro clínico puede estar precedido por un episodio infeccioso de las vías respiratorias altas.

La afección renal es muy frecuente, superior al 30% en la mayoría de las series publicadas. Sin embargo, si se efectúan análisis de orina en la fase aguda, la prevalencia de afección renal alcanza el 75%. Esta prevalencia aumenta con la edad, el número de brotes y el número de órganos afectados, pero la intensidad de las manifestaciones extrarrenales no guarda una relación estrecha con la gravedad de la nefropatía. Los signos de afección renal incluyen proteinuria (70%), hematuria macroscópica o microscópica (60%) y, con menor frecuencia, síndrome nefrótico (40%) e insuficiencia renal progresiva (25%). La hematuria macroscópica es a menudo el signo clínico dominante y, en ocasiones, el comienzo de la nefropatía sugiere una GN aguda postinfecciosa. El complemento sérico es normal y en la mitad de los casos se han observado niveles séricos elevados de IgA.

En casos leves y estudiados tempranamente, la biopsia renal suele mostrar lesiones mesangiales discretas o una glomerulonefritis proliferativa segmentaria y focal. En casos más graves se comprueba una glomerulonefritis proliferativa difusa, a menudo con áreas de necrosis, infiltración leucocitaria, semilunas epiteliales, esclerosis focal y adherencias capsulares. En una minoría de casos se observa una proliferación extracapilar en más del 50% de los glomérulos, asociada en general a proteinuria franca e insuficiencia renal intensa. La inmunofluorescencia muestra de modo característico depósitos granulares de IgA y fibrina, de carácter difuso y localiza-

ción preferentemente mesangial, pero también de IgG, C3 y properdina, mientras suelen faltar los depósitos de C1q y C4. La microscopia electrónica revela depósitos electrodensos de localización mesangial y/o subendotelial.

La etiología es desconocida. Dado que en el 25% de los pacientes hay antecedentes de alergia, se ha sugerido que el síndrome de Schönlein-Henoch puede ser una manifestación de hipersensibilidad, pero no se ha identificado el alérgeno específico. En general se considera que la enfermedad es una vasculitis difusa de vasos muy pequeños debido a inmunocomplejos circulantes que contienen IgA. Se ha sugerido que la nefropatía mesangial con IgA podría corresponder a una forma monosintomática del síndrome de Schönlein-Henoch.

La enfermedad tiene un curso recurrente en alrededor del 40% de los casos. El pronóstico está determinado por la presencia y la gravedad de la afección renal. La mayoría de los pacientes curan completamente o presentan sólo anomalías menores, como microhematuria persistente, al cabo de varios años del comienzo clínico. Sin embargo, el 5-25% de pacientes con afección renal desarrollan insuficiencia renal progresiva, a menudo con hipertensión arterial. No se ha demostrado que los glucocorticoides, los inmunodepresores o el tratamiento anticoagulante modifiquen sustancialmente el curso de la enfermedad. Sin embargo, un tratamiento agresivo puede estar justificado en formas de comienzo agudo y con proliferación extracapilar grave. Se han comprobado recidivas de la nefropatía en los pacientes trasplantados.

Síndrome de Goodpasture

Se caracteriza por la asociación de GN, hemorragia pulmonar y evidencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG). La etiología se desconoce, pero la GN está causada por anticuerpos de tipo IgG específicos contra antígenos presentes en la MBG. Recientemente se ha establecido que el *antígeno de Goodpasture* se localiza en la región no colágena carboxiterminal (NC1) de la cadena α_3 del colágeno tipo IV de la MBG. El gen que codifica el antígeno de Goodpasture o gen COL4A3 se localiza en la región q35-37 del cromosoma 2. Los anticuerpos anti-MBG reaccionan igualmente con la membrana basal de los alveolos pulmonares.

El síndrome de Goodpasture es más frecuente en los varones y su mayor incidencia se observa alrededor de la tercera década de la vida. Más de la mitad de los pacientes presentan pródromos que sugieren un proceso gripal y algunos casos se han descrito en trabajadores expuestos a derivados volátiles del petróleo. Los episodios de hemorragia pulmonar suelen preceder a las manifestaciones renales, aunque pueden ocurrir de modo simultáneo. Se caracterizan por tos con expectoración hemoptoica, hemoptisis francas y disnea. Suelen acompañarse de hipoxemia y en algunos casos se produce la muerte por hemorragia pulmonar masiva. La radiología pulmonar revela infiltrados parahiliares bilaterales, que pueden variar día a día, y no se acompaña de cavitación. El esputo puede contener macrófagos cargados de hemosiderina. El desarrollo de anemia ferropénica es frecuente. Los pulmones muestran hemorragia alveolar confluyente, similar a la observada en la hemosiderosis pulmonar idiopática.

La nefropatía del síndrome de Goodpasture cursa con proteinuria, hematuria macroscópica y/o microscópica y rápido deterioro de la función renal. La hipertensión es nula o ligera. La intensidad de las lesiones glomerulares es variable y determina el grado de insuficiencia renal. En casos biopsiados de modo precoz y/o con escaso deterioro funcional puede observarse una GN necrosante segmentaria y focal. Sin embargo, en la mayoría de los casos descritos se desarrolla una insuficiencia renal grave y la biopsia muestra una GN con proliferación extracapilar masiva, análoga a la observada en las GNRP idiopáticas (fig. 6.44). De modo muy característico en la inmunofluorescencia destacan depósitos

lineales difusos de IgG a lo largo de las MBG y, de modo menos constante, depósitos segmentarios de C3 (fig. 6.45). El microscopio electrónico no muestra depósitos electrodenso. Los depósitos lineales no son específicos del síndrome de Goodpasture, ya que también se pueden observar en el LES, las angitis necrosantes, la nefropatía diabética y la glomerulosclerosis focal, pero, en el síndrome de Goodpasture, los eluidos de tejido renal y pulmonar permiten detectar anticuerpos anti-MBG, lo que no ocurre en las demás afecciones citadas. La detección de anticuerpos anti-MBG en el suero de los pacientes se observa en más del 90% de los casos estudiados precozmente. Los niveles séricos de C3 son normales. Algunos pacientes con anticuerpos anti-MBG, con hemorragia pulmonar o sin ella, y depósitos lineales en la biopsia renal tienen además ANCA positivos de tipo perinuclear y específicos para la mieloperoxidasa. Se desconocen las implicaciones del hallazgo simultáneo de ambos tipos de anticuerpos. No existe una relación entre el título de anticuerpos anti-MBG y la intensidad de la hemorragia pulmonar o la gravedad de la nefropatía.

La mayoría de los pacientes desarrollan insuficiencia renal progresiva que requiere tratamiento sustitutivo. Aunque las formas segmentarias y focales tienen tendencia a la progresión, a veces se observa un curso relativamente más benigno. Los glucocorticoides, en forma de inyección intravenosa de dosis altas de metilprednisolona (10 mg/kg) durante cortos períodos, son eficaces para conseguir una rápida resolución de la hemorragia pulmonar y de las lesiones radiológicas. En la actualidad está indicado un tratamiento agresivo con dosis altas de prednisona oral (1mg/kg/día), ciclofosfamida (1-2 mg/kg/día) y plasmaféresis intensivas (diarias o en días alternos) en todos los pacientes con un deterioro rápido del funcionalismo renal, independientemente de la magnitud de la hemorragia pulmonar. En los pacientes con lesiones glomerulares crónicas irreversibles están indicados la hemodiálisis y el trasplante renal. Éste debe demorarse hasta que el nivel sérico de anticuerpos anti-MBG sea indetectable, ya que se han comprobado recidivas de la enfermedad original en casi el 30% de los trasplantes efectuados.

Vasculitis necrosantes sistémicas

Las vasculitis necrosantes sistémicas constituyen un grupo heterogéneo de afecciones caracterizadas por inflamación y necrosis segmentaria de los vasos sanguíneos y, en particular, de las arterias (fig. 6.46). Las manifestaciones clínicas y patológicas de los síndromes descritos bajo este término genérico son múltiples y se relacionan con el tipo, el tamaño y la localización de los vasos lesionados, el número y la naturaleza de los órganos afectados y la presencia o la ausencia de factores desencadenantes identificables. La etiología es desconocida, pero existen numerosos datos clínicos y experimentales en favor de un mecanismo patogénico de naturaleza inmunológica.

La afección renal es muy frecuente, entre el 70 y el 90% de los casos según el criterio diagnóstico utilizado, excepto en las vasculitis que afectan a grandes arterias (arteritis de células gigantes y enfermedad de Takayasu).

Poliarteritis nudosa

La forma "clásica" o "macroscópica" de la poliarteritis nudosa (PAN) fue descrita por KUSSMAUL y MAIER en 1866 y cursa con fiebre dolor abdominal, afección muscular, monoartritis, artralgias y lesiones cutáneas (úlceras, nódulos subcutáneos) entre otras. La PAN "clásica" se caracteriza por inflamación necrosante de las arterias de tamaño medio o pequeño y, a nivel renal, principalmente de las arterias interlobulares y arqueadas. En la PAN "clásica" no se afectan los pequeños vasos (arteriolas, venulas y capilares) y no existe glomerulonefritis, excepto en los casos que se solapan con la forma microscópica de la enfermedad. En la fase aguda se observa necrosis fibrinoide, rotura de la elástica inter-

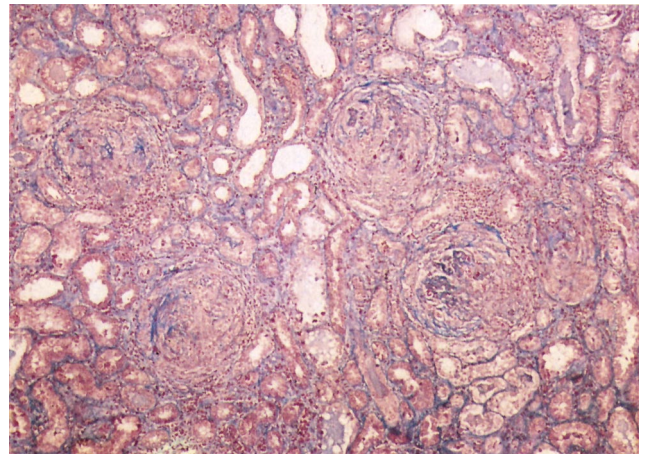


Fig. 6.44. Síndrome de Goodpasture (tricrómico). Glomerulonefritis con proliferación extracapilar masiva.

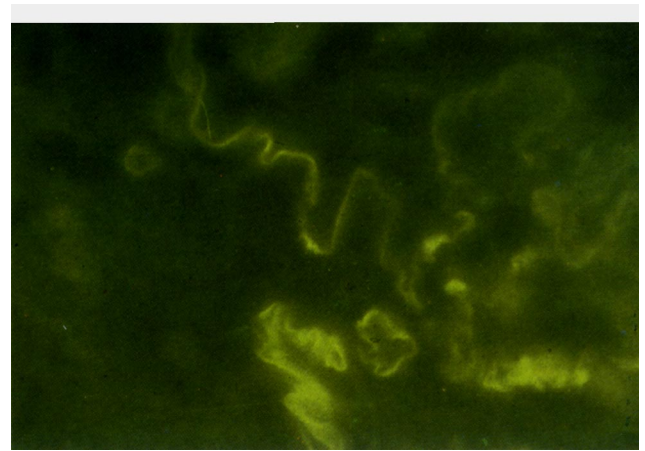


Fig. 6.45. Síndrome de Goodpasture (inmunofluorescencia, IgG). Depósitos lineales de IgG en los capilares glomerulares.

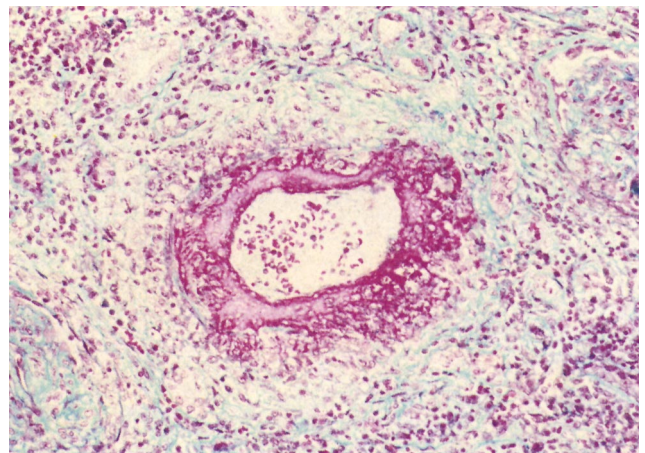


Fig. 6.46. Vasculitis necrosante (tricrómico). Necrosis fibrinoide con infiltración inflamatoria perivascular.

na e infiltración de la pared arterial por polimorfonucleares, células mononucleadas y eosinófilos. En la fase de remisión, la pared arterial se fibrosa y se reduce la luz vascular. Estas lesiones tienen un carácter segmentario y a menudo se acompañan de aneurismas y de trombosis arteriales. En con-

secuencia, se producen infartos renales macroscópicos en el 40% de los casos. La afección debe diferenciarse de la aterosclerosis, la displasia fibromuscular, la arteritis de Takayasu, la enfermedad de Kawasaki y la poliarteritis microscópica.

La afección renal se manifiesta inicialmente por dolor lumbar y hematuria macroscópica, debidos probablemente a infartos renales. La proteinuria suele ser nula o escasa y el síndrome nefrótico es muy raro. La hipertensión es frecuente y en algunos casos de carácter maligno. La insuficiencia renal es relativamente tardía y de origen isquémico. La biopsia renal muestra la ausencia de glomerulonefritis y la inmunofluorescencia es negativa. Un hallazgo característico de la PAN macroscópica lo constituyen los *aneurismas* demostrables por arteriografía, presentes en más del 50% de los casos. El complemento sérico suele ser normal, y los anticuerpos anti-MBG son negativos. Entre el 10 y el 30% de los casos se demuestra infección transitoria o persistente por el virus de la hepatitis B y se han descrito casos asociados al abuso de anfetaminas. Los ANCA son en general negativos en la PAN "clásica".

Los corticoides a dosis altas influyen de modo favorable en el curso clínico y en la mortalidad. El empleo adicional de inmunodepresores, en especial de ciclofosfamida, se considera beneficioso. En la fase aguda y durante las exacerbaciones pueden ser útiles las plasmaféresis. La supervivencia de los pacientes tratados con prednisona, ciclofosfamida y plasmaféresis es a los 5 años superior al 80%.

Síndrome de Churg-Strauss

Esta afección, conocida también como *angitis granulomatosa alérgica*, se caracteriza por antecedentes de rinitis alérgica, asma bronquial grave, afección pulmonar constante, fiebre y eosinofilia. Histológicamente se trata de una vasculitis necrosante de vasos de mediano y pequeño tamaño, con infiltrados ricos en eosinófilos y granulomas extravasculares en diversos órganos. La afección renal se caracteriza por una mayor incidencia de lesiones glomerulares. La hipertensión es infrecuente y desarrollan insuficiencia renal progresiva menos de un tercio de los pacientes. Los ANCA suelen ser positivos, de tipo P-ANCA y especificidad anti-MPO. Los glucocorticoides parecen ser el tratamiento de elección.

Poliarteritis microscópica

Esta afección, individualizada por DAVSON en 1948 y denominada también *poliangitis microscópica*, se caracteriza por ser una vasculitis necrosante de vasos pequeños (arteriolas, capilares y vénulas) con escasos o nulos depósitos inmunes. La afección renal en forma de glomerulonefritis necrosante es muy frecuente y, en algunos casos, cursa con capilaritis y hemorragia pulmonar. También, aunque con menos frecuencia, puede haber arteritis necrosante de arterias de tamaño medio y pequeño. La etiología se desconoce y la mayoría de los casos se consideran idiopáticos. La ausencia de inmunoglobulinas o complemento en las paredes vasculares y en los glomérulos descarta un trastorno de la inmunidad mediado por complejos inmunes. Esta afección debe diferenciarse de otras vasculitis de vaso pequeño y, en particular, de la púrpura de Schönlein-Henoch, la crioglobulinemia esencial, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss, el LES, la enfermedad del suero, la vasculitis infecciosa (*Neisseria*) y la angitis leucocitoclástica cutánea, entre otras. La poliarteritis microscópica cursa con manifestaciones clínicas múltiples, entre las que destacan dolores musculares y abdominales, hemorragias digestivas, mononeuritis o polineuropatía, proteinuria, hematuria, hemoptisis, infiltrados pulmonares y púrpura palpable. También puede presentar imágenes radiológicas de aneurismas de arterias viscerales.

La afección renal de la poliarteritis microscópica muestra una *glomerulonefritis necrosante focal* (fig. 6.47) con o sin lesiones necrosantes de las arterias de tamaño medio o pequeño. De forma característica, la inmunofluorescencia renal es negativa o presenta depósitos escasos de IgG, C3 o IgM, pero

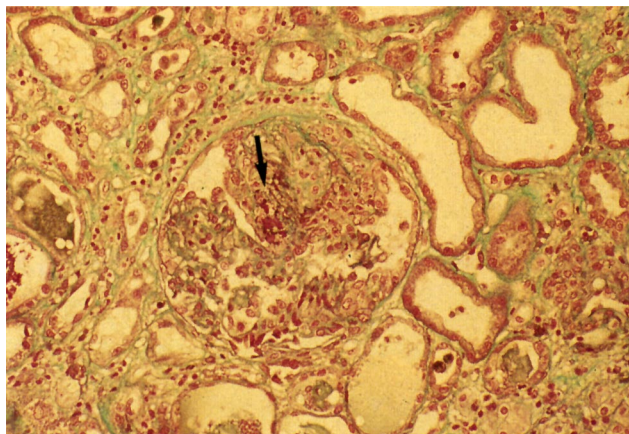


Fig. 6.47. Poliarteritis microscópica (tricrómico). Glomerulonefritis necrosante focal (flecha).

suele ser positiva para el fibrinógeno en las áreas de necrosis glomerular. Si predomina la proliferación extracapilar (más del 50% de los glomérulos con semilunas), su aspecto corresponde a una *glomerulonefritis rápidamente progresiva* tipo III (inmunonegativa). La afección renal clínica es variable y consiste en proteinuria, hematuria macroscópica o microscópica y diversos grados de deterioro de la función renal. La hipertensión es inconstante y, cuando existe, suele ser tardía y estar en relación con una sobrecarga de volumen. En general, los ANCA son positivos, con un patrón perinuclear (P-ANCA) y especificidad antimieloperoxidasa (MPO). El tratamiento incluye la administración de glucocorticoides a dosis altas y ciclofosfamida y, en las formas muy graves, se recomiendan los bolos de metilprednisolona y el uso temprano de plasmaféresis.

Granulomatosis de Wegener

Se caracteriza por lesiones de vasculitis necrosante granulomatosa que afecta varios órganos, en particular el aparato respiratorio y los riñones. Se afectan principalmente los pequeños vasos (arteriolas, vénulas y capilares). Los granulomas guardan estrecha relación con las lesiones vasculares. No hay antecedentes de asma, alergia o exposición reciente a fármacos. La afección respiratoria es constante y se caracteriza por granulomas en el tabique nasal, los senos paranasales y la nasofaringe, así como por infiltrados pulmonares múltiples y bilaterales que a menudo cavitan. De forma característica, los ANCA son positivos, con un patrón citoplasmático (C-ANCA) y especificidad para la proteinasa 3 (PR3). La biopsia renal muestra una *glomerulonefritis necrosante focal* con proliferación extracapilar asociada o sin ésta. Aunque la enfermedad cursa con vasculitis de pequeños vasos y formación de granulomas, estas lesiones pueden faltar en los fragmentos de biopsia renal. La inmunofluorescencia muestra depósitos escasos y probablemente inespecíficos.

La afección renal es muy frecuente (83%), aunque pueden pasar meses o años antes de que aparezcan los signos renales. Inicialmente se manifiesta por proteinuria, hematuria y alteraciones del sedimento, pero una vez que aparecen estas anomalías, la progresión hacia la insuficiencia renal es muy rápida e inexorable, a menos que se instituya el tratamiento adecuado.

La supervivencia de los pacientes no tratados era sólo del 20% al cabo de un año. Los glucocorticoides empleados solos son poco eficaces, pero la adición de ciclofosfamida, a dosis de 1-2 mg/kg/día por vía oral, permite alcanzar una supervivencia del 80% al cabo de un año de tratamiento, así como remisiones muy prolongadas, y se ha demostrado que su efecto es favorable tanto sobre las lesiones renales como sobre el resto de las manifestaciones sistémicas.

Disproteinemias y paraproteinemias

Mieloma múltiple

La afección renal más frecuente en el mieloma múltiple es la proteinuria de Bence-Jones pero, cuando existe, la nefropatía glomerular más común es la *amiloidosis*, que aparece en el 5-15% de los pacientes y suele manifestarse por un síndrome nefrótico.

Con menor frecuencia, la afección glomerular consiste en una *nefropatía por cadenas ligeras*. Se trata de una enfermedad caracterizada por el depósito de cadenas ligeras monoclonales, en general de tipo kappa (80%), en las membranas basales glomerulares y/o tubulares, con formación de nódulos mesangiales similares a los que se observan en la glomerulosclerosis nodular de la diabetes. La proteinuria es copiosa y puede corresponder tanto a una excreción aumentada de cadenas ligeras por la orina (proteinuria por sobrecarga) como a un verdadero síndrome nefrótico. Puede acompañarse de insuficiencia renal progresiva. La enfermedad, que puede asociarse al depósito de cadenas ligeras en otros órganos, se observa en el mieloma múltiple y en otros procesos linfoproliferativos, pero en casi el 40% de los casos no se demuestra una alteración en el número o la morfología de las células plasmáticas en el momento del diagnóstico de la nefropatía. El tratamiento citostático puede mejorar la función renal y disminuir la proteinuria.

Macroglobulinemia de Waldenström

La afección renal glomerular es infrecuente y puede deberse a amiloidosis o a depósitos intracapilares de agregados de IgM monoclonal. La amiloidosis se manifiesta por proteinuria y/o síndrome nefrótico. Los depósitos glomerulares de IgM no suelen acompañarse de proliferación celular y cursan con proteinuria moderada, hematuria y, en algunos casos, con insuficiencia renal aguda debido a la oclusión de los capilares glomerulares por trombos de IgM. Está indicado, en tales casos, el tratamiento con plasmaféresis y agentes alquilantes.

Gammapatía monoclonal idiopática

La *gammapatía monoclonal idiopática* rara vez se acompaña de afección renal, aunque se han descrito casos con depósitos glomerulares de inmunoglobulinas, proliferación endocapilar y, con menor frecuencia, amiloidosis y nefropatía membranosa. Los signos clínicos de afección renal suelen ser discretos y en general no se acompañan de insuficiencia renal progresiva.

Crioglobulinemia mixta esencial

La afección renal de la *crioglobulinemia mixta esencial* (IgG/IgM) se observa en el 20% de los pacientes y puede manifestarse en forma aguda o crónica. La forma aguda consiste en una GN con proliferación mesangial difusa y depósitos subendoteliales de IgG, IgM y complemento. Tales depósitos son eosinofílicos, muy voluminosos y constituyen a menudo trombos intracapilares (fig. 6.48). Al microscopio electrónico se ha demostrado fibrillas características en ellos. La forma crónica se manifiesta por una GN proliferativa focal o membranoproliferativa. La enfermedad renal cursa con proteinuria, microhematuria, disminución del filtrado glomerular y, en ocasiones, síndrome nefrótico. La afección renal que aparece después de la exposición al frío puede acompañarse de insuficiencia renal aguda oligúrica. Es muy frecuente la hipocomplementemia por la vía clásica, con disminución de los niveles séricos de C1q, C4 y C3.

El descenso de los valores séricos de crioglobulinas con plasmaféresis se acompaña de mejoría de las lesiones renales. En algunos casos se ha demostrado el efecto beneficioso de los bolos de metilprednisolona, seguidos de un tratamiento prolongado con prednisona oral e inmunodepresores.

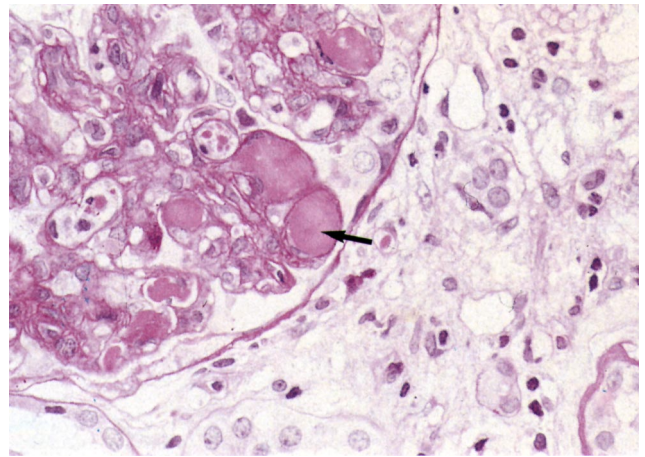


Fig. 6.48. Crioglobulinemia mixta esencial (PAS). Voluminosos trombos intracapilares (flecha) en un glomérulo renal. (Véase lámina en color al final del volumen.)

Amiloidosis renal

La afección renal es una complicación frecuente de la amiloidosis, ya que aparece en alrededor del 76% de los casos. En la mayoría de ellos consiste en el depósito de sustancia amiloide en los glomérulos renales, pero también se conocen otras manifestaciones de la amiloidosis renal, como la diabetes insípida nefrogénica, la acidosis tubular renal y el síndrome de Fanconi.

La amiloidosis *primaria* se observa en ausencia de otras enfermedades y predomina en individuos mayores de 50 años. La amiloidosis es, además, una complicación frecuente del *mieloma múltiple*, ya que afecta al 10-15% de los pacientes. En la amiloidosis primaria y en el mieloma múltiple, la amiloidosis se clasifica como de tipo AL, y en ella las fibrillas amiloides proceden de las regiones variables de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. La amiloidosis *secundaria* aparece sobre todo en pacientes con inflamaciones crónicas (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, colitis ulcerosa, entre otras) con infecciones prolongadas (tuberculosis, bronquiectasias, osteomielitis, paraplégicos, lepra, sífilis, etc.) o con neoplasias (carcinomas renal y medular de tiroides y enfermedad de Hodgkin). La afección renal es muy frecuente en la amiloidosis secundaria, ya que se observa entre el 75 y 95% de los casos. La amiloidosis es también frecuente en la *fiebre mediterránea familiar*, con afección renal en alrededor del 25% de los pacientes. En la amiloidosis secundaria y en la fiebre mediterránea familiar, la amiloidosis se clasifica como de tipo AA, y en ellas las fibrillas amiloides están constituidas por una proteína no relacionada con las inmunoglobulinas.

En los glomérulos, la sustancia amiloide se deposita en el mesangio y en las paredes capilares, de modo difuso y generalizado, y no se acompaña de proliferación celular. En microscopía óptica (fig. 6.49), la sustancia amiloide aparece como un material de aspecto algodonoso, amorfo, eosinófilo, que infiltra progresivamente las estructuras glomerulares. La presencia de amiloide se confirma por la tinción con el rojo Congo, la birrefringencia verde al examen con luz polarizada tras tinción con el rojo Congo (fig. 6.50) y la fluorescencia con la tioflavina-T. El microscopio electrónico permite identificar fibrillas de 7-10 nm de diámetro agrupadas en haces. La sustancia amiloide infiltra también las arteriolas renales y, con menor frecuencia, las paredes tubulares y el intersticio medular.

El signo más frecuente de afección renal es la proteinuria, que puede permanecer aislada durante años. El examen del sedimento urinario puede ser normal o contener hematíes, leucocitos y cilindros. El síndrome nefrótico es poco frecuente en la amiloidosis primaria, pero se desarrolla en alrededor

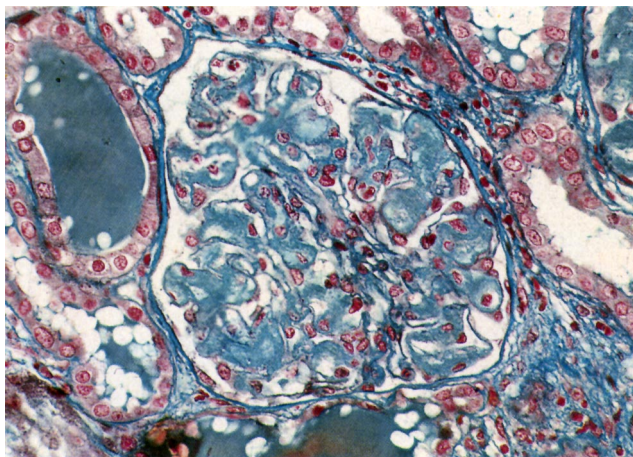


Fig. 6.49. Amiloidosis renal (tricrómico). Invasión glomerular por un material amorfo, de aspecto algodoneso, constituido por sustancia amiloide.

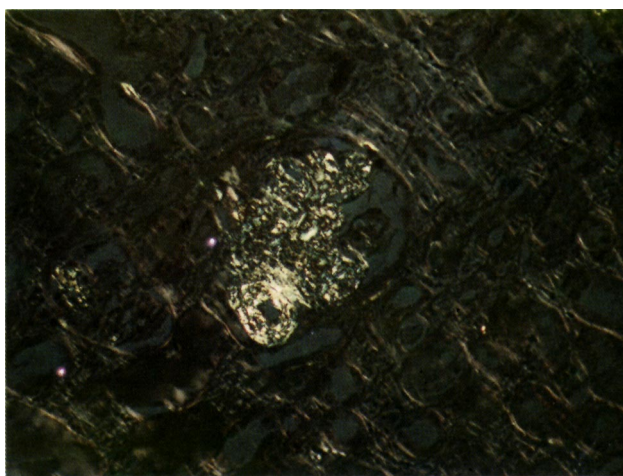


Fig. 6.50. Amiloidosis renal (examen con luz polarizada). Aspecto birrefringente de la sustancia amiloide.

del 50% de las formas secundarias. La hipertensión se considera poco frecuente, pero no es rara en presencia de insuficiencia renal. De forma característica los riñones suelen ser de tamaño normal o grande, incluso cuando la nefropatía es avanzada. Puede aparecer una trombosis de las venas renales, en cuyo caso suele aumentar la proteinuria o agravarse de forma rápida la insuficiencia renal. El diagnóstico se confirma mediante la biopsia renal. La biopsia rectal es positiva en el 84% de los casos con amiloidosis renal. Los resultados de la biopsia gingival, de piel o de grasa subcutánea son menos concluyentes.

El curso clínico es inexorable en la mayoría de los casos y poco influido por el tratamiento. La insuficiencia renal aparece tardíamente en el curso de la enfermedad, pero a menudo es causa de la muerte del paciente. La supervivencia promedio a los 5 años de establecido el diagnóstico es de alrededor del 20%. En los pacientes con síndrome nefrótico la supervivencia a los 3 años es inferior al 10%.

En algunos casos se observan remisiones si la causa de la amiloidosis ha podido ser eliminada. Los glucocorticoides no están indicados en el tratamiento del síndrome nefrótico. Se han descrito remisiones en pacientes con amiloidosis primaria o secundaria a mieloma múltiple tratadas con inmunodepresores. La colchicina es eficaz en la fiebre mediterránea familiar y en la amiloidosis primaria y el dimetilsulfóxido puede ser útil en algunas amiloidosis secundarias. Los pacientes con insuficiencia renal avanzada pueden tratarse con

diálisis y algunos han sido sometidos a trasplante renal con éxito.

Glomerulonefritis fibrilar

Esta afección, también designada *glomerulopatía con inmunotactoides*, se caracteriza por el depósito en los glomérulos de fibrillas no amiloides de 10-50 nm de diámetro. El aspecto en microscopia óptica es el de una glomerulopatía con hiper celularidad discreta y engrosamiento tanto del mesangio como de las paredes capilares. El rojo Congo es negativo y mediante inmunofluorescencia se observan depósitos de IgG y C3. La etiología es desconocida y no existe evidencia de paraproteínas en la sangre o la orina. La afectación extraglomerular es muy rara. La enfermedad afecta sobre todo a adultos varones mayores de 50 años y cursa con proteinuria, hematuria microscópica, síndrome nefrótico, hipertensión y progresa hacia la insuficiencia renal terminal en más de la mitad de los casos. Se ha observado recidiva en algunos pacientes trasplantados.

Enfermedades infecciosas

Endocarditis infecciosa

La glomerulonefritis asociada a la endocarditis infecciosa suele estar causada por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus viridans*, aunque también puede deberse a otros gérmenes. La afección renal se observa de modo preferente en infecciones crónicas, tratadas tardíamente y localizadas en el aparato valvular derecho, como sucede en los drogadictos. La afección renal se considera relacionada con inmunocomplejos circulantes más que con la presencia de émbolos bacterianos en los glomérulos.

La lesión renal más común es una GN proliferativa focal, en ocasiones con áreas de necrosis fibrinoide o trombos intracapilares. Con menor frecuencia se trata de una GN proliferativa difusa con proliferación extracapilar o sin ésta. La inmunofluorescencia muestra depósitos granulares de IgG y C3 mesangiales y capilares, y la microscopia electrónica revela la localización subendotelial y subepitelial de los depósitos capilares.

Las manifestaciones renales suelen aparecer al cabo de varias semanas de evolución de la endocarditis y consisten principalmente en proteinuria y hematuria macroscópica y/o microscópica. En ocasiones aparece un síndrome nefrítico agudo, pero, por el contrario, el síndrome nefrótico es poco frecuente. En las formas con intensa proliferación extracapilar puede aparecer insuficiencia renal grave. Los niveles séricos de C3 y C1q suelen estar disminuidos y con frecuencia aparecen crioglobulinas, inmunocomplejos circulantes y títulos elevados de factor reumatoide en el suero de los pacientes.

Infección de la derivación auriculoventricular

En niños con hidrocefalia portadores de una derivación auriculoventricular puede desarrollarse una glomerulonefritis. El germen más frecuente es *Staphylococcus albus*. La mayoría de los casos con afección renal (nefritis de la derivación) muestran una GN mesangial o mesangiocapilar con depósitos granulares de IgM, IgG y C3. La nefropatía cursa con proteinuria, microhematuria y, a menudo, síndrome nefrótico. De modo característico, la enfermedad se acompaña de niveles de C3 sérico disminuidos y de hepatosplenomegalia (30%).

Sepsis viscerales

La asociación de GN con infecciones viscerales graves (abscesos pulmonares, hepáticos, retroperitoneales, etc.), ocultas o sintomáticas, no es rara. En general, se trata de in-

fecciones que cursan sin endocarditis y con hemocultivos negativos y en las que se han implicado una gran variedad de gérmenes. La afección glomerular puede consistir en una GN proliferativa y focal, mesangiocapilar o en una GNRP con depósitos de inmunoglobulinas o sin éstos. Los pacientes suelen presentar proteinuria, hematuria, oliguria e insuficiencia renal progresiva.

Otras infecciones

Diversas infecciones, bacterianas o no, pueden cursar con afección glomerular. En la *sífilis*, congénita o adquirida, la aparición de un síndrome nefrótico se asocia comúnmente al desarrollo de una nefropatía membranosa. Infecciones crónicas, como la *lepra* o la *tuberculosis*, pueden también manifestarse con un síndrome nefrótico, en general secundario a una amiloidosis renal.

En varios países africanos, la infección crónica por *Plasmodium malariae* (malaria cuartana) es causa frecuente de síndrome nefrótico. En estos casos, es frecuente el hallazgo de hipocomplementemia y de inmunocomplejos circulantes. La biopsia renal puede mostrar lesiones mínimas, nefropatía membranosa o diversas GN proliferativas, pero el hallazgo más característico es la denominada "nefropatía de la malaria cuartana", en la que se observa un engrosamiento de la MBG en doble contorno. Por el contrario, en las infecciones agudas puede observarse un cuadro clínico similar al de una GN aguda con proteinuria, hematuria, edemas e hipertensión.

En algunas infecciones, como la *filariasis*, la *esquistosomiasis* y la *toxoplasmosis*, se han descrito casos de síndrome nefrótico, en general asociados a una nefropatía membranosa.

Las infecciones víricas también se han asociado a nefropatías glomerulares. Además de la infección por el virus de la *hepatitis B* y *C*, la aparición de glomerulonefritis o de síndrome nefrótico se ha descrito en infecciones por virus *influenzae A* y *B*, virus *Coxsackie*, virus *ECHO*, *adenovirus*, virus de la *mononucleosis infecciosa*, *herpes zoster*, *citomegalovirus* y en el *SIDA*.

La nefropatía asociada al SIDA se caracteriza por proteinuria intensa, síndrome nefrótico frecuente, riñones de tamaño aumentado, ausencia de hipertensión y rápida progresión de la insuficiencia renal. La lesión histológica más característica es una glomerulosclerosis focal (GSF), con depósitos de IgM y C3, pero, a diferencia de otras formas de glomerulosclerosis, se acompaña de inclusiones tubuloreticulares confluentes en el citoplasma de las células endoteliales e intersticiales del tejido renal. La nefropatía progresa a la insuficiencia renal terminal en el plazo de 3-4 meses.

Enfermedades hepáticas

La *hepatitis aguda* vírica puede presentar proteinuria y hematuria transitorias, a modo de una GN aguda postinfecciosa. Los pacientes con *infección crónica* por el virus de la *hepatitis B* pueden desarrollar vasculitis sistémica o diversas modalidades de glomerulonefritis. La afección renal aparece incluso en enfermos portadores sin afección hepática. Entre el 10 y el 30% de los casos de PAN se dan en pacientes portadores del virus de la *hepatitis B*, pero esta infección también se ha relacionado con vasculitis de vasos pequeños. La nefropatía glomerular más característica relacionada con el antígeno HBsAg es la nefropatía membranosa, y ésta se ha demostrado también en pacientes con el antígeno HBeAg o HBcAg. En todos estos casos la manifestación clínica más frecuente es el síndrome nefrótico. En los pacientes con *hepatitis crónica activa* se ha demostrado una elevada frecuencia de alteraciones glomerulares que se manifiestan principalmente por proteinuria y hematuria. Las lesiones patológicas suelen consistir en una nefropatía membranosa o en una glomerulonefritis mesangiocapilar. La inmunofluorescencia

revela depósitos glomerulares de inmunoglobulinas y complemento, lo que sugiere una enfermedad por inmunocomplejos. En algunos casos se ha podido demostrar el antígeno HBsAg formando parte de tales depósitos. El laboratorio suele mostrar hipocomplementemia para el C3 así como inmunocomplejos circulantes y crioglobulinas. En la *cirrosis hepática* se han descrito dos tipos de lesiones glomerulares. Algunos pacientes muestran una glomerulosclerosis difusa con aumento de la matriz mesangial y ausencia de proliferación celular, proceso que en general se acompaña de escasas manifestaciones clínicas. Otros pacientes presentan, por el contrario, una GN mesangiocapilar con depósitos predominantes de IgA en el mesangio glomerular, aunque también pueden hallarse depósitos de IgG, IgM, C3, C1q en menor cantidad y en situación tanto mesangial como capilar. Este tipo de GN también se ha observado en pacientes con cirrosis hepática alcohólica y no relacionada con el antígeno HBsAg. Los pacientes con hepatopatías y GN mesangiocapilar IgA suelen presentar proteinuria y hematuria evidentes, así como grados variables de insuficiencia renal. Por último, cabe destacar que se ha señalado una mayor incidencia de GN postestreptocócica en los pacientes con cirrosis hepática.

Neoplasias

La aparición de nefropatía glomerular en enfermos con neoplasia es poco frecuente, pero no excepcional. La manifestación más común es un síndrome nefrótico, que puede preceder al descubrimiento de la neoplasia. El síndrome nefrótico se ha observado en carcinomas, linfomas y leucemia linfática crónica. Los tipos de carcinoma asociados con mayor frecuencia a un síndrome nefrótico son los de pulmón, colon, estómago y mama, aunque también se ha observado esta asociación en otros tipos de carcinomas y en el melanoma. En la mayoría de los casos asociados a carcinomas el síndrome nefrótico se debe a una nefropatía membranosa. En la enfermedad de Hodgkin y en linfomas no Hodgkinianos, alrededor del 75% de los casos con síndrome nefrótico muestran "cambios mínimos", aunque también se han observado otras variedades de glomerulonefritis. La extirpación de los tumores puede acompañarse de una remisión del síndrome nefrótico, el cual puede reaparecer si se desarrollan metástasis. En los casos de enfermedad de Hodgkin, los glucocorticoides y la ciclofosfamida son eficaces tanto para la enfermedad original como para el síndrome nefrótico.

Enfermedades hereditarias

Nefropatía familiar con sordera (síndrome de Alport)

El síndrome descrito por ALPORT en 1927 se caracteriza por una nefropatía hereditaria acompañada de sordera nerviosa y, en ocasiones, de otras anomalías. En general, la enfermedad se hereda ligada al cromosoma X, pero también se han descrito casos de transmisión autosómica (15-20%). En la forma ligada al cromosoma X, la enfermedad progresa a la insuficiencia renal terminal en los varones, mientras que en las mujeres portadoras la afección renal es más discreta. La afección se debe a una alteración en la biosíntesis de la MBG y, en particular, de las cadenas α del colágeno tipo IV. En los casos ligados al cromosoma X, se han demostrado diferentes tipos de mutaciones en el gen COL4A5 responsable de la síntesis de las cadenas α . La MBG de los individuos con síndrome de Alport no fija los anticuerpos anti-MBG, lo que sugiere que carece del antígeno del Goodpasture, el cual, por el contrario, se halla presente en la MBG de las personas normales.

La mayoría de las veces se descubre en niños y adultos jóvenes, y la forma más frecuente de presentación clínica consiste en hematurias macroscópicas recurrentes. La proteinuria es discreta, acompañada en general de microhematuria. En los varones es frecuente la aparición de insuficiencia re-

nal progresiva a partir de la adolescencia, que alcanza la fase terminal en la quinta década de la vida. En el 40-60% de los pacientes existe algún grado de sordera de percepción, en particular de las frecuencias altas (4.000-8.000 Hz). La afeción auditiva parece guardar cierta relación con el grado de deterioro renal, aunque puede haber casos de nefritis sin sordera, y viceversa, en una misma familia. Se han descrito también alteraciones oculares (cataratas, esferofaquia, lentícono, miopía, retinitis pigmentaria y otras) y megatrombocitopenia en alrededor del 10% de los casos.

Las lesiones renales son inespecíficas al microscopio óptico. En estados iniciales el aspecto de los glomérulos puede ser normal, pero cuando la enfermedad progresa hay proliferación de las células del mesangio, aumento de la matriz mesangial, engrosamiento de las paredes capilares y adherencias de la cápsula de Bowman, incluso con proliferación extracapilar. La inmunofluorescencia es, en general, negativa. Las lesiones intersticiales son frecuentes, en especial la infiltración por células espumosas, pero constituyen un hallazgo inespecífico. La anomalía más temprana y característica de la enfermedad de Alport radica en el aspecto de las membranas basales glomerular y tubular al examen con el microscopio electrónico, con engrosamientos y estrechamientos alternativos, aspecto laminar y agrietado de lámina densa, áreas de rarefacción y, en ocasiones, partículas muy densas a los electrones.

La enfermedad carece de tratamiento específico. En la fase terminal puede recurrirse a la diálisis y/o al trasplante renal. No se han comprobado recidivas de la enfermedad original en el riñón trasplantado, pero en los pacientes trasplantados pueden aparecer anticuerpos anti-MBG y una GN con semilunas, dado que el injerto renal contiene los determinantes antigénicos que estaban ausentes en el riñón original.

Hematuria familiar benigna

Esta afeción familiar se caracteriza por cursar con hematuria microscópica persistente o con hematuria macroscópica recurrente. La biopsia renal muestra unos glomérulos de aspecto normal, pero el microscopio electrónico revela unas MBG notablemente finas (nefropatía con membranas finas), aunque sin el aspecto laminar o agrietado del síndrome de Alport. El pronóstico es benigno.

Síndrome nefrótico congénito

El síndrome nefrótico congénito o *microquístico* es una afeción poco frecuente, excepto en Finlandia, donde es responsable del 15-20% de los casos de síndrome nefrótico idiopático. Se transmite con carácter autosómico recesivo. El inicio es muy precoz, en los primeros días o semanas de la vida. Los niños afectados suelen ser prematuros y con placenta muy grandes.

Histológicamente existe dilatación quística de los túbulos proximales, aunque no es específica ni constante. Los glomérulos pueden ser ópticamente normales, pero evolucionan hacia el colapso y la esclerosis. La inmunofluorescencia es negativa. La mayoría de los niños fallecen antes del año.

Una variedad de síndrome nefrótico, que aparece también en el primer año de la vida, es la enfermedad denominada por HABIB *esclerosis mesangial difusa*. A diferencia del tipo microquístico o finlandés, la enfermedad es esporádica, no hereditaria, sin antecedentes de prematuridad ni de placenta grande. Las lesiones de colapso y esclerosis mesangiales son difusas y predominan sobre las lesiones tubulares. La mayoría de los niños fallecen antes de los 3 años por insuficiencia renal progresiva.

Enfermedad de Fabry

Conocida también con el nombre de *angiokeratoma corporis diffusum universale*, la enfermedad de Fabry es un error del metabolismo glucosfingolipídico, caracterizado por défi-

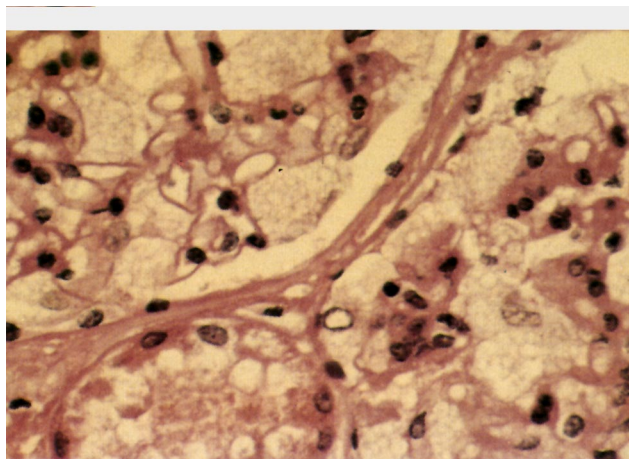


Fig. 6.51. Enfermedad de Fabry (hematoxilina-eosina). Células espumosas en el epitelio visceral de los capilares glomerulares.

cit específico de la alfa-galactosidasa y acumulación en los tejidos de trihexosilceramida. Se transmite por herencia ligada al cromosoma X. La enfermedad es más frecuente y más grave en los varones. La nefropatía es casi constante y se manifiesta por proteinuria, microhematuria y lipiduria. La biopsia renal muestra células espumosas que contienen lípidos en el epitelio glomerular (fig. 6.51) así como en los túbulos y el intersticio renal. El microscopio electrónico revela abundantes cuerpos intracelulares densos, redondeados y de estructura laminar (figuras de mielina) que son característicos de la enfermedad. Lesiones análogas se observan en otros órganos. Los varones desarrollan insuficiencia renal terminal hacia la quinta década de la vida. No existe tratamiento específico.

Síndrome uña-rótula

Esta afeción, denominada también osteoncodisplasia, se hereda de modo autosómico dominante ligado al grupo ABO. Se caracteriza por hipoplasia de las uñas, ausencia o hipoplasia de las rótulas, subluxación del codo, cuernos ilíacos bilaterales y afeción renal. La nefropatía cursa con proteinuria, asociada o no a hematuria. En algunos casos aparece un síndrome nefrótico completo. En la biopsia renal destaca una GN proliferativa y esclerosante, y mediante el microscopio electrónico se aprecian áreas de rarefacción de la MBG rellenas de fibrillas colágenas. Alrededor del 25% de los pacientes desarrollan insuficiencia renal progresiva.

Drepanocitosis

Las principales alteraciones renales se deben al aumento de la viscosidad sanguínea ocasionado por los hematíes falciformes, y consisten en un déficit de la capacidad de concentración y acidificación tubular de tipo distal, una disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular y una incidencia de hematurias macroscópicas entre el 20 y el 30% de los casos. Con menor frecuencia se demuestra una nefropatía glomerular u otros procesos patológicos, como infartos renales, necrosis papilar o trombosis de las venas renales. La afeción glomerular se manifiesta por proteinuria, hematuria y, con menor frecuencia, síndrome nefrótico. La biopsia renal suele mostrar glomérulos congestivos que contienen hematíes falciformes en su interior y discreta proliferación celular. En los casos con síndrome nefrótico suele comprobarse una nefropatía membranosa, una GN mesangiocapilar o una glomerulosclerosis focal. Estos pacientes desarrollan hipertensión e insuficiencia renal progresiva.

Adicción a la heroína

Alrededor del 10% de los pacientes hospitalizados por complicaciones relacionadas con el uso intravenoso de heroína presentan manifestaciones de enfermedad renal. En algunos casos se trata de una insuficiencia renal aguda asociada a reducción de volumen, rabdomiólisis no traumática o septicemia. Sin embargo, en alrededor de la mitad de los casos, y en un 10% de los pacientes fallecidos, se trata de una nefropatía glomerular aguda o crónica. La mayoría de las GN agudas que aparecen como complicación de la adicción a la heroína lo hacen en el curso de una endocarditis bacteriana, en particular de cavidades derechas. Por el contrario, en los drogadictos sin sepsis, endocarditis ni otros procesos infecciosos, la nefropatía glomerular más frecuente es la glomerulosclerosis segmentaria y focal. Tales pacientes suelen presentar proteinuria masiva y síndrome nefrótico y la mayoría evoluciona a la insuficiencia renal terminal en un plazo de unos 4 años, aunque abandonen la droga. A diferencia de la nefropatía asociada al SIDA, el tamaño de los riñones es normal o pequeño. También se han descrito casos de amiloidosis renal en pacientes con adicción a la heroína que se administran la droga por vía subcutánea y contraen infecciones de la piel.

Bibliografía especial

BALDWIN DS. Clinical usefulness of the morphological classification of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1982; (supl 1) 2: 142-149.

BRIGGS WA, JOHNSON JP, TEICHMAN S, YEAGER HC, WILSON CB. Antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 348-361.

COTRAN RS, ALPERS CE. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1986; 30: 465-473.

EKNOYAN G, LISTER BJ, KIM HS, GREENBER SD. Renal complications of bacterial endocarditis. *Am J Nephrol* 1985; 5: 457-469.

FAUCI AS, HAYNES BF, KATZ P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 86: 660-676.

GRUNFELD JP. The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int* 1985; 27: 83-92.

HILL GS, MOREL-MAROGER L, MERY JP, BROUET JC, MIGNON F. Renal lesions in multiple myeloma: their relationships to associated protein abnormalities. *Am J Kidney Dis* 1983; 2: 423-438.

MEADOW AR, GLASGOW EF, WHITE RHR, MONCRIEFF MW, CAMERON JS, OGG GS. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med* 1972; 41: 241-258.

MIRAPEIX E, BOSCH X, REVERT L. Anticuerpos anticitoplasmáticos (ANCA), vasculitis y glomerulonefritis. *Nefrología* 1991; 11: 386-397.

NEWELL GC. Cirrhotic glomerulonephritis: Incidence, morphology, clinical features and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 183-190.

OGG CS, CAMERON JS, WILLIAMS DG, TURNER DR. Presentation and course of primary amyloidosis of the kidney. *Clin Nephrol* 1981; 15: 9-13.

RAO TKS, FRIEDMAN EA. AIDS (HIV)-associated nephropathy, does it exist? An in-depth review. *Am J Nephrol* 1989; 9: 441-453.

TARANTINO A, DEVECCHI A, MONTAGNINO G et al. Renal disease in essential mixed cryoglobulinemia. *Q J Med* 1981; 197: 1-30.

Infecciones de las vías urinarias

J. Mensa Pueyo

Las infecciones de las vías urinarias (IVU) siguen en frecuencia a las del aparato respiratorio. Se estima que el 10-20% de las mujeres sufre al menos un episodio de IVU a lo largo de su vida. Durante el primer año de vida, las IVU son más frecuentes en el varón, probablemente en relación con la existencia de anomalías congénitas en la uretra. En el niño y en el adulto joven, tanto la bacteriuria como la infección sintomática son muy raras. A partir de los 50 años la prevalencia de IVU en los varones aumenta de forma progresiva, quizás en relación con patología prostática o manipulaciones urológicas. En la mujer la prevalencia de IVU pasa del 1% en la edad escolar al 5% a los 20 años, coincidiendo con el inicio de las relaciones sexuales y los embarazos. A partir de esta edad sigue en aumento a razón del 1-2% por cada década de vida, de modo que a los 70 años más del 10% de las mujeres tienen bacteriuria asintomática. En ancianos de ambos sexos afectos de una enfermedad debilitante crónica u hospitalizados, la prevalencia de bacteriuria supera el 25% de la población. La importancia de las IVU radica no sólo en su frecuencia, sino también en el riesgo que entrañan de originar bacteriemia, lesión renal progresiva e irreversible y recurrencias, de tratamiento y profilaxis a menudo difíciles.

La infección puede localizarse en la uretra (uretritis), la vejiga (cistitis), la próstata (prostatitis) o el riñón (pielonefritis). A continuación se estudiarán la cistitis y la prostatitis.

Cistitis

Patogenia. El mecanismo habitual de producción de la IVU es el ascenso de gérmenes desde el meato urinario hasta la

vejiga. En condiciones normales, la orina y las vías urinarias son estériles y sólo la uretra distal está colonizada por flora cutánea y vaginal constituida por *Staphylococcus epidermidis*, difteroides, estreptococos no hemolíticos, *Lactobacillus*, *Mycobacterium smegmatis* y microorganismos anaerobios. En ocasiones, y de forma transitoria, pueden encontrarse *Escherichia coli* u otros bacilos gramnegativos (BGN). En cambio, la mayoría de las mujeres con IVU sufren previamente colonización significativa y persistente por estos gérmenes. El mecanismo de colonización por *E. coli* es la presencia en el uroepitelio de receptores específicos para la fijación de determinados serotipos provistos de filamentos de naturaleza proteica (*pili*). *Proteus* y *Klebsiella* spp pueden fijarse también al uroepitelio, y *Staphylococcus saprophyticus*, que produce infección con mayor frecuencia que *S. epidermidis*, tiene una capacidad de adherencia superior a la de éste.

En la mujer la uretra es corta y permite el paso de gérmenes hacia la vejiga, en especial durante el coito. En cambio, en el varón la uretra tiene mayor longitud y, junto con la presencia de una sal de cinc de efecto bactericida que secreta la próstata normal, evita el ascenso espontáneo de gérmenes. En el varón la IVU obedece en general a la manipulación instrumental de la uretra, a la existencia de prostatitis crónica o a la presencia de una anomalía urológica.

Una vez que los gérmenes han alcanzado la vejiga, el hecho de que colonicen u originen infección de la mucosa depende del binomio virulencia-eficacia de los mecanismos de defensa. La virulencia está en relación con la capacidad del microorganismo para adherirse a la mucosa vesical y con la densidad de la población bacteriana. A mayor adherencia, la invasión se produce con inóculos menores. La superficie vesical está recubierta de glucosaminoglucano, compuesto de carácter hidrófilo que fija moléculas de agua e impide el

acercamiento de las bacterias a la mucosa. La fijación bacteriana a la mucosa requiere la interacción específica entre receptores del epitelio y adhesinas bacterianas. Las cepas de *E. coli* que se aíslan en mujeres con pielonefritis aguda son más adherentes que las procedentes de mujeres con cistitis, y, a su vez, éstas lo son más que las identificadas en mujeres con bacteriuria asintomática.

La velocidad de multiplicación de los microorganismos en la orina vesical depende de la capacidad reproductiva intrínseca de cada germen y de las características fisicoquímicas de la orina. Los BGN y, en especial, *E. coli*, tienen períodos de reduplicación en la orina inferiores a una hora, en tanto que microorganismos anaerobios, los de la flora cutánea presente en la uretra distal, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae* y los estreptococos beta hemolíticos del grupo A crecen mal en la orina y rara vez causan infección urinaria. El descenso del pH urinario, las variaciones amplias de osmolaridad y, en menor grado, el aumento de concentración de urea o de ácidos orgánicos y los niveles bajos de glucosa afectan negativamente la velocidad de crecimiento de los gérmenes. Sin embargo, estos factores modifican poco la tasa de multiplicación de las enterobacterias y casi nunca constituyen la causa determinante de la infección.

El mecanismo de defensa de la vejiga de mayor eficacia es la dilución de los gérmenes por efecto del flujo de orina y su eliminación periódica con la micción. El efecto dilucional es máximo durante las primeras horas, cuando el volumen vesical es pequeño, y disminuye paulatinamente a medida que éste aumenta. En cambio, la curva de crecimiento bacteriano en relación con el tiempo tiene un trazado geométrico. La suma de estos factores determina que, tras una situación de equilibrio durante las primeras 2-3 h, se produzca un incremento progresivo de la densidad de población bacteriana en la orina. Después de cada micción, en condiciones normales, la vejiga se vacía virtualmente de forma completa y elimina los microorganismos que han penetrado en su interior; por el contrario, si queda un residuo de orina, la infección se autoperpetúa y el efecto dilucional se reduce. En conclusión, un intervalo de tiempo prolongado entre dos micciones y la retención de orina posmiccional permiten que la densidad de bacterias en la orina alcance el nivel crítico, por encima del cual se produce infección de la vejiga.

Los mecanismos intrínsecos de defensa de la mucosa probablemente desempeñan un papel poco importante. La lisozima, la presencia de IgA secretora y la actividad fagocítica de los escasos leucocitos presentes en la superficie de la mucosa vesical sólo actúan sobre el pequeño volumen de orina residual, que moja la pared de la vejiga después de una micción normal. Su eficacia se reduce cuando existe retención de orina posmiccional. Es probable que la proteína de Tamm-Horsfall colabore en la eliminación de algunos serotipos de *E. coli* que se fijan ávidamente a su superficie.

Los pacientes con sonda uretral sufren infecciones por gérmenes que colonizan el meato uretral (*S. epidermidis*, enterococo y BGN), procedentes de la flora rectal o transportados por las manos del personal sanitario que los atiende. La incidencia de bacteriuria después de un sondaje simple varía en relación con la edad, el sexo, el estado de salud previo, la presencia de anomalías urológicas y la técnica con que se realiza el sondaje, entre otros factores. El porcentaje de contaminaciones oscila entre el 1% en mujeres jóvenes y sanas y el 20% en gestantes en el último trimestre del embarazo. Si se utiliza una sonda permanente, conectada a un sistema cerrado, la incidencia de bacteriuria se incrementa en un 5% por día de sondaje. Después de 2-3 semanas de sondaje permanente todos los pacientes tienen bacteriuria.

Etiología. En los pacientes que no presentan un trastorno urológico de base, *E. coli* es el microorganismo responsable de más del 80% de las IVU. Las restantes están producidas por otras enterobacterias (*Proteus mirabilis* y *Klebsiella* spp) y por *S. saprophyticus*. *P. mirabilis* es particularmente frecuente en niños varones, al parecer debido a que coloniza el saco

prepuclal. Produce una ureasa que descompone la urea en amonio, el cual fija iones H y la orina se alcaliniza. A pH alcalino, la solubilidad de los fosfatos, cálcico y magnésico, disminuye, por lo que ambos precipitan y originan cálculos de estruvita. *Klebsiella* spp y *S. aureus* pueden asimismo producir ureasa. *S. saprophyticus* es el segundo agente en orden de frecuencia, responsable de IVU en mujeres de edad comprendida entre 15 y 25 años. Los estreptococos del grupo B causan IVU en embarazadas y en recién nacidos. Si el paciente presenta algún problema urológico, se ha sometido a instrumentación uretral o sufre cambios de la flora colónica (como consecuencia de la administración de antibióticos) aumenta la frecuencia de infección por BGN diferentes de *E. coli* y por cepas de este germen resistentes a los antibióticos habituales. *Enterococcus faecalis* es a menudo responsable de infección en ancianos con hipertrofia prostática y en pacientes postoperados que han recibido profilaxis con cefalosporinas. *S. aureus* y *S. epidermidis* producen infección en pacientes con sonda uretral permanente. *Staphylococcus aureus* puede alcanzar el riñón por vía hematogena, procedente de un foco distante. Si se identifica en un urocultivo, es conveniente descartar la presencia de un absceso renal o prostático.

Aunque los virus rara vez producen IVU, puede observarse viruria asintomática en el curso de muchas infecciones víricas. Ciertos serotipos de adenovirus se han implicado en casos de cistitis hemorrágica en niños. En la infección sistémica por citomegalovirus la afección renal es casi constante.

La aparición de *Candida* spp en la orina puede deberse a infección ascendente o a colonización renal secundaria a diseminación hematogena. La infección ascendente suele ser asintomática. Se observa sobre todo en pacientes diabéticos, en los que han recibido antibióticos de amplio espectro y en los que llevan sonda uretral.

La IVU es polimicrobiana en alrededor del 5% de los pacientes. En estos casos, a menudo existen antecedentes de manipulación de la vía urinaria, sonda uretral, anomalías urológicas (litiasis, vejiga neurógena) o una fístula con la vagina o el intestino.

Anatomía patológica. La cistitis es, por regla general, una inflamación superficial de la pared vesical, caracterizada por la aparición de infiltrado inflamatorio, edema e hiperemia de la mucosa. Si la infección progresa, pueden aparecer hemorragias focales o difusas y exudado purulento.

Cuadro clínico. La IVU puede ser asintomática y manifestarse sólo por la presencia de bacteriuria en el urocultivo. La cistitis se caracteriza por la aparición de disuria, polaquiuria y micción urgente (síndrome cistítico). Con menor frecuencia el paciente refiere incontinencia, tenesmo y dolor suprapúbico, que a veces aumenta con la micción (estranguria). La fiebre y otras manifestaciones sistémicas son muy raras. En ocasiones puede haber hematuria macroscópica (cistitis hemorrágica). Alrededor del 30% de las pacientes con bacteriuria asintomática o con clínica de cistitis tienen una infección silente del parénquima renal.

Aproximadamente en el 5% de las mujeres normales existe una predisposición a sufrir IVU, debido a la colonización del meato urinario por *E. coli*. La prevalencia de bacteriuria asintomática en este colectivo es de alrededor del 75%. En el curso de un año, un tercio de estas mujeres presenta clínica de infección urinaria, otro tercio persiste con bacteriuria asintomática, el tercio restante negativiza el urocultivo y en un número similar de mujeres, inicialmente negativas, el urocultivo se positiviza. Durante el embarazo, las mujeres con bacteriuria intermitente asintomática pasan a tener bacteriuria continua desde los primeros meses. El 30% de estas pacientes sufre pielonefritis aguda, en particular durante el tercer trimestre de gestación.

Diagnóstico. *Exámenes complementarios y diagnóstico etiológico.* La sospecha de IVU se confirma mediante: a) el examen al microscopio de una muestra de orina o del sedimen-

to obtenido por centrifugación de ésta y b) la práctica de un urocultivo. Ambas pruebas deben realizarse en orina recién emitida.

La IVU origina leucocituria, que puede detectarse practicando un recuento en una cámara cuantaglobulos. El 95% de las pacientes con IVU sintomática tienen más de 10 leucocitos/mL de orina. En muchos laboratorios se investiga la existencia de leucocituria con un procedimiento menos preciso, consistente en examinar el sedimento de una muestra de orina mediante el objetivo de alto aumento. Con este método se consideran patológicos los recuentos superiores a 6 leucocitos por campo. La presencia de cilindros leucocitarios en el sedimento de orina indica que la infección se localiza en el parénquima renal. En la actualidad se dispone de tiras reactivas que detectan la presencia de esterasa leucocitaria y permiten reconocer la existencia de leucocituria a la cabecera del enfermo, de forma sencilla, rápida y con una sensibilidad superior al 85%. La presencia de leucocituria no es específica de IVU. Una nefropatía intersticial, la litiasis ureteral y la TBC renal pueden cursar con leucocituria. La contaminación de la orina con exudado procedente de una vaginitis o balanitis produce un falso incremento del número de leucocitos en orina.

El examen directo o mediante tinción de Gram de una muestra de orina sin centrifugar permite conocer si el paciente tiene bacteriuria significativa y si el germen es gram-negativo o positivo, información que resulta de gran utilidad para elegir el tratamiento antibiótico empírico inicial. La presencia de una bacteria por campo se relaciona, en el 90% de los casos, con un recuento en el urocultivo superior a 10^5 colonias/mL.

El urocultivo es una prueba imprescindible para: a) establecer el diagnóstico de certeza de IVU; b) identificar el agente causal; c) conocer su sensibilidad a los antibióticos, y d) confirmar la curación bacteriológica. Se realiza con una muestra de orina de la primera micción de la mañana o, en su defecto, con una muestra que haya permanecido en la vejiga, como mínimo, 4 h. Durante la micción, la orina se contamina con los gérmenes de la uretra distal. La fiabilidad del urocultivo está en relación con el grado en que se consiga reducir esta contaminación. Para ello, se desprecia la orina inicial que arrastra los gérmenes de la uretra y se recoge, en un frasco estéril, una muestra de la mitad de la micción. La orina es un buen medio de cultivo para la mayoría de enterobacterias. Si no es posible realizar la siembra en el curso de las 2 h siguientes a la obtención de la orina, debe mantenerse refrigerada a 4 °C. La muestra se siembra en CLED agar o en agar sangre y se incuba durante 24 h a 37 °C. Para diferenciar la bacteriuria significativa de la simple contaminación es necesario cuantificar el número de bacterias por mililitro de orina. Esto se consigue realizando la siembra con asas calibradas que retienen 0,01 o 0,001 mL de orina. El resultado se expresa en forma de UFC/mL de orina. Cada colonia representa al menos una bacteria en la orina original. Se requieren 24-48 h más para identificar el germen y conocer el antibiograma.

En la mujer asintomática, un recuento superior a 10^5 UFC/mL corresponde, en el 80% de los casos, a una bacteriuria significativa. Un segundo cultivo positivo para el mismo germen eleva a un 95% la probabilidad de bacteriuria significativa. En el varón, la obtención de la orina es menos susceptible de una contaminación, y un recuento único de 10^4 UFC/mL debe considerarse significativo. En pacientes con síndrome cistítico y leucocituria se considera significativo el hallazgo de un microorganismo en cultivo puro en recuentos superiores a 10^2 UFC/mL. El aislamiento en un urocultivo de varios gérmenes, incluso en recuentos superiores a 10^5 UFC/mL, suele indicar contaminación, en particular si el paciente está asintomático. Si la muestra de orina se obtiene por punción suprapúbica, cualquier recuento es indicativo de infección. Si el paciente lleva una sonda uretral permanente, la muestra de orina se obtiene por punción de ésta utilizando material estéril. Como la orina ha permanecido

poco tiempo en la vejiga deben considerarse positivos recuentos superiores a 10^3 UFC/mL.

Se dispone de diversas pruebas capaces de detectar cambios en la composición de la orina producidos por la actividad metabólica de las bacterias. La prueba de Griess detecta la presencia de nitritos en orina. La mayoría de los microorganismos, con excepción de *Enterococcus*, *S. saprophyticus*, *Acinetobacter*, *Candida* spp y algunas *Pseudomonas* spp reducen los nitratos urinarios a nitritos. La prueba está disponible en forma de tiras reactivas y se realiza con orina de la primera micción de la mañana. Un resultado positivo indica bacteriuria significativa en el 90% de los casos, pero es poco sensible, de modo que un resultado negativo es menos fiable.

Las exploraciones radiológicas con contraste (pielografía y cistografía retrógrada) permiten descartar: a) la existencia de anomalías urológicas responsables de la infección, en especial retención posmiccional o reflujo vesicoureteral y b) posibles complicaciones de la infección, como la formación de abscesos, litiasis, pionefrosis, cicatrices de pielonefritis crónica o necrosis papilar. Son tributarios de evaluación radiológica diferida todos los varones con IVU no atribuible a manipulación urológica, las niñas menores de 5 años y las mujeres con infección recurrente o con sospecha de infección complicada. En la pielografía descendente con placas posmiccionales pueden pasar inadvertidos grados menores de reflujo. Si se desea evaluar con mayor precisión esta anomalía debe practicarse una cistografía retrógrada.

Diagnóstico diferencial del síndrome cistítico. Si el paciente presenta urgencia miccional, incontinencia o polaquiuria, el diagnóstico de cistitis es muy probable. El problema diagnóstico se plantea cuando el síntoma principal es la disuria. En el varón, el diagnóstico diferencial debe incluir la uretritis y la prostatitis. La presencia de descarga uretral sugiere el diagnóstico de uretritis. Las pruebas para establecer el diagnóstico de prostatitis se describen más adelante, en el apartado dedicado a esta entidad. La disuria en la mujer puede proceder de una cistitis, una uretritis o una infección ginecológica (vulvovaginitis y/o cervicitis). Debe sospecharse el diagnóstico de uretritis si se trata de una paciente joven con disuria de aparición solapada o de más de una semana de duración, o si existe el antecedente de cambio reciente de pareja sexual o ésta sufrió uretritis. Las pacientes con infección cervicovaginal suelen presentar flujo, dispareunia y escozor en los labios, y no tienen piuria. El diagnóstico se establece mediante un examen ginecológico.

La existencia de disuria con piuria y urocultivo "negativo" puede deberse a: a) una cistitis con recuentos bajos de bacterias en el urocultivo (entre 10^2 - 10^4 UFC/mL); b) una uretritis por *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* o virus del herpes simple; c) una cistitis tuberculosa, o d) una cistitis no bacteriana (cistitis intersticial, cistitis por radioterapia, litiasis, cuerpo extraño, carcinoma vesical o absceso pélvico adyacente a la pared vesical).

Tratamiento. *Cistitis simple, sin factores de riesgo de colonización renal.* El tratamiento de un episodio aislado de cistitis simple puede realizarse sin practicar urocultivo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que actualmente, en España, más del 50% de las cepas de *E. coli* son resistentes a la ampicilina, y alrededor del 40% lo son a las cefalosporinas de primera generación y al cotrimoxazol. El tratamiento puede realizarse con una fluoroquinolona, la asociación de amoxicilina con ácido clavulánico, sulfamicilina, fosfomicina trometamol o una cefalosporina de segunda o tercera generación administrada por vía oral durante 3-5 días. La actividad de la nitrofurantoina se reduce a pH alcalino, por lo que no puede utilizarse en caso de infección por *Proteus* spp. Cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 mL/min, la nitrofurantoina se excreta en cantidad insuficiente por la orina, pero los antibióticos betalactámicos, las quinolonas y la trimetoprima alcanzan niveles terapéuticos en la orina, incluso con grados avanzados de insuficiencia renal. Cuando la evolución es favorable se comprueba una regresión ostensible

de la sintomatología de la cistitis antes del tercer día de tratamiento. Si el paciente ha realizado un tratamiento correcto y las molestias persisten, es conveniente practicar un examen del sedimento de orina. Un sedimento normal indica que probablemente la causa de la disuria es una vaginitis o la irritación uretral producida por traumatismos o por agentes químicos. Si existe piuria debe practicarse un urocultivo con antibiograma, una tinción de Gram y cultivo en medio de Thayer-Martin de un frotis uretral y vaginal y una prueba de inmunofluorescencia para identificar *C. trachomatis*. Mientras se espera el resultado de estas pruebas puede recomendarse tratamiento empírico con doxiciclina, a razón de 200 mg/día durante 10 días. En caso de que persistan la disuria y/o la piuria y los cultivos sean repetidamente negativos, es conveniente cultivar varias muestras de orina en medio de Löwenstein y practicar cistoscopia y/o cistografía.

Cistitis y factores de riesgo de colonización renal. Hasta el 30% de los pacientes con clínica de cistitis tienen bacteriuria de origen renal. La existencia de colonización renal o pielonefritis subclínica debe sospecharse en todos los varones con cistitis y en las mujeres en cualquiera de las siguientes situaciones: a) niñas menores de 5 años; b) mujeres embarazadas; c) pacientes con diabetes, insuficiencia renal o una enfermedad inmunodepresora; d) antecedentes de una complicación urológica o de infección recidivante; e) clínica de síndrome cistítico de más de 7 días de evolución, y f) infección por *Proteus* spp. En estos casos es necesario que el antibiótico se mantenga durante 7-10 días, puesto que las pautas cortas empleadas en la cistitis se siguen de un elevado índice de recidivas. Dado que no hay peligro de bacteriemia, el tratamiento inicial puede llevarse a cabo por vía oral con cualquiera de los antibióticos recomendados para el tratamiento de la cistitis simple. Es necesario practicar un urocultivo con antibiograma antes de iniciar el tratamiento y adecuar posteriormente el antibiótico según los resultados.

Bacteriuria asintomática. La bacteriuria asintomática puede ser causa de complicaciones graves en niños menores de 5 años con reflujo vesicoureteral, en pacientes con anomalías urológicas, en la mujer embarazada, en enfermos sometidos a cirugía o a exploraciones endoscópicas de la vía urinaria, en diabéticos o inmunodeprimidos y en los pacientes con valvulopatía cardíaca o portadores de una prótesis valvular. En cada una de las situaciones mencionadas están indicados tanto los estudios de detección periódicos como el tratamiento de la bacteriuria con un antibiótico elegido de acuerdo al resultado del antibiograma.

Pacientes con sonda uretral. Los pacientes con sonda uretral permanente sólo deben recibir tratamiento antibiótico cuando presentan clínica de infección. Es necesario además cambiar la sonda, porque el antibiótico no elimina los microorganismos que crecen adheridos a su superficie. En general la bacteriuria desaparece en forma espontánea al retirar la sonda.

Evolución y profilaxis. La mejoría clínica de una infección urinaria no significa que el paciente esté curado, puesto que la bacteriuria puede persistir en ausencia de síntomas. El resultado del tratamiento de la IVU sólo puede establecerse mediante un urocultivo de control después del tratamiento. Sin embargo, no es necesario practicar controles en la mujer, después de un episodio de cistitis no complicada, si recibió tratamiento antibiótico durante un mínimo de 3 días.

La recurrencia de una infección urinaria se presenta según dos modelos de patogenia y pronóstico distintos, conocidos como recidiva y reinfección. Las *recidivas* representan el 20% de las recurrencias. Por lo general ocurren en el curso de las 2-4 semanas siguientes a la aparente curación. Se producen a partir de microorganismos que han persistido desde el primer episodio, ya sea porque el tratamiento antibiótico no fue adecuado o bien porque los gérmenes se acantonaron en un lugar inaccesible al antibiótico (litiasis renal o prostatitis crónica). Algunos pacientes sufren recidivas sin causa aparente,

es decir, después de realizar un tratamiento correcto y a pesar de tener una pielografía normal. En estos casos debe instaurarse tratamiento durante 4-6 semanas, con dosis adecuadas de un antibiótico elegido de acuerdo con el antibiograma. En el varón es preferible emplear antibióticos como el cotrimoxazol o fluoroquinolonas, que alcanzan concentraciones terapéuticas eficaces en la secreción prostática.

El 80% restante de las recurrencias se debe a *reinfecciones* producidas por un nuevo germen. La reinfección, más frecuente en la mujer, es fácil de reconocer cuando está producida por un germen distinto del inicial. En un pequeño porcentaje de pacientes la reinfección se debe a la existencia de una vejiga neurógena, un divertículo de gran tamaño, reflujo vesicoureteral o algún grado de obstrucción uretral. El denominador común de estos procesos es la retención de orina posmiccional. Una cistografía con placas posmiccionales permite descartar estas anomalías. Si la cistografía es normal, se debe recomendar a la paciente que ingiera abundante cantidad de líquido, que adquiera el hábito de realizar micciones frecuentes y que orine después del coito. Si las reinfecciones son poco frecuentes, cada episodio puede tratarse aisladamente. De lo contrario, si se producen más de 3 recaídas sintomáticas en un año o existe riesgo de infección grave o de lesión renal, es preferible realizar profilaxis con medio comprimido de cotrimoxazol, trimetoprima (100 mg) o norfloxacin (200 mg) en días alternos o bien después del coito. En la paciente embarazada pueden utilizarse dosis bajas de nitrofurantoína (50 mg/día) o de cefalexina (125 mg/día).

La profilaxis de la IVU en pacientes sondados incluye: a) la colocación de un equipo estéril con la máxima asepsia posible; b) el lavado de las manos cada vez que deba manipularse la sonda; c) mantener el drenaje cerrado y la sonda permeable; d) fijar el catéter para evitar traumatismos, e) evitar irrigaciones; f) mantener siempre la bolsa de drenaje por debajo del nivel de la vejiga, y g) no cambiar la sonda, excepto en caso de obstrucción. Si el paciente vacía espontáneamente la vejiga, es preferible sustituir la sonda por un colector. La administración de un antibiótico con fines profilácticos a pacientes con sonda uretral no evita la aparición de bacteriuria. Sólo está indicada en dos situaciones: a) cuando se procede a cambiar la sonda de un paciente con cateterización permanente y b) cuando se prevé una cateterización breve (de menos de 15 días) y el desarrollo de bacteriuria entraña cierto riesgo.

Prostatitis

La prostatitis es una inflamación de la glándula prostática debida a infección bacteriana (prostatitis bacteriana), aguda o crónica, o a una causa desconocida.

Etiología y patogenia. La prostatitis aguda bacteriana suele deberse a infección por BGN, en particular *E. coli*, seguida en orden de frecuencia por *Klebsiella* spp, *Proteus* spp y *Pseudomonas aeruginosa*. El enterococo causa alrededor del 10% de los casos y *S. aureus* es menos frecuente. Los gérmenes pueden alcanzar la próstata por tres vías: a) por reflujo de orina contaminada o infectada, a través de los conductos prostáticos que desembocan en la uretra; b) por diseminación hematógena, o c) por propagación de flora fecal a través de los vasos linfáticos. No se conoce la causa de la prostatitis no bacteriana. Es posible que en casos excepcionales se deba a infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* u otro microorganismo no identificado.

Cuadro clínico. La inflamación prostática se manifiesta por la aparición de un síndrome cistítico (disuria, polaquiuria, urgencia miccional) acompañado de síntomas de obstrucción uretral, en general discretos, y de dolor o molestias en

la región perineal que pueden irradiar hacia el sacro, el recto, la zona suprapúbica o los genitales externos.

La prostatitis bacteriana aguda cursa con manifestaciones clínicas de inflamación prostática, acompañadas de fiebre elevada, a menudo con escalofríos, y afección del estado general. Puede producirse bacteriemia y shock séptico. Al tacto rectal se aprecia una próstata aumentada de tamaño y dolorosa a la palpación.

En la prostatitis bacteriana crónica, por lo general, los síntomas locales son escasos y la próstata es normal al tacto. La enfermedad se manifiesta por infecciones recurrentes de la vía urinaria (cistitis y/o pielonefritis) producidas por el mismo germen. El primer episodio puede estar relacionado con un sondaje uretral u otro tipo de manipulación urológica. Entre los episodios de infección urinaria el paciente puede presentar bacteriuria asintomática.

Diagnóstico. En general, el diagnóstico de prostatitis bacteriana aguda no ofrece dificultades si se practica un tacto prostático a todos los varones con clínica de infección urinaria y fiebre. La identificación del microorganismo causal puede realizarse mediante la práctica de un urocultivo. El examen del sedimento de orina muestra leucocituria.

La existencia de una prostatitis bacteriana crónica debe sospecharse ante todo varón de mediana edad con historia de infección urinaria recidivante sin anomalía urológica que la justifique. La prostatitis crónica es la causa más frecuente de infección urinaria recidivante en el varón adulto. Para confirmar la presencia de gérmenes en la próstata es necesario cultivar secreción de la glándula que no se haya contaminado con la flora bacteriana de la uretra distal. Para ello se obtiene una muestra de 10 mL de orina del comienzo de la micción (muestra uretral), otra de 10 mL del chorro medio (muestra vesical), una tercera muestra (secreción prostática) mediante el masaje de la glándula y, por último, una muestra inmediatamente después de realizar el masaje. El diagnóstico de infección prostática se establece cuando el recuento de bacterias en el cultivo de la tercera muestra es 10 veces superior al recuento de las dos primeras. Los pacientes con prostatitis no bacteriana tienen signos de inflamación glandular con cultivos de la secreción repetidamente negativos.

Tratamiento. La eficacia del tratamiento de la prostatitis bacteriana, especialmente en las formas crónicas, está en relación con la concentración que alcanza el antibiótico en la secreción prostática. La trimetoprima, las fluoroquinolonas, la rifampicina, los macrólidos, la minociclina y la doxiciclina, administrados por vía oral en dosis habituales, alcanzan concentraciones terapéuticas. Los aminoglucósidos y los betalactámicos apenas difunden a la secreción de la próstata normal; sin embargo, durante un episodio de prostatitis aguda, la reacción inflamatoria facilita su paso a la secreción. Para el tratamiento empírico inicial de la prostatitis aguda puede emplearse la asociación de ampicilina con un aminoglucósido, una fluoroquinolona o una cefalosporina de segunda o tercera generación, administrados por vía oral o parenteral según la gravedad del caso. Si la evolución es favorable, el tratamiento se sigue por vía oral con un antibiótico elegido de acuerdo con el resultado del antibiograma,

dando preferencia al cotrimoxazol o a una fluoroquinolona. Se recomienda mantener el tratamiento durante un mes, con el objeto de evitar la evolución hacia una prostatitis crónica. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con prostatitis crónica no tienen el antecedente de un episodio agudo. Si existe obstrucción uretral debe colocarse un catéter por vía suprapúbica. La evolución desfavorable puede deberse a la existencia de un absceso que ha de ser drenado.

En caso de prostatitis bacteriana crónica, la elección del antibiótico se efectúa de acuerdo con la sensibilidad del germen aislado y la capacidad de difusión del antibiótico a la secreción prostática. Probablemente, la dificultad del tratamiento no depende tanto de la escasa penetración del antibiótico en la secreción, como del crecimiento del germen en la superficie de concreciones intraluminales. El tratamiento ha de mantenerse entre 1 y 4 meses y, si fracasa, puede optarse por una pauta de tratamiento supresivo de larga duración, con un comprimido al día de cotrimoxazol, una fluoroquinolona o 100 mg de nitrofurantoína. Excepcionalmente puede considerarse la utilidad de la resección prostática transuretral.

Tanto en la prostatitis aguda como en la crónica deben practicarse urocultivos de control a los 15 días, al mes y, si es posible, a los 6 meses de finalizado el tratamiento. El tratamiento de la prostatitis no bacteriana se basa en medidas sintomáticas (antiinflamatorios y/o anticolinérgicos). Puede ensayarse la administración de doxiciclina, a razón de 100 mg cada 12 h durante 14 días, o de azitromicina, 500 mg/día durante 3 días, con el fin de tratar una infección por *C. trachomatis*.

Bibliografía especial

- CATTO G. Urinary tract infection. Lancaster, Kluwer, 1989.
- FOWLER J. Urinary tract infection and inflammation. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1989.
- HOOTON T, JOHNSON C, WINTER K, KUNAMURA L, ROGERS ME, ROBERTS P et al. Single-dose and three-day regimens of ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1479-1483.
- JOHNSON J, STAMM W. Urinary tract infections in women: Diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 111: 906-917.
- KAYE D. Urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1991; 75: 240-520.
- KOMAROFF A. Urinalysis and urine culture in women with dysuria. *Ann Intern Med* 1986; 104: 212-218.
- KUNIN C. Detection, prevention and management of urinary tract infections, 4.^a ed. Filadelfia, Lea and Febiger, 1987.
- MASKELL R. Urinary tract infection in clinical and laboratory practice. Baltimore, Edward Arnold, 1988.
- MEARES E Jr. Acute and chronic prostatitis: Diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 855-873.
- NICOLLE L, HARDING G, THOMSON M, KENNEDY J, URIAS B, RONALD A. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis* 1988; 157: 1.239-1.242.
- SLADE N, GILLISPIE W. The urinary tract and the catheter. Infection and other problems. Nueva York, John Wiley, 1985.

Pielonefritis

C. Caramelo Díaz, L. Hernando Avendaño

Concepto. La infección del tracto urinario superior (IUS) es una entidad diferenciada dentro del conjunto de las infecciones urinarias. El diagnóstico de *pielonefritis aguda* es clínico y corresponde al síndrome que acompaña a la respuesta inflamatoria ante una invasión bacteriana del parénquima renal. La *pielonefritis crónica* es un diagnóstico fundamentalmente radiológico, caracterizado por cicatrices renales y cambios destructivos en el sistema calicial. Pueden existir, o no, síntomas clínicos recurrentes y no necesariamente se encuentra bacteriuria en el momento del diagnóstico.

Etiología. *Infecciones extrahospitalarias.* *Escherichia coli* es responsable del 75% o más de las infecciones urinarias adquiridas fuera del hospital. No existe un serotipo nefritógeno, pero varias características de este microorganismo se asocian a invasión renal (tabla 6.18). Por medio de sondas genéticas se ha comprobado que los 12 serotipos de *E. coli* aislados de pacientes con pielonefritis contienen los genes de la proteína de adherencia. El factor más importante para la adherencia al uroepitelio son las fimbrias P. Éstas se hallan dispuestas como pelos en la superficie de la bacteria y son subunidades repetidas de proteínas que se unen específicamente al antígeno del grupo sanguíneo P, el beta-D-Gal (1-4)-alfa-D-Gal. Este antígeno, presente en el grupo sanguíneo P en aproximadamente el 90% de la población, es un receptor para la proteína de adherencia localizado en la superficie de las células uroepiteliales. Esto confiere a los raros individuos negativos para el antígeno P, una inmunidad potencial para la mayoría de las infecciones urinarias. Una característica adicional que define la agresividad de esta bacteria como uropatógeno es la capacidad del lípido A de la pared bacteriana de inhibir la peristalsis ureteral, favoreciendo por tanto la diseminación ascendente. Otros bacilos gramnegativos, incluyendo *Klebsiella* y *Proteus*, son en su conjunto responsables del 10-15% de las restantes infecciones urinarias. *Staphylococcus aureus* puede causar hasta el 2-3% de las infecciones renales, pero en general en forma secundaria a bacteriemia de origen extrarrenal.

Infecciones intrahospitalarias. Las infecciones adquiridas en el hospital, cuya importancia es creciente, presentan un

cuadro bacteriológico distinto. Aunque *E. coli* continúa siendo la bacteria más frecuente, suele tratarse de cepas intrahospitalarias con múltiples resistencias antibióticas. Otras bacterias que se deben tener en cuenta son *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia*, ya que a veces aparecen en brotes epidémicos intrahospitalarios. También pueden encontrarse *Staphylococcus epidermidis* y hongos del tipo *Candida*.

Fisiopatología y epidemiología. Las vías posibles por las que los microorganismos pueden alcanzar el riñón son, en teoría, tres: a) a partir de la sangre; b) por vía ascendente desde la vejiga, a través de la luz del uréter, y c) por vía linfática, desde el intestino al tracto urinario. Esta última forma es irrelevante, la primera sólo ocurre durante sepsis sistémicas con punto de partida en otro órgano, siendo la segunda la que ocasiona la mayoría de las pielonefritis. La llegada de bacterias al riñón desencadena la expresión de diversas citocinas y factores quimiotácticos de neutrófilos, incluyendo interleucinas 1 a 6, factor de necrosis tumoral, interferón gamma y factores estimulantes de la formación de colonias de granulocitos y macrófagos. Entre los mecanismos celulares por los cuales la infección urinaria causa lesión parenquimatosa y ulterior cicatrización se incluyen la producción de radicales libres de oxígeno y la liberación de proteasas por parte de los neutrófilos que infiltran el riñón.

La epidemiología de las IUS no difiere de la de las infecciones urinarias en general, que se han tratado en el capítulo precedente. Existen, no obstante, una serie de condiciones que afectan la patogenia de las IUS:

Sexo. Las IUS son más frecuentes en mujeres, especialmente en las que presentan actividad sexual, prevaleciendo la interpretación de que la configuración de la uretra femenina favorece el ascenso de bacterias desde la región perineal.

Embarazo. Las características particulares de la fisiología urinaria durante el embarazo facilitan la infección de la orina.

Obstrucción. Las dificultades para la evacuación urinaria pueden condicionar un proceso infeccioso de difícil erradicación por bacterias gramnegativas poco virulentas en condiciones de flujo urinario normal.

Vejiga neurógena. Puede aplicarse el mismo criterio que en la obstrucción.

Reflujo vesiculoureteral. Es aplicable también el mismo criterio que en la obstrucción.

Factores de virulencia bacteriana. Los referidos en el caso de *E. coli* y la presencia de diferentes glucolípidos estructurales en el epitelio de las vías urinarias en grupos de individuos con mayor susceptibilidad a las IUS.

Maniobras urológicas. Entrañan un riesgo elevado en todos los pacientes, pero en especial en los que tienen insuficiencia renal previa.

Entre los factores predisponentes de pielonefritis, los cálculos urinarios, el reflujo y la vejiga neurógena revisten mucha mayor gravedad que otras entidades, como el adenoma de próstata o los tumores vesicales.

Cuadro clínico. La *pielonefritis aguda*, en su presentación típica, suele caracterizarse por la aparición de escalofríos y elevación de la temperatura, que puede ser superior a 40 °C, dolor en la región renal y síntomas de vías urinarias bajas. La presencia de fiebre es uno de los mejores indicios de afectación renal. Se ha descrito un aumento de interleucina 6 circulante en pacientes con pielonefritis aguda, no detectable en individuos con bacteriuria asintomática, lo que sugiere un papel de este mediador en la generación de los síntomas sistémicos de la pielonefritis, en particular la fiebre. El dolor de

TABLA 6.18. Factores que predisponen a infecciones de las vías urinarias superiores

Factores de la vía urinaria
Obstrucción
Cálculos
Reflujo vesiculoureteral
Sondas y manipulación genitourinaria
Anomalías congénitas de la vejiga y de la uretra
Anomalías neurológicas de la vejiga
Embarazo
Traumatismo renal
Diabetes mellitus
Factores de virulencia bacteriana
Presencia de proteínas (adhesinas) que se unen a receptores en las células epiteliales (fimbrias P y 1, adhesinas y hemoglutina resistentes a la manosa)
Producción de hemolisina
Resistencia a la actividad bactericida dependiente del complemento del suero humano normal
Sistema de aerobactina
Capacidad de crecimiento en la orina
Resistencia a fagocitosis
Serotipos O y K
Hidrofobia superficial

la pielonefritis puede irradiarse al epigastrio o al abdomen inferior y, si lo hace a la ingle, sugiere obstrucción ureteral. En la exploración física, la presión en el ángulo costovertebral o la palpación bimanual provocan dolor. Una minoría de pacientes tienen sólo molestias vagas en la zona renal, dolor abdominal o fiebre intermitentes. En ocasiones, sólo una prueba terapéutica permite aclarar la relación entre estos síntomas y la presencia de una infección renal activa. En casos particulares, la pielonefritis aguda puede presentarse bajo formas diferentes. Pueden existir múltiples episodios subclínicos de IUS aguda, cada uno de los cuales afecta pequeñas áreas de tejido, lo que explica la aparición de pielonefritis crónica con síntomas previos relativamente escasos. Los síntomas de pielonefritis pueden tener una progresión rápida y muchos pacientes consultan al médico sólo horas después del comienzo del cuadro. Alrededor del 50% de los pacientes con pielonefritis aguda tienen antecedentes de infecciones urinarias bajas en los 6 meses previos. La pielonefritis puede, aunque rara vez en la actualidad, ocasionar infecciones metastásicas y sepsis generalizada. Esta última ocurre hasta en el 20% de los casos de pielonefritis en presencia de cálculos que dificulten el drenaje urinario. Las localizaciones metastásicas más comunes son el sistema esquelético, el endocardio y sitios tan variados como los ojos o el SNC. A veces existe un período prolongado entre la aparición de los síntomas urinarios y las manifestaciones propias del foco metastásico, lo que dificulta el diagnóstico. Se han referido cuadros de pielonefritis aguda tras la realización de litotripsia extracorpórea, lo que obliga a posponer este procedimiento si se sospecha un proceso infeccioso previo. En los niños, la clínica suele ser diferente respecto a los adultos, con mayor incidencia de síntomas inespecíficos. A veces, la única manifestación de pielonefritis es la fiebre, sin que el paciente refiera una clínica orientativa de afectación renal. Los síntomas gastrointestinales pueden confundirse con enfermedades del aparato digestivo, y se han descrito casos en los que la pielonefritis se ha presentado bajo la forma de meningismo. En los recién nacidos debe hacerse hincapié en el estudio pormenorizado en busca de anomalías estructurales del tracto urinario. En niños con pielonefritis aguda se ha descrito recientemente la aparición de pseudohipoadosteronismo normopotasémico, por falta transitoria de respuesta de los túbulos a la aldosterona.

La clínica de la *pielonefritis crónica* comprende dos elementos: *a)* el proceso infeccioso crónico y *b)* la insuficiencia renal. El proceso infeccioso puede ser silente, y la clínica de la insuficiencia renal crónica pospielonefritis no difiere de la causada por otras etiologías. En países con bajo desarrollo económico, la pielonefritis crónica todavía es responsable hasta del 8-10% de las insuficiencias renales terminales. Los pacientes son muchas veces detectados por anomalías analíticas asintomáticas o con sintomatología de insuficiencia renal, como anemia, cansancio o pérdida del apetito. La hipertensión arterial es una complicación frecuente. Como criterios pronósticos, los pacientes que presentan enfermedad bilateral, proteinuria e hipertensión arterial evolucionan con mayor frecuencia a la insuficiencia renal terminal. Esta progresión puede continuar a pesar de la pérdida de actividad del fenómeno que generó el proceso inflamatorio, en este caso, la infección bacteriana.

Diagnóstico de laboratorio. Ninguna prueba específica permite observar si el tracto urinario superior está involucrado en un cuadro infeccioso, y la clínica sigue siendo el elemento de decisión principal al considerar la presencia de una pielonefritis. Sin embargo, existen pruebas que permiten aproximarse al diagnóstico.

Cultivos y hemograma. El recuento de más de 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC) en orina obtenida en condiciones adecuadas, se ha convertido en el patrón que delimita la bacteriuria significativa. Este concepto, de extraordinaria utilidad clínica no debe ser, sin embargo, aplicado en forma dogmática. Por ejemplo, en ocasiones los pacientes

con IUS asintomática tienen recuentos bacterianos inferiores a 100.000 UFC/mL en orina obtenida directamente de la vejiga. Para tener la certeza de que existe una IUS es conveniente disponer de dos cultivos urinarios repetidos que muestren más de 10^5 UFC/mL en las mujeres, mientras que en los varones uno solo es suficiente. En pacientes con sondas urinarias es difícil diferenciar la infección de la contaminación, aunque pueden conseguirse resultados fiables si se obtienen las muestras de orina en condiciones adecuadas. Los hemocultivos son positivos en el 10-25% de los casos de pielonefritis aguda. Ésta se acompaña de leucocitosis con desviación a la izquierda de forma prácticamente universal.

Sedimento. La piuria (más de 5 leucocitos polimorfonucleares por campo de gran aumento en orina centrifugada o más de 10 por mL en orina no centrifugada) es un hallazgo frecuente (superior al 70%). La ausencia de piuria es un dato negativo de gran valor, ya que, si no hay obstrucción, excluye prácticamente la pielonefritis aguda. Obviamente, no descarta infecciones sin comunicación con la vía urinaria, como absceso intrarrenal o perinéfrico. Los cilindros leucocitarios indican inflamación intrarrenal y aparecen en aproximadamente dos tercios de los pacientes con IUS; sin embargo, no son específicos de infección y pueden encontrarse en otras enfermedades. En la mayoría de los pacientes con infección intrarrenal puede detectarse una hematuria microscópica, que no tiene significación particular en cuanto a la evolución. La hematuria macroscópica en pacientes con un cuadro sugestivo de pielonefritis suele indicar la presencia de necrosis papilar.

Proteinuria. Una proteinuria superior a 300 mg/24 h es poco frecuente, tanto en las infecciones agudas como en las crónicas. Su aparición en etapas evolutivas avanzadas puede indicar la presencia de lesiones esclerosantes focales secundarias a la reducción del número de nefronas. Una segunda causa, infrecuente, de aparición de proteinuria es el desarrollo de amiloidosis secundaria a la pielonefritis como proceso inflamatorio crónico.

Métodos especiales. Existen otras medidas para diferenciar infecciones del tracto urinario superior o inferior, que son poco empleadas en la práctica diaria o tienen un rendimiento poco predecible o insuficientemente comprobado: *a)* anticuerpo anti-O circulante, que reacciona con un antígeno lipopolisacárido de *E. coli*; *b)* pruebas de aglutinación específicas para componentes de *E. coli* (fimbria P); *c)* defecto temporal de concentración urinaria; *d)* demostración en la orina de bacterias recubiertas de anticuerpo; *e)* aspirado suprapúbico; *f)* imagen renal con citrato de ^{67}Ga e hipurán- ^{131}I ; *g)* cistoscopia y cateterismo ureterales selectivos; *h)* enzimas urinarias, e *i)* productos de degradación de la fibrina urinarios.

Diagnóstico por imagen. Los hallazgos radiológicos en la *pielonefritis aguda* son poco útiles para decidir la actitud terapéutica, y su detección depende de la prontitud con que se realicen las pruebas respecto a la aparición de los síntomas (tabla 6.19). La tomografía computarizada (TC) es un medio diagnóstico más sensible que la urografía intravenosa (UIV) y se ha comprobado una correlación notable entre la extensión de las lesiones en la TC y la severidad del cuadro clínico. Las alteraciones encontradas corresponden a edema e infiltrado inflamatorio de distribución lobular. Las áreas afectas pueden ser isodensas con respecto al parénquima normal antes de que se administre medio de contraste. Si la pielonefritis evoluciona a la cronicidad, pueden aparecer zonas quísticas multifocales, detectables por todas las técnicas. La gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado con ^{99}Tc permite detectar lesiones cicatrizales pospielonefriticas con mayor frecuencia que la UIV y claramente mejor que con la ecografía. Cuando se han realizado estudios angiográficos, se han encontrado imágenes de obliteración transitoria de las arterias interlobulares corticales. Todos estos hallazgos radiológicos suelen ser de corta duración.

TABLA 6.19. Hallazgos anormales con técnicas de imagen en la pielonefritis

	<i>Pielonefritis aguda</i>	<i>Pielonefritis crónica</i>
Radiografía simple		
Tamaño	Normal o grande	Pequeño
Contorno	No alterado	Irregular
Distribución de la lesión	Unilateral (el agrandamiento puede ser bilateral, aun con síntomas unilaterales)	Bilateral
Otros hallazgos	Cálculos, diferencias de tamaño entre los riñones. Gas perinéfrico (pielonefritis enfisematosa)	
Urografía intravenosa		
Sistema pelvicalicial	Pobre definición de la arquitectura calicial, edema focal polar y compresión y deformidad calicial focal. Tiempo de opacificación alargado	Deformidad y ensanchamiento calicial
Densidad de contraste	Disminuida (global, en cuña o parcheada). Siluetas: visualización retardada y a veces persistente	Depende del grado de disfunción renal
Gammagrafía		
Con DMSA- ⁹⁹ Tc	Zonas hipocaptantes	Zonas lacunares hipocaptantes
Con galio	Zonas hipercaptantes en focos de infección	
Ecografía	Ecogenicidad normal a disminuida (global o focal). Aumento de tamaño renal	Deformidad y disminución de tamaño del contorno renal. Áreas quísticas
Tomografía computarizada	Zonas hipodensas, más visibles al administrar contraste	Similar a urografía y ecografía

DMSA: ácido dimercaptosuccínico.

En niños con infección del tracto urinario, es mandatoria la realización de una placa simple de abdomen y una UIV, una ecografía o un examen isotópico con DMSA. En niños menores de un año o con infecciones recurrentes, con clínica de pielonefritis o con antecedentes familiares de reflujo y/o pielonefritis, es necesario añadir una cistouretrografía miccional.

En los últimos años se ha descrito una variante de pielonefritis limitada, la nefronia lobular aguda o nefritis focal bacteriana aguda. Esta entidad muestra afectación segmentaria en la UIV, y en la gammagrafía con galio una captación aumentada en el área afecta, que corresponde a una masa ovoide sonoluciente en la ecografía. El diagnóstico definitivo se establece con TC, que revela una masa de baja densidad con márgenes difusos y aumento de intensidad parcelar, claramente diferenciable de un absceso.

En la *pielonefritis crónica* la UIV es el procedimiento diagnóstico más eficaz, aunque la TC puede mejorar su grado de definición. La imagen típica es la de una retracción profunda, segmentaria, con contorno renal algo irregular y que está en relación con uno o más cálices. Las cicatrices pueden afectar un polo del riñón o, en algunas pielonefritis atroficas especialmente graves, la totalidad del riñón. La deformidad calicial es también típica y permite distinguir esta entidad de otras atrofias corticales; por ejemplo, las producidas por infartos. La pérdida de densidad del nefrograma es proporcional a la disminución de función renal. En el caso de las

atrofias por reflujo, si bien el aparato calicial suele estar intensamente deformado, es posible que no se observen imágenes cicatrizales típicas en la superficie renal.

Diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial de la *pielonefritis aguda* debe hacerse con enfermedades que producen dolor tanto por arriba del diafragma como por debajo de éste: neumonía bacteriana aguda, infarto de miocardio, hepatitis aguda, colecistitis, apendicitis, víscera perforada, infarto esplénico, pancreatitis aguda, disección aórtica e isquemia mesentérica. La enfermedad inflamatoria pélvica aguda muchas veces se confunde con la pielonefritis aguda y debe ser excluida por un examen pélvico en todas las mujeres después de la menarquia. Se han referido casos en los que el síndrome de varicela-zoster agudo, en el dermatoma apropiado, puede remedar el dolor renal. También algunas enfermedades renales, como el infarto, la trombosis venosa aguda, la uropatía obstructiva y las glomerulonefritis agudas, pueden producir un dolor semejante al de la pielonefritis. En los pacientes con diabetes mellitus, la pielonefritis puede manifestarse simplemente por un mal control de la glucemia. En pacientes diabéticos hay que prestar especial atención a la presencia de aire alrededor de las siluetas renales, por la mayor incidencia de pielonefritis enfisematosa.

El diagnóstico diferencial de la *pielonefritis crónica* debe hacerse con todas las enfermedades que producen insuficiencia renal.

Anatomía patológica. Los datos anatomopatológicos actuales sobre la *pielonefritis aguda* son escasos, debido a la contraindicación de la biopsia renal y a la ausencia de material necróptico. Los marcadores histológicos de pielonefritis aguda incluyen la formación de abscesos parenquimatosos y la acumulación intratubular y peritubular de leucocitos polimorfonucleares. A menudo pueden demostrarse bacterias en los focos de supuración renal aguda. En general, los glomérulos tienden a estar respetados, aunque pueden estar rodeados por focos inflamatorios. Las áreas de infección tienen forma de cuña, con el ápex en la médula. Como resultado de esta configuración, la afectación tiende a ser mayor en la corteza; sin embargo, la respuesta inflamatoria parece tener un mayor efecto en el funcionalismo medular. La distribución de estas áreas de supuración suele ser focal y, en general, está demarcada claramente con respecto al parénquima no afecto. Puede existir cierto grado de espasmo vascular, que puede también tener un papel en la génesis de las cicatrices pospielonefritis.

La *pielonefritis crónica* es una enfermedad del parénquima renal, con cambios en el sistema colector debidos a inflamación y cicatrización. La fibrosis, con retracción del tejido renal adyacente, tiende a producir una depresión poscicatrizal de la superficie renal. Las cicatrices tienen bordes abruptos y distribución focal y se encuentran por encima de cálices dilatados o amputados y deformados, la médula está distorsionada y la papila correspondiente a estas cicatrices suele estar retraída o aplanada. El tejido circundante se hipertrofia, manteniéndose una clara demarcación entre las áreas afectadas y las no afectadas. Microscópicamente se encuentra una inflamación renal intersticial, caracterizada por infiltración linfocitaria y de células plasmáticas; en ocasiones pueden encontrarse polimorfonucleares y eosinófilos. Los túbulos pueden estar atroficos y dilatados, bordeados por un epitelio aplanado y llenos de cilindros coloideos ("tiroidización"). En fases muy evolucionadas sólo es posible diferenciar la pielonefritis de las glomerulopatías primarias por el estado de los glomérulos, ya que pueden encontrarse ovillos relativamente normales en zonas cicatrizales. También puede haber hipertrofia glomerular compensadora y lesiones de hialinosis focal y segmentaria, que se atribuyen al mecanismo de hiperfiltración. Algunos investigadores sostienen que para ello es indispensable la coexistencia de reflujo vesicoureteral. En los estadios finales, la fibrosis periglomerular y la esclerosis provocan obliteración masiva de los capilares glomerulares. Las

arterias y arteriolas dentro de las cicatrices pielonefríticas muestran campos hialinos mediales y proliferación de la íntima, mientras que los vasos en las zonas no afectadas pueden ser normales. El diagnóstico diferencial entre pielonefritis y nefropatía intersticial muy evolucionada puede apoyarse en que las lesiones en la pielonefritis son asimétricas, mientras que otras enfermedades que causan inflamación intersticial suelen afectar ambos riñones por igual.

Tratamiento de las infecciones urinarias del tracto superior. Básicamente se reduce a la administración de antibióticos de eficacia comprobada, en concentración y pH adecuados y durante el tiempo suficiente. Es esencial la realización de cultivos con antibiograma y, si existe un sustrato anatómico favorecedor de la infección, debe considerarse prioritaria su resolución.

Para numerosos autores, existen argumentos definitivos a favor de hospitalizar a los pacientes con pielonefritis aguda. Esta actitud es respaldada por varias razones: *a)* un grupo de estos pacientes tiene fleo, náuseas y vómitos, que impiden tolerar la medicación oral; *b)* la terapéutica inicial preferentemente ha de ser parenteral para asegurar niveles altos de antibióticos en el suero y los tejidos; *c)* las dos circunstancias anteriores hacen necesaria la colocación de una vía venosa y la administración de líquidos intravenosos, y *d)* se requieren cultivos de orina y sangre obtenidos adecuadamente. Sin embargo, algunos grupos han obtenido excelentes resultados en pielonefritis agudas no complicadas, empleando un tratamiento con antibióticos parenterales (trimetoprima/sulfametoxazol o fluoroquinolonas), rehidratación, analgésicos y antieméticos administrado durante 12 h en el servicio de urgencias, seguido de una pauta oral ambulatoria durante 14 días. El tratamiento extrahospitalario no es aplicable a pacientes con pielonefritis complicada o con algún factor de riesgo sobreañadido.

Aunque la vía y la duración óptimas son aún discutidas, parece indicado un ciclo inicial de 10-14 días con trimetoprima/sulfametoxazol. Una segunda alternativa a este tratamiento puede ser el uso de un aminoglucósido, una cefalosporina o una fluoroquinolona del tipo del ciprofloxacino o norfloxacino como tratamiento primario. Entre los fármacos orales, tanto la combinación trimetoprima/sulfametoxazol como las fluoroquinolonas logran las concentraciones intrarenales más altas. La ampicilina como antibiótico único no es recomendable en la terapia de primera línea, ya que el 20-30% de las infecciones por *E. coli* pueden ser resistentes a este antibiótico; sin embargo, continúa siendo un buen antibiótico si se dispone de un estudio de sensibilidad bacteriana. Tras la administración parenteral de antibióticos durante 2-4 días, se puede pasar a terapéutica oral, que se mantendrá por espacio de 1 o 2 semanas adicionales. Los antibióticos prolongados no son necesarios en la pielonefritis aguda, a menos que el paciente muestre signos de recaída inmediatamente después de interrumpirlos. Pasado el brote agudo, debe continuarse una vigilancia periódica con urocultivos, para descartar una bacteriuria asintomática o recurrente. En caso de recaída en el período inmediato posterior a la finalización del tratamiento o falta de respuesta clínica desde el principio, deben considerarse tres posibilidades diagnósticas: *a)* el antibiótico no ha sido el adecuado o era necesario más de uno; *b)* no se han alcanzado concentraciones suficientes en el sitio donde se encuentran las bacterias por inaccesibilidad (barrera anatómica, especialmente obstrucción o cálculo) o fallo del mecanismo concentrador renal, o *c)* el antibiótico no se ha utilizado durante un período suficientemente prolongado. En cualquiera de estos casos y a la vista del nuevo antibiograma, se debe tratar nuevamente, por un período de 6 semanas y en dosis suficientes. De todos modos, en la mayoría de las series, el porcentaje de recaídas no sobrepasa el 10-15%, y el fallo primario del tratamiento suele cifrarse en menos del 3% de los casos. En el subgrupo de pacientes menores de 18 meses o con compromiso del estado general, se recomienda una asociación antibiótica, preferentemente in-

cluyendo una cefalosporina de tercera generación y un aminoglucósido, ambos por vía parenteral.

En todos los casos de pielonefritis con pérdida de función renal, deben seguirse las normas dietéticas y de tratamiento aconsejadas para controlar la progresión a la insuficiencia renal terminal, como dieta hipoproteica o control de la hipertensión. Además, está indicado el uso de antibióticos profilácticos en casos de lesiones cicatrizales extensas, con infecciones recurrentes.

Evolución, prevención y pronóstico. En este apartado deben distinguirse diversos grupos:

Niños en edad preescolar. Si bien tradicionalmente se ha considerado que la pielonefritis en la infancia está ligada a la presencia de reflujo vesiculoureteral, algunos estudios cuestionan este concepto. Aunque algunos autores han sostenido que el reflujo estéril puede *per se* generar lesión cicatrizal renal, esta afirmación es discutida por otros investigadores, quienes sostienen que es necesaria la infección persistente o repetitiva. El tratamiento antibiótico prolongado suele prevenir la aparición de lesión renal a largo plazo, incluyendo sus formas leves, como disfunciones tubulares o disminución de la reserva renal. En el primer año de edad la prevalencia de bacteriuria y pielonefritis es más alta en los varones (1%), pero a partir de entonces es considerablemente mayor en niñas y en mujeres.

Niños en edad escolar. La prevalencia de infección del tracto urinario y bacteriuria es de alrededor del 0,03% en niños y del 1,2% en niñas de 5 a 14 años. Entre las niñas con bacteriuria significativa, la presencia de caliectasia en la UIV, sugerente de pielonefritis, es del 12,9%.

Adultos. La bacteriuria persistente parece ser un hecho crítico en la evolución a la lesión renal, aun en ausencia de hallazgos patológicos en las UIV iniciales. Sin embargo, sólo una pequeña parte de los adultos con infecciones urinarias recurrentes tiene riesgo significativo de desarrollar lesión estructural permanente. Estudios sobre bacteriuria en poblaciones de adultos han demostrado una prevalencia general del 4,4% en mujeres y del 0,5% en varones. En individuos mayores de 65 años se encontraron infecciones urinarias en el 30% de las mujeres y en el 7% de los varones, aunque no se dispone de cifras acerca del número de IUS resultantes de ellas. Estas cifras son aproximadamente un 10% mayores en pacientes hospitalizados. En autopsias, el intervalo de prevalencia de lesiones pielonefríticas oscila entre el 1 y el 20%, lo que es atribuible a grandes diferencias en el criterio diagnóstico.

Embarazo. La prevalencia de pielonefritis durante el embarazo es elevada, llegando en algunas series a alcanzar el 1% del total, con el consiguiente aumento de la morbilidad materno-fetal. Sin embargo, su curso es benigno si se trata adecuadamente. Si existen antecedentes de infecciones urinarias previas, lesiones renales cicatrizales o reflujo, es fundamental el uso de profilaxis antibiótica, que ha demostrado ser altamente eficaz. En el subgrupo de las mujeres embarazadas con bacteriuria, la prevalencia de pielonefritis aguda puede alcanzar el 40%, lo que justifica la indicación de tratamiento antibacteriano en todos los casos de bacteriuria durante el embarazo.

Formas especiales de pielonefritis. *Abscesos intrarenales y perinefricos.* Los abscesos intrarenales son una complicación posible de las IUS; menos comúnmente pueden ocurrir por infecciones sistémicas hematógenas por *S. aureus*. El mayor riesgo lo presentan los pacientes con anomalías obstructivas del tracto urinario, con reflujo vesiculoureteral, cálculos renales y diabetes mellitus. Un absceso intrarrenal puede romperse a través de la cápsula originando un absceso perinefrico, el cual, a su vez, puede disecar dentro de la cavidad peritoneal, hacia el colon, el tórax o incluso hasta la piel. La mortalidad de los abscesos perinefricos es de alrededor del 20-50%. Los hallazgos clínicos de los abscesos intrarenales o perirrenales pueden ser simplemente los de la pielonefritis. Los análisis de orina revelan a menudo piuria, proteinuria,

hematuria y bacteriuria, pero pueden ser normales en un tercio de estos pacientes. El diagnóstico depende fundamentalmente de la ecografía, de la UIV o la TC (tabla 6.19). Si bien con el tratamiento antibiótico puede resolverse la mayoría de los abscesos intrarrenales pequeños, los abscesos grandes suelen requerir drenaje percutáneo con aguja o quirúrgico. Este último es de rigor en todos los abscesos perinéricos.

Pielonefritis enfisematosa. Es un cuadro infrecuente, pero de gravedad extrema, con una mortalidad del 100% sin tratamiento y del 9-40% con tratamiento óptimo. Su característica distintiva es la formación de gas intraparenquimatoso y se presenta casi exclusivamente en pacientes diabéticos. La composición del gas sugiere que proviene de la fermentación mixta de la glucosa. Causada por los agentes gramnegativos comunes mencionados anteriormente, la resolución de la pielonefritis enfisematosa requiere, además de la antibioterapia, el drenaje inmediato. El tratamiento no quirúrgico puede ser eficaz en algunos casos, pero la mortalidad se mantiene alrededor del 70%. El hallazgo radiológico típico es la presencia de gas en la radiografía simple de abdomen. Sin embargo, el método de elección para la demostración de gas intrarrenal o perirrenal es la TC.

Pielonefritis xantogranulomatosa. Es una presentación particular de la pielonefritis bacteriana crónica, correspondiente a menos del 1% de los casos. Su interés principal radica en que puede confundirse con un carcinoma renal. La mayoría de los pacientes tienen una historia clara de infecciones urinarias recurrentes, con frecuencia complicadas con litiasis o uropatía obstructiva. La UIV suele demostrar la presencia de un riñón no funcionante y cálculos. Las deformidades caliciales y las lesiones tipo masa son también frecuentes. El patrón ecográfico suele incluir zonas hipoeoicas e hiperecoicas en el seno de un riñón aumentado de tamaño. La angiografía muestra que las lesiones son hipovasculares, en contraste con la neovascularización presente en los tumores. Una TC puede diagnosticar la extensión de la pielonefritis a estructuras perirrenales. Prácticamente siempre la enfermedad es unilateral, y el rasgo histológico característico es la presencia de agregados de macrófagos cargados de lípidos (células xantomatosas). Se ha empleado como método diagnóstico la identificación de este tipo de células en citología urinaria o en aspirado renal con aguja fina. No está clara la razón por la cual algunas pielonefritis evolucionan a la forma xantogranulomatosa, y se ha postulado la existencia de un defecto lisosomal en los macrófagos que interferiría en la digestión de las bacterias ingeridas. El tratamiento antibiótico no resuelve el proceso, debiendo realizarse nefrectomía total o parcial para eliminar la enfermedad.

Malacoplaquia. Es una enfermedad granulomatosa poco frecuente, de etiología incierta, con notable predominio en

el sexo femenino y que ocurre en la misma subpoblación que la pielonefritis xantogranulomatosa. Etimológicamente, malacoplaquia significa "placa blanda". En efecto, la lesión más importante es una placa amarilla y marrón, blanda, de tamaño variable. La enfermedad afecta con frecuencia desigual a los distintos niveles del tracto urinario, pero parece tratarse de un proceso ascendente progresivo, con inicio en una placa en la vejiga. Histológicamente las placas presentan grandes células con aspecto espumoso y eosinófilo, localizadas preferentemente en la unión corticomedular. El citoplasma es granular y contiene grandes cuerpos concéntricos PAS-positivos, compuestos sobre todo de calcio y hierro, que tienen una estructura cristalina típica en la microscopía electrónica (cuerpos de Michaelis-Gutman). En ocasiones se han visto lesiones de malacoplaquia en piel, próstata, testículos o recto. La patogenia de esta enfermedad se atribuye también a un defecto de la función de los macrófagos, con disminución de la actividad bactericida de los monocitos para *E. coli*. La clínica de la malacoplaquia renal suele consistir en una IUS, con fiebre y dolor de costado. La UIV revela riñones agrandados con múltiples defectos de llenado. La TC y la gammagrafía con galio son otros métodos diagnósticos aplicables a esta entidad. El tratamiento incluye el uso de agonistas colinérgicos y series prolongadas de antibióticos.

Bibliografía especial

- BERMÚDEZ RAMÓN H. Manifestaciones clínicas de infección aguda en el tracto urinario. En: MARTÍNEZ MALDONADO M, RODICIO JL (eds). Tratado de nefrología. Barcelona, Salvat, 1982: 855-858.
- COTRAN RS, PENNINGTON JE. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy. En: BRENNER BM, RECTOR FC (eds). The kidney. Filadelfia, WB Saunders, 1981; 1.571-1.632.
- DAVIDSON AJ. Diagnostic set: Large, smooth, unilateral. En: DAVIDSON AJ (ed). Radiology of the kidney. Filadelfia, WB Saunders, 1985; 281-292.
- MACMILLAN MC, GRIMES DA. The limited usefulness of urine and blood cultures in treating pyelonephritis in pregnancy. Obstetric Gynecol 1991; 78: 748-753.
- MEYRIER A, GUIBERT J. Diagnosis and drug treatment of acute pyelonephritis. Drugs 1992; 44: 356-367.
- PLATT R, POLK BF, MURDOCK B, ROSNER B. Mortality associated with nosocomial urinary tract infection. N Engl J Med 1982; 307: 637-642.
- RAMÍREZ RONDA CH. Infecciones del tracto urinario. Fisiopatología en pielonefritis. En: MARTÍNEZ MALDONADO M, RODICIO JL (eds). Tratado de nefrología. Barcelona, Salvat, 1982: 827-854.
- RONALD AR, SIMONSEN N. Infections of the upper urinary tract. En: SCHRIER RW, GOTTSCHALK CW (eds). Diseases of the kidney. Boston, Little Brown 1988; 1.065-1.108.
- VELA NAVARRETE R. Infecciones del aparato urinario. En: HERNANDO AVENDAÑO L (ed). Medicina. Madrid, Idepsa, 1986; 2.339-2.353.

Nefropatía obstructiva y nefropatía por reflujo

A. Purroy Unanua

Nefropatía obstructiva

Los cambios funcionales y morfológicos que se producen en el riñón como consecuencia de una obstrucción del aparato urinario constituyen una entidad denominada nefropatía obstructiva.

Etiología. En la tabla 6.20 se recogen las posibles causas de obstrucción clasificadas según la localización del proceso obstructivo. Tiene interés considerar la diferente frecuencia de estos procesos según la edad y el sexo. En los prime-

ros años de la vida predominan las causas congénitas. En el varón joven, la litiasis es la causa más común de obstrucción, siendo 3 veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino. En la mujer joven hay que considerar el embarazo, y en la mujer de mayor edad, los procesos neoplásicos ginecológicos. En el varón de edad avanzada las causas más frecuentes son la hiperplasia nodular y el carcinoma de próstata, junto a los tumores de vejiga y los trastornos del SNC (enfermedad de Parkinson y accidente vascular cerebral).

Fisiopatología. El curso de la orina tras su filtración glomerular depende tanto de un gradiente de presión hidrostática

TABLA 6.20. Etiología de la nefropatía obstructiva

<i>Intrarrenal</i>	Anomalías vasculares
Cristales	Aneurisma de aorta o vasos ilíacos
Ácido úrico	Vasos aberrantes
Oxalato	Uréter retrocavo
Sulfamidas	Tromboflebitis de vasos ováricos
Metotrexato	Procesos retroperitoneales
Aciclovir	Tumores
Pigmentos	Ovario
Mioglobina	Cérvix
Hemoglobina	Útero
Proteínas	Colon
Disproteinemias (mieloma, enfermedad de las cadenas ligeras)	Próstata
Mucoproteínas	Fibrosis retroperitoneal
<i>Tracto urinario superior</i>	Ligadura de uréter
Intrínsecas	Procesos digestivos inflamatorios
Intraluminares	Enfermedad de Crohn
Cálculos	Diverticulitis
Necrosis papilar	Pancreatitis
Drepanocitosis	
Analgésicos	<i>Tracto urinario inferior</i>
Coágulos de sangre	Vejiga
Intramurales	Tumores
Funcionales	Disfunción
Reflujo vesicoureteral	Vejiga neurógena
Adinamia segmentaria del uréter	Diabetes
Anatómicas	Esclerosis múltiple
Estrechez pieloureteral	Accidente vascular cerebral
Estrechez ureterovesical	Enfermedad de Parkinson
Estrechez ureteral (radioterapia, cirugía retroperitoneal, tuberculosis)	Lesiones de la médula espinal
Tumores de pelvis renal y uréter	Fármacos
Válvulas ureterales	Antidepresivos
Extrínsecas	Bloqueadores del calcio
Sistema reproductor	Diazepam
Embarazo	Anticolinérgicos
Carcinoma de cuello uterino	Uretra
Trastornos ováricos	Estrechez instrumental, quirúrgica o infecciosa
Abscesos	Tumores
Tumores	Válvulas
Endometriosis	Próstata
	Adenoma
	Carcinoma
	Fármacos

entre el glomérulo y la vejiga, como del peristaltismo ureteral. Al producirse una obstrucción en el trayecto ureteral, aumentan las contracciones, con un incremento de la presión intraluminal que se transmite hasta la pelvis y el parénquima renal. La presión intraluminal y, consecuentemente, intratubular depende del grado de obstrucción, de la duración de ésta, de si es unilateral o bilateral (o unilateral en monorrenos) y, además, del estado de hidratación previa al episodio obstructivo.

Filtrado glomerular y flujo sanguíneo renal. En la fase inicial de la *obstrucción unilateral* se produce un incremento de la presión intratubular que condiciona una disminución del gradiente hidrostático en los capilares glomerulares y, en consecuencia, del filtrado glomerular (FG). En esta primera fase, el flujo plasmático renal (FPR) aumenta como consecuencia de la vasodilatación de la arteriola aferente. La fracción de filtración (FF) suele estar disminuida por el diferente comportamiento del FG y del FPR. A las pocas horas, tanto el FG como el FPR sufren una reducción por vasoconstricción arteriolar. En la *obstrucción bilateral*, los cambios en la primera fase de la obstrucción son similares. En fases tardías, el FG disminuye menos como consecuencia de una vasoconstricción de la arteriola eferente, a pesar de que la presión intratubular se mantiene más elevada que en la obstrucción unilateral. Tras 3 o 4 días de obstrucción, el FPR disminuye al 50% del basal, y a las 4 semanas al 30%. La disminución persistente del FPR produce una isquemia renal, con la consiguiente esclerosis.

Estos cambios de la perfusión renal tienen relación con los niveles de diferentes hormonas vasoactivas. La vasodilatación inicial de la arteriola aferente parece secundaria al aumento de PGE₂. Más adelante se produce un incremento

local de renina y angiotensina II, con el consiguiente descenso del FPR, por vasoconstricción de la arteriola eferente, y del coeficiente de ultrafiltración (K_u) por contracción de las células mesangiales. Al mismo tiempo y en relación con la hidronefrosis, se produce una liberación en la médula renal de tromboxano A₂, cuya acción es similar a la descrita para la angiotensina II. En modelos de ratas con obstrucción bilateral se ha observado un aumento de hormona antidiurética (ADH) que puede contribuir a la vasoconstricción renal. Cuando la obstrucción desaparece, el FG y el FPR tienden a recuperarse progresivamente dependiendo de las características de la obstrucción. En la liberación de una obstrucción bilateral, la recuperación del FG y del FPR se acompañan de un incremento del factor relajante de origen endotelial (EDRF). Es probable que una disminución del EDRF pueda tener relación con los cambios observados durante la fase obstructiva.

Coincidiendo con las modificaciones hemodinámicas iniciales (descenso del FG y del FPR), se produce un infiltrado intersticial de leucocitos (macrófagos y linfocitos T en las primeras horas y neutrófilos con posterioridad), que se ha relacionado con la formación de tromboxano A₂. Si la obstrucción se resuelve en los primeros días, también lo hace el infiltrado leucocitario. En caso de persistir la obstrucción, los macrófagos ponen en marcha mecanismos conducentes a la fibrosis intersticial.

Función tubular. La afección tubular es fundamentalmente distal, siendo el hecho más característico la *disminución de la capacidad de concentración urinaria*. En la fase inicial de la obstrucción aumenta el flujo sanguíneo a través de los *vasa recta* en relación con el aumento de prostaglandinas. Este hecho, junto con un menor transporte de cloruro sódico en la

porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle (a la que llega una menor cantidad de sal debido tanto al menor FG como al relativo incremento en la reabsorción proximal de sodio), determinan una insuficiente tonicidad medular. Recientemente se ha implicado a los leucocitos peritubulares, a través de la liberación de citocinas como la interleucina 1, en una menor reabsorción distal de sodio y agua. Además, y en situaciones de obstrucción, se ha podido comprobar una reducción de la NaKATPasa tubular. Junto a ello, hay que considerar una falta de respuesta tubular a la ADH circulante. El conjunto de todos estos cambios determina una menor capacidad de concentración.

La obstrucción también se asocia a un *defecto tubular en la acidificación urinaria*, con la consiguiente acidosis tubular distal. Suele acompañarse de hiperpotasemia en relación con un hipoaldosteronismo secundario al aumento del espacio extracelular y con la insuficiencia renal propia de la obstrucción.

La recuperación de la función tubular, una vez solucionada la obstrucción, depende también de las características de la obstrucción, del estado de hidratación, de la diferente producción de agentes humorales (del tipo de la hormona natriurética) y, además, de la lesión tubular. En principio, una obstrucción unilateral suele tener pocas implicaciones post-obstructivas, aunque también se produce un aumento de la diuresis y una menor reabsorción de sodio. Por el contrario, tras la liberación de una obstrucción bilateral, se producen una *diuresis* y una *natriuresis postobstructivas* intensas. También se ha señalado que a nivel proximal aumenta la reabsorción de fósforo y disminuye la de magnesio, habiéndose descrito hipomagnesemias tras la liberación de una obstrucción bilateral.

Anatomía patológica. En los primeros días de la obstrucción se aprecia una dilatación ureteral y pélvica, con aplastamiento papilar y dilatación tubular. Junto a ello hay edema intersticial con infiltración leucocitaria peritubular e incluso lesiones hemorrágicas. Como en otros aspectos de la nefropatía obstructiva, la afectación renal depende del nivel de la obstrucción, de su duración y, además, de la posible infección urinaria sobreañadida.

En la obstrucción crónica se produce una atrofia progresiva del parénquima renal, en relación con la isquemia secundaria a la fibrosis intersticial. Se desarrolla una fibrosis periglomerular y, posteriormente, una hialinización de los glomerulos. La atrofia renal afecta tanto la corteza como la médula.

Cuadro clínico. La manifestación característica de una obstrucción aguda es el *dolor*. Puede ser de tipo cólico, con la irradiación típica del trayecto ureteral, o bien lumbar, con irradiación hacia el flanco abdominal del mismo lado. En las obstrucciones bajas y cuando se produce un reflujo vesicoureteral (RVU) puede aparecer sensación dolorosa durante la micción en la zona renal. En los casos de obstrucción aguda a veces es posible la palpación dolorosa del riñón, de la vejiga e, incluso, en niños, del uréter dilatado. La obstrucción aguda suele acompañarse de íleo paralítico y de otras manifestaciones gastrointestinales inespecíficas. La obstrucción crónica puede no acompañarse de dolor e incluso, en la forma bilateral crónica incompleta, la primera manifestación clínica puede ser una insuficiencia renal.

La obstrucción suele manifestarse con *cambios en el volumen de orina*. En la obstrucción completa bilateral (o única en monorrenos) se produce anuria. Cuando la obstrucción es parcial, el volumen de orina puede ser normal o, incluso, cursar con poliuria (con nicturia frecuente). Un síntoma en favor de la obstrucción puede ser la presentación de fluctuaciones en el volumen urinario. La retención urinaria se asocia a un riesgo aumentado de infección urinaria. Por otra parte, una infección de orina recurrente puede ser el dato clínico a través del cual se diagnostica una obstrucción.

La alteración de la función renal depende del grado de obstrucción. En general el BUN aumenta más que la creatinina sérica, posiblemente por una mayor reabsorción tubular de BUN en situaciones de baja osmolaridad medular. Junto a ello se presenta una acidosis metabólica hiperpotasémica. Cuando la obstrucción se acompaña de poliuria, se puede producir un déficit acuoso, con disminución del espacio extracelular. En la obstrucción crónica pueden desarrollarse las manifestaciones típicas de una insuficiencia renal crónica. En general falta la anemia y se ha descrito policitemia por aumento de eritropoyetina. Es frecuente la hipertensión, fundamentalmente dependiente de la renina en la obstrucción unilateral o parcial y dependiente del volumen en la obstrucción completa. Cuando la causa de la obstrucción es una litiasis o un tumor, puede presentarse una hematuria macroscópica. Cuando la obstrucción es intratubular no existe clínica, excepto la derivada de la causa etiológica y de la propia insuficiencia renal.

Diagnóstico. La historia clínica es el primer elemento diagnóstico ya que a menudo revela antecedentes, como litiasis previa, prostatismo, proceso ginecológico, consumo de analgésicos, entre otros. El procedimiento diagnóstico inicial en los procesos agudos es la ecografía. Esta técnica permite observar la dilatación de las vías y el grosor del parénquima renal, aunque no suele precisar el lugar de la obstrucción. Entre los métodos radiológicos, es conveniente realizar primero una placa de abdomen en vacío. La urografía intravenosa debe efectuarse valorando la fase de nefrograma, realizando cortes tomográficos y placas tardías (incluso 24 h) y con las precauciones adecuadas para evitar la toxicidad del contraste. En ocasiones es necesario efectuar una pielografía anterógrada mediante la administración de contraste por punción de la pelvis renal. La TC tiene poca utilidad, salvo en los procesos extrínsecos al árbol urológico. La pielografía retrógrada, aunque muy eficaz en los procesos ureterales, es poco utilizada por las complicaciones infecciosas que suele ocasionar. Los métodos isotópicos aportan muy poca información en los procesos agudos, mientras que en los crónicos pueden suministrar datos funcionales del riñón obstruido, como sucede con la gammagrafía realizada con DTPA marcada con ⁹⁹Tc.

Tratamiento. Los objetivos fundamentales del tratamiento son disminuir el dolor, controlar la infección y, lógicamente, eliminar la obstrucción. El dolor se puede aliviar con analgésicos opiáceos por vía parenteral, aunque actualmente existen analgésicos eficaces por vía oral o rectal. En las primeras fases de la obstrucción litiasica, fundamentalmente cuando la litiasis se sitúa en el tercio distal del uréter, se recomienda mantener una abundante ingesta de líquido, aunque ésta pueda aumentar el dolor. En litiasis de localización superior hay que tener en cuenta el tamaño. Hasta 5-7 mm se puede considerar que la eliminación se producirá espontáneamente. Si la obstrucción es completa y el cálculo no avanza, hay que utilizar procedimientos intervencionistas, como la litotricia percutánea o la intraluminal. Raras veces hay que recurrir a la cirugía. La aparición de una infección condiciona una actitud terapéutica inmediata con antibióticos y la resolución de la obstrucción o, al menos, la realización de una nefrostomía de descarga. En la obstrucción del tracto urinario común se realiza un sondaje uretral o, cuando éste es dificultoso, se recurre a la cistostomía suprapúbica. En los procesos obstructivos crónicos siempre se plantea la incógnita de la posible recuperación funcional renal. Si no existen pruebas de que la recuperación funcional es imposible, está indicado intentar la repermeabilización de las vías urinarias. Por último, hay que prever el tratamiento de las posibles alteraciones hidroelectrolíticas durante la diuresis postobstructiva. Se puede producir una hipovolemia, junto con hiponatremia, hipopotasemia e hipomagnesemia. La presión arterial y el pulso permiten valorar la posible hipovolemia, y el ionograma en sangre y orina, las alteraciones electrolíticas.

Nefropatía por reflujo

La presencia de un riñón pequeño con cicatrices irregulares en su superficie es característica de la *nefropatía por reflujo*, denominación que hace referencia a que el reflujo es un componente esencial en la patogenia de dicha lesión renal.

El *reflujo vesicoureteral* (RVU) es la regurgitación de la orina desde la vejiga hacia el uréter. Guarda relación con un trayecto insuficiente del uréter en el segmento submucoso vesical y con la forma del orificio ureteral, ya que la forma denominada en "agujero de golf" se asocia a una mayor incidencia de RVU. Con la edad, aumenta la longitud del trayecto submucoso del uréter y disminuye claramente el RVU. Junto a este RVU primario existe una forma secundaria a procesos inflamatorios de la unión vesicoureteral y, con menor frecuencia, a obstrucción uretral, irradiación vesical previa, cirugía de la desembocadura ureteral y vejiga neurógena. Cuando la orina refluye hasta el parénquima renal, se habla de *reflujo intrarrenal*. En estas zonas de reflujo intrarrenal es donde posteriormente se produce la afectación del parénquima. Dentro de los cinco grados que se describen en el RVU, el reflujo intrarrenal suele presentarse en los grados IV y V (dilatación y tortuosidad del uréter, junto con dilatación de pelvis y cálices y desaparición de las imágenes papilares).

Anatomía patológica. La afectación parenquimatosa es variable de unas zonas a otras, con áreas incluso normales. La afectación mayor tiende a situarse en el polo superior, donde el grosor cortical puede ser tan escaso que parezca que el cáliz dilatado comunica con la superficie renal (cicatriz cortical). Microscópicamente es frecuente la hialinización glomerular con atrofia de los túbulos correspondientes, en cuya luz suele existir un material coloide junto con fibrosis intersticial. Las arterias de pequeño calibre y las arteriolas pueden presentar un engrosamiento de la íntima con tendencia a la obstrucción. En algunos enfermos se producen lesiones típicas de *glomerulosclerosis segmentaria y focal*, con depósitos de C3 y de IgM y que suele cursar con proteinuria intensa y conducir a una insuficiencia renal crónica.

Patogenia. No se conocen los mecanismos de lesión renal, especialmente cuando no existen signos de una infección urinaria previa. En estos casos se considera que el RVU y el reflujo intrarrenal pueden, a través de un efecto martillo, producir el daño parenquimatoso, sobre todo en edades infantiles, cuando el riñón está creciendo. Además, la hiperpresión del árbol urinario puede transmitirse hasta la luz tubular, con roturas del epitelio y extravasación de orina al intersticio. La orina, aunque no esté infectada, puede poner en marcha una respuesta inflamatoria a nivel intersticial, con la ulterior formación de cicatrices. Se ha considerado también el efecto que puede tener la proteína de Tamm-Horsfall, al refluir hacia el glomérulo, en el desarrollo de lesiones como la *glomerulosclerosis segmentaria y focal*. Este tipo de lesión renal, en la que se comprueba la existencia de proteinuria, suele producir un deterioro funcional progresivo, posiblemente relacionado con una hiperfiltración de los glomérulos situados en las zonas de parénquima renal no esclerosado.

Cuadro clínico. La infección de orina es la manifestación clínica más frecuente en los pacientes con reflujo. En las infecciones de orina de los recién nacidos y de los niños menores de 3 años son frecuentes las alteraciones del tracto urinario, en particular, el RVU. A partir de los 4 años es muy raro el desarrollo de una nefropatía por reflujo, incluso aunque exista un RVU o una infección urinaria asintomática persistente. La hipertensión arterial es también una complicación frecuente de la nefropatía por reflujo y guarda relación con la extensión del área de cicatrización. Además es la causa más frecuente de hipertensión grave en la edad juvenil.

En la evolución de la nefropatía por reflujo puede aparecer proteinuria que, en ocasiones, llega a ser intensa. Esta combinación de proteinuria intensa, hipertensión e insuficiencia renal es característica de la denominada *nefropatía glomerular por reflujo*. Puede aparecer incluso en personas con RVU corregido, ya sea quirúrgico o espontáneamente. Dentro de la población que requiere tratamiento sustitutivo de la función renal, el 10-15% tiene como etiología una nefropatía por reflujo.

Otras manifestaciones clínicas pueden ser litiasis renal, dolor lumbar miccional, enuresis, hipertensión en el comienzo del embarazo y preeclampsia en el segundo o tercer embarazo.

Diagnóstico. La urografía intravenosa pone de manifiesto la existencia de cicatrices renales, fundamentalmente en el polo superior, con depresión de la superficie renal y dentro de un riñón más pequeño. Suele coincidir con una hipertrofia del riñón contralateral. La ecografía renal puede sugerir el diagnóstico si se objetiva un riñón pequeño con superficie irregular y un riñón contralateral aumentado de tamaño.

La cistografía miccional con contraste yodado o la cistografía isotópica son los métodos de diagnóstico del RVU. El método isotópico con inyección vesical por vía suprapúbica es útil en el seguimiento de los pacientes con reflujo.

Tratamiento. La primera medida es mantener la orina sin infección o bien realizar el oportuno tratamiento antimicrobiano de acuerdo con el germen causante de la infección. Junto a ello, hay que incrementar la ingesta de líquido, aumentar la frecuencia miccional, realizar micciones en dos tiempos en caso de persistir el RVU y, si es necesario, utilizar profilaxis antimicrobiana (nitrofurantoína, trimetoprima, ácido pipemídico o norfloxacino). El tratamiento quirúrgico del RVU se ha considerado únicamente en niños menores de 2-3 años de edad y en reflujo graves cuando existe dolor lumbar miccional. Sin embargo, no está claro su beneficio a largo plazo. Cuando existe hipertensión arterial, es fundamental su tratamiento. Se ha preconizado el empleo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. La nefrectomía puede estar indicada para un adecuado control tensional en los casos de nefropatía por reflujo unilateral y con importante daño del riñón lesionado. Cuando se produce una afectación funcional renal, el planteamiento es similar al de otras situaciones de insuficiencia renal. Teniendo en cuenta la mayor incidencia familiar, y con carácter preventivo, es recomendable el estudio de todos los niños cuyos padres o hermanos han presentado RVU, mediante la realización de una cistografía miccional.

Bibliografía especial

- ARANT BS. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 491-511.
- BAILEY RR. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. En: SCHRIER RW, GOTTSCHALK CW (eds). *Disease of the kidney*. Boston, Little Brown, 1988; 747-783.
- BAKER LRI, WHITFIELD HN. The patient with urinary tract obstruction. En: CAMERON S, DAVIDSON AM, GRÜNFELD JP et al (eds). *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford, Oxford University Press, 1992; 1.983-2.002.
- COTRAN RS. Glomerulonephritis in reflux nephropathy. *Kidney Int* 1982; 21: 528-534.
- KLÄHR S, HARRIS K, ROTHSTEIN M. The pathophysiology of obstructive acute renal failure. *Nefrología* 1992; 12 (supl 4): 68-74.
- MESA L, BOLAÑOS L, VÁZQUEZ C, LAVILLA J, ERRASTI P, PURROY A. Nefropatía obstructiva intrarrenal aguda. *Nefrología* 1992; 12 (supl 4): 199-204.

Aspectos metabólicos de la litiasis renal

E. Bergadá Barado y L. Revert Torrellas

Cálculos renales

Los cálculos renales son estructuras cristalinas incluidas en una matriz orgánica, que se forman en las papilas renales y crecen hasta que, de forma aleatoria, se rompen y los fragmentos pasan al sistema excretor.

Composición. Los cálculos renales están compuestos por materiales que normalmente se eliminan por la orina, tanto en su porción cristalina (tabla 6.21) como en su porción orgánica. En el 70% de los casos la porción cristalina de los cálculos está constituida por *sales de calcio*. La más frecuente es la de oxalato cálcico, una sal del ácido dicarboxílico, producto metabólico que se elimina por la orina. Otros cálculos están formados fundamentalmente por cristales de fosfato cálcico, dos de los cuales tienen interés: la brushita, que es calcio combinado con fosfato monohidrógeno, y la hidroxipatita, un cristal complejo de calcio, iones fosfato e hidroxilo. La cantidad de sales de calcio que se eliminan a través de la orina determina que ésta se encuentre invariablemente saturada por ellas, a menos que los volúmenes de orina sean muy superiores al valor normal de 1-2 L/día. Otro componente cristalino de los cálculos es el *ácido úrico*, que aparece con una frecuencia estimada del 5%. Los cálculos de *cistina* son muy poco frecuentes. Se dan en menos del 1% de todas las litiasis y sólo se producen cuando existe una excreción excesiva de este aminoácido. Los cálculos de *estruvita*, que representan el 20% de todas las litiasis, son cristales de iones magnesio, amonio y fosfato. La estruvita se forma únicamente en presencia de bacterias que poseen la enzima ureasa. Este tipo de cálculos son los que alcanzan mayor tamaño, hasta el punto de ocupar los infundíbulos y toda la pelvis renal.

El componente orgánico de los cálculos es una mucoproteína constituida en un 60% por proteínas y en un 20% por hidratos de carbono. El resto está formado por agua y componentes macromoleculares como la sustancia A y la mucoproteína de Tamm-Horsfall. El componente orgánico del cálculo se denomina núcleo y se dispone en forma de laminaciones concéntricas con estriaciones radiales.

Epidemiología. La incidencia de la litiasis en la población es muy variable según el área geográfica analizada. En Europa Occidental su incidencia se estima del 0,5% en la población, con una prevalencia del 5% y una tendencia a la recidiva del 50 y 60%, a los 5 y 9 años, respectivamente. En los países occidentales la litiasis predomina en el sexo masculino, con una proporción varón/mujer de 2/1. Se presenta fun-

damentalmente en la tercera década de la vida, con un máximo de incidencia entre los 30 y los 50 años.

Patogenia. Saturación. La formación de un cálculo se explicaría por el paso de orina sobresaturada en una o varias sales litógenas (fig. 6.52). El límite en la solubilidad se halla determinado por el pH, la temperatura y la concentración de dicha sustancia. Si el cristal está formado por dos elementos, el límite se halla definido por el producto de la actividad iónica de ambos elementos y se denomina producto de saturación (Kps).

Cuando se alcanza el límite de saturación en la orina, las sales no cristalizan ya que aquélla es capaz de mantener más soluto en solución que el agua. Esta propiedad se debe a la formación de numerosos complejos solubles estables entre aniones y cationes, iones unidos a macromoléculas (mucoproteínas y glucosaminoglucanos) y complejos catiónicos unidos a sustancias quelantes naturales, como los citratos y los pirofosfatos. Esta propiedad de la orina permite mantener en solución sustancias hidrosolubles más allá del límite de saturación.

Si la concentración de dicha sustancia continúa aumentando llega un punto en que la orina es incapaz de mantenerla en solución, con lo que se inicia la nucleación espontánea del cristal. La zona situada entre el producto de saturación y el punto en que comienza la nucleación espontánea [producto de formación (Kpf)] se denomina zona metaestable de una solución. En esta zona, un cristal formado no sólo no se disuelve, sino que puede agregarse y crecer sobre un cristal preformado.

La nucleación espontánea ocurre cuando las moléculas en solución no pueden mantenerse aisladas entre sí y se agrupan para formar una estructura cristalina primitiva. Esta nucleación espontánea se denomina homogénea. Sin embargo, en la orina también puede producirse la nucleación hete-

TABLA 6.21. Principales componentes cristalinos de los cálculos renales

Nombre químico	Mineral	Fórmula química
Oxalato cálcico monohidratado	Whewelita	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \times \text{H}_2\text{O}$
Oxalato cálcico dihidratado	Wedelita	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$
Fosfato tricálcico	Apatita	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Hidroxifosfato pentacálcico	Hidroxipatita	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
Fosfato cálcico hidrogenado	Brushita	$\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$
Fosfato cálcico básico con carbonato	Carbonato-apatita	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4 \times \text{CO}_3\text{OH})_6(\text{OH})_2$
Ácido úrico		$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Cistina		$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$
Fosfato amónico magnésico (hexahidratado)	Estruvita	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6\text{H}_2\text{O}$

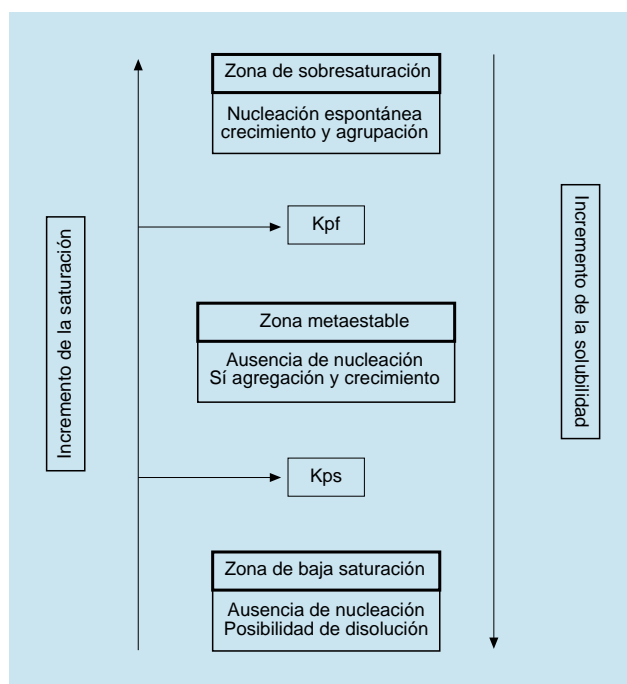


Fig. 6.52. Proceso de cristalización en la orina. Kpf: producto de formación; Kps: producto de saturación.

rogénea, que es la formación de una estructura cristalina sobre una partícula preexistente.

Una vez producida la nucleación, sea ésta homogénea o heterogénea, el cristal irá creciendo siempre que se encuentre en la zona metaestable o de sobresaturación. Si se han formado múltiples núcleos cristalinos, éstos se agregan entre sí y forman masas que constituyen los denominados cálculos renales.

Inhibidores de la cristalización. En la orina hay sustancias de naturaleza orgánica e inorgánica que se unen con los diferentes iones y forman complejos solubles, lo que inhibe o retarda la cristalización. El déficit de dichas sustancias favorece el proceso de formación de cálculos.

Alteración del pH urinario. La variación de pH urinario influye en gran manera en la formación de cálculos de ácido úrico (favorecido por un pH ácido) y de estruvita (potenciados por un pH alcalino) y de forma moderada en la formación de los cálculos de cistina y fosfato. Por el contrario, no influye en absoluto en los cálculos de oxalato cálcico.

Disminución del volumen urinario. La reducción del volumen de orina y la estasis urinaria favorecen la cristalización, la primera al aumentar la concentración de las sales y la segunda al favorecer el crecimiento del núcleo primitivo y retener más tiempo en el sistema urinario los núcleos cristalinos formados.

Etiología. La clasificación etiológica de la litiasis renal se resume en la [tabla 6.22](#).

La frecuencia de las diferentes etiologías varía según las poblaciones litiasicas estudiadas. Las hipercalcemias, secundarias o no a estados hipercalcémicos, constituyen el 60% de los cálculos; el 5-10% de las litiasis son secundarias a alteraciones en el metabolismo del ácido úrico, aproximadamente el 20% a infecciones urinarias y/o a uropatías, y en el 15-20% restante no se detecta anomalía alguna.

Cuadro clínico. La clínica de la litiasis renal es muy variable. Mientras el cálculo está fijo en la papila o el sistema excretor, suele ser asintomático, con excepción de la presencia de hematuria macroscópica o microscópica, que obligan a realizar un diagnóstico diferencial con quistes renales, neoplasias de riñón o del urotelio, TBC o infecciones del aparato urinario. En esta fase, el hallazgo es a menudo casual al efectuar una exploración complementaria de un proceso distinto a la litiasis renal. Sin embargo, cuando el cálculo se desprende y desciende por la vía urinaria produce un dolor agudo característico, conocido como cólico nefrítico. Otro tipo de manifestaciones son el dolor lumbar continuo, las infecciones urinarias, anuria en pacientes monorrenos o con un riñón contralateral previamente no funcional o la expulsión

de pequeñas concreciones semejantes a arena con dolor moderado.

Estudio metabólico del paciente litiasico

El objetivo es identificar la alteración específica causante de la formación de cálculos en el paciente, a fin de poder aplicar un tratamiento específico e individualizado.

Criterio de aplicación del estudio. Dada la historia natural de la litiasis (15% de recidivas al año, 50% a los 5 años y 60% a los 9 años), en el caso de pacientes con un cuadro compatible con un cólico nefrítico pero sin expulsión ni demostración por la imagen de un cálculo, es suficiente una valoración bioquímica simple. En el caso de un paciente con litiasis comprobada, es decir, que ha expulsado cálculos o éstos se han objetivado por la imagen, se aplicará el protocolo de estudio para la litiasis renal.

Modo de realización del estudio. Se efectúa en régimen ambulatorio y separado por un tiempo prudencial del último episodio de cólico nefrítico, asegurándose de que el ritmo de vida sociolaboral sea el habitual del individuo. Durante el estudio deben evitarse los fármacos capaces de alterar las cifras de calcio, ácido úrico, oxalatos, fosfatos en sangre y/o orina. La historia clínica debe dirigirse a caracterizar la enfermedad litiasica: antecedentes familiares, número de episodios, carga litiasica actual, infecciones urinarias, maniobras urológicas, intervenciones quirúrgicas, etc. La exploración física suele aportar pocos datos, con excepción de una puño-percusión lumbar dolorosa en el momento del cólico nefrítico, más intensa en el lado donde se ha desprendido el cálculo. Los exámenes de laboratorio se basan en tres recogidas de orina de 24 h: dos obtenidas tras una dieta alimentaria libre, y una después de seguir durante 5 días una dieta que contiene 400 mg/día de calcio. Junto a cada recolección de orina se efectúa una extracción sanguínea. En las [tablas 6.23 y 6.24](#) se indican los parámetros determinados y sus valores normales, respectivamente. El estudio metabólico se completa con una radiografía simple de abdomen y con una ecografía abdominal y/o una urografía si se sospecha una obstrucción de las vías urinarias o la presencia de cálculos radiotransparentes o bien para descartar una uropatía. Si se ha expulsado o extraído el cálculo, debe analizarse su composición química, ya que ésta permite clasificar el tipo de litiasis y ayuda a determinar su etiología. A partir de los datos de laboratorio y del examen químico del cálculo es posible clasificar al paciente con litiasis y tratarlo de forma selectiva.

TABLA 6.22. Tipos de cálculos y sus causas principales

Litiasis cálcica (oxalato o fosfato)
Hipercalcemia idiopática
Acidosis renal tubular distal
Hipercalcemia secundaria a hipercalcemia
Hiperuricosuria
Hiperoxaluria
Hipocitraturia
Litiasis cálcica idiopática
Litiasis úrica
Gota primaria
Hemopatías
Enfermedades digestivas
Ingesta excesiva de purinas
Administración de fármacos
Litiasis úrica idiopática
Litiasis cistínica
Cistinuria
Litiasis infecciosa (estruvita)
Asociada a infecciones urinarias por gérmenes productores de ureasa

TABLA 6.23. Estudio metabólico de la litiasis renal. Prueba de laboratorio

	Dieta libre		Dieta con 400 mg/día de calcio
	Sangre*	Orina*	Orina*
Calcio	2	2	1
Ácido úrico	2	2	1
Fosfato	2	2	—
Cloro	1	—	—
Proteínas totales	2	—	1
Sedimento	—	2	—
pH	—	2	1
Proteínas	—	1	—
Prueba de cistina	—	1	—
Oxalato	—	1	—
Citrato	—	2	—
Creatinina	2	2	1
Cultivo	—	1	—

* Veces que se recoge una muestra en 24 h.

TABLA 6.24. Estudio metabólico de la litiasis renal.
Valores normales en orina

Sustancia	Valor normal o límite superior	
	Varón	Mujer
Calcio* (mg/24 h)	300	250
(mg/kg/24 h)	4	4
Ácido úrico (mg/24 h)	800	750
Fósforo* (mg/24 h)	900	1.300
Oxalato (mg/24 h)	40	40
Citrato (mg/24 h)	300-900	300-900
Cistina (análisis cualitativos)	Negativo	Negativo

* Modificable por la dieta.

Litiasis cálcica

La litiasis renal cálcica es la causa más frecuente de litiasis renal. La litiasis cálcica puede acompañarse de *hipercalcemia* (secundaria o no a hipercalcemia), asociarse a *hiperuricosuria*, *hiperoxaluria*, *hipocitraturia* o cursar sin anomalías metabólicas conocidas, forma denominada litiasis cálcica *idiopática*.

Hipercalcemia con normocalcemia

La excreción aumentada de calcio por la orina se observa en diversas situaciones clínicas.

Hipercalcemia idiopática

En los países industrializados es la causa más frecuente de litiasis renal, siendo responsable del 70-80% de los casos de hipercalcemia. Los cálculos se componen casi exclusivamente de oxalato cálcico, si bien el fosfato cálcico también forma parte de su composición. La hipercalcemia idiopática puede ser *absorptiva*, en el caso de que la anomalía básica sea una hiperabsorción de calcio por el tubo digestivo, producida por un trastorno intrínseco del epitelio intestinal o por un exceso de síntesis renal de 1,25-colecalciferol. El otro tipo de hipercalcemia idiopática es la *renal*, que se caracteriza por un déficit en la reabsorción tubular del calcio, lo que determina una pérdida de dicho ion a través del riñón. Para diferenciar ambos tipos se determina la calciuria tras seguir durante 5 días una dieta que contenga 400 mg/día de calcio. Si con esta dieta la hipercalcemia se corrige, se trata del tipo *absorptivo*; si, por el contrario, persisten niveles elevados, la hipercalcemia es de tipo *renal*.

Acidosis renal tubular distal

Tanto la forma hereditaria como la esporádica idiopática son causa de nefrocalcinosis y de litiasis renal. La forma adquirida por otros procesos patológicos y la forma proximal no forman cálculos. Los cálculos de la acidosis renal tubular distal se componen de fosfato cálcico y son el resultado de la combinación de hipercalcemia, pH urinario alcalino (≥ 6), baja concentración de citrato en orina y elevada excreción urinaria de fosfato. Es frecuente la presencia de insuficiencia renal progresiva.

Otros procesos que cursan con hipercalcemia normocalcémica son la *espongiosis renal*, caracterizada por la presencia de dilataciones de los túbulos colectores renales, que afectan total o parcialmente las pirámides o papilas de uno o ambos riñones, y la administración de *diuréticos* del tipo de la furosemida.

Hipercalcemia secundaria a hipercalcemia

El componente más común de los cálculos en estos casos es el fosfato cálcico, aunque también puede estar presente el oxalato cálcico. La causa más frecuente de litiasis renal asociada a hipercalcemia es el hiperparatiroidismo primario, responsable del 5% de todos los pacientes litiasicos. Es más

frecuente en el sexo femenino y se diagnostica por la presencia de hipercalcemia e hipercalcemia, no explicable por otra causa, en presencia de unos valores inapropiadamente altos de hormona paratiroidea.

Otros trastornos que pueden causar hipercalcemia e hipercalcemia son: metástasis óseas por carcinoma, mieloma múltiple, linfomas, leucemias, intoxicación por vitamina D, sarcoidosis, síndrome de leche y alcalinos, inmovilización, tirototoxicosis, enfermedad de Paget, síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal.

Hiperuricosuria

Este tipo de litiasis se presenta en individuos que ingieren una cantidad excesiva de proteínas en su dieta. Esto provoca una mayor síntesis de ácido úrico y la excreción de una orina con un pH excesivamente ácido, que favorece la presencia de la forma no disociada de ácido úrico. La estructura cristalina de éste es similar a la del oxalato cálcico, circunstancia que permite la nucleación heterogénea y el crecimiento del cristal de oxalato cálcico sobre un núcleo de ácido úrico no disociado. Posiblemente el exceso de ácido úrico en orina en estos casos también se deba a una alteración en el metabolismo de las purinas. Una de las características de este tipo de litiasis es su alto índice de recidiva.

Hipocitraturia

La hipocitraturia aparece en el 30% de las litiasis cálcicas. Puede presentarse en forma aislada o asociada a hipercalcemia, hiperoxaluria o acompañando a una acidosis metabólica, ya que ésta es una de las causas principales de hipocitraturia. El citrato es un inhibidor de la cristalización del oxalato y del fosfato cálcico, retardando asimismo el crecimiento de ambos cristales una vez formados. La administración por vía oral de citrato potásico corrige la anomalía, si bien no está totalmente establecido que disminuya la recurrencia de la litiasis cálcica.

Hiperoxaluria

Aunque el oxalato está presente en casi todos los cálculos, la mayoría de los pacientes litiasicos eliminan una cantidad normal de oxalato por la orina. El organismo humano no metaboliza el oxalato, por lo que éste sólo puede ser eliminado a través de la excreción renal. El oxalato urinario proviene de dos fuentes: de la producción endógena y de la absorción intestinal excesiva a partir de los alimentos y los líquidos.

La *hiperoxaluria primaria* es un trastorno genético del metabolismo de los hidratos de carbono, caracterizado por un incremento en la excreción urinaria de oxalato. Se han descrito dos posibles tipos: el tipo I, que presenta, además, una excreción urinaria alta de ácido glicólico, se manifiesta en la infancia con litiasis oxalocálcica recidivante y progresa hacia la nefrocalcinosis, la insuficiencia renal y la muerte en edades tempranas, y el tipo II, que parece tener una evolución más benigna y se manifiesta por nefrolitiasis recidivante con presencia, además, de ácido L-glicérico en orina. La *hiperoxaluria adquirida* es una entidad de reciente conocimiento que se asocia a enfermedades inflamatorias del intestino o a intervenciones quirúrgicas de derivación intestinal que favorecen la mayor absorción de oxalato en el colon. Por último, hay una *hiperoxaluria idiopática*, ligada por lo general a una ingesta excesiva de alimentos y líquidos ricos en oxalato.

Litiasis cálcica idiopática

Existe un grupo de pacientes litiasicos en los que no se demuestra anomalía alguna en su evaluación metabólica, pero que son formadores de cálculos. Este grupo representa aproximadamente el 20% de los pacientes con litiasis cálcica.

Litiasis úrica

El ácido úrico es un ácido débil con una constante de disociación de 5,35. A un pH urinario inferior a 5,35 el ácido úrico se halla en forma no disociada, es altamente insoluble y cristaliza como sustancia pura. A un pH urinario superior a 5,35 el ácido úrico se disocia perdiendo uno o dos de sus protones y puede formar sales con el sodio o el amonio. La hiperuricosuria es, pues, sólo uno de los factores en la patogenia de los cálculos de ácido úrico. El pH urinario es tanto o más importante que aquélla, ya que condiciona la presencia de la forma no disociada de ácido úrico. Estos pacientes litásicos tienen un pH inferior a la población normal y ello se debe a un déficit en la síntesis de amoníaco por parte de la célula tubular renal, lo que determina una menor producción de ion amonio en la orina, con el consiguiente descenso del pH urinario al quedar mayor cantidad de iones hidrógeno libres. El otro factor que interviene en la patogenia de la litiasis úrica es la hiperuricosuria, que puede deberse a un exceso de alimentos ricos en purinas en la dieta (carne, pescado, aves), a un exceso de síntesis de ácido úrico por parte del organismo o a un defecto durante el proceso de secreción y reabsorción del ácido úrico en el túbulo renal. Cuando existe hiperuricosuria, aumenta la sobresaturación de ácido úrico en la orina, si bien una orina con un pH inferior a 5,35 puede estar sobresaturada de ácido úrico no disociado incluso sin hiperuricosuria. Esta circunstancia explica la formación de cálculos de ácido úrico con cifras de excreción urinaria normales de este ácido.

Gota primaria

El 10-25% de los enfermos gotosos presentan litiasis úrica, síntoma que puede preceder a la artritis gotosa en el 14% de los casos.

Hemopatías

Son litiasis secundarias a sobreproducción de ácido úrico, lo que ocurre en los procesos mieloproliferativos y en las leucemias granulocíticas crónicas en el adulto y en las leucemias agudas en los niños, así como en las neoplasias, anemias hemolíticas y necrosis masivas celulares secundarias a radioterapia y quimioterapia. En estos casos, la hiperuricemia y la hiperuricosuria se producen por un aumento en el metabolismo de las nucleoproteínas.

Enfermedades digestivas

Los estados diarreicos y las enfermedades inflamatorias crónicas del tubo digestivo aumentan la concentración urinaria de ácido úrico mediante una disminución del volumen urinario por deshidratación y la excreción de una orina ácida por pérdida de bicarbonato a través de las heces.

Ingesta excesiva de purinas

Se da en individuos que consumen dietas con un contenido excesivo de carne, pescado y aves, en detrimento de cereales, frutas y vegetales. A la vez que está aumentada la excreción de ácido úrico por la orina, el pH de ésta es bajo como consecuencia de la mayor eliminación de productos ácidos debido al catabolismo de las proteínas.

Administración de fármacos

Ciertos fármacos, como el probenecid o los salicilatos a altas dosis, así como los contrastes radiológicos yodados, producen hiperuricosurias agudas por disminución de la reabsorción tubular renal de ácido úrico.

Litiasis úrica idiopática

Es la producción de cálculos de ácido úrico en individuos normouricémicos y normouricosúricos, que presentan sólo una orina ácida de forma persistente. Este trastorno, infrecuente, adopta una forma esporádica y una forma familiar, más común entre la raza judía y la población italiana.

Litiasis cistínica

La cistinuria es un trastorno debido a un error del metabolismo de los aminoácidos que afecta el transporte en la membrana de la célula del túbulo renal y del epitelio intestinal de cuatro aminoácidos esenciales: cistina, ornitina, lisina y arginina. Es una enfermedad hereditaria, autosómica y recesiva que suele manifestarse en la segunda década de la vida. La formación de los cálculos es el resultado de un exceso de excreción urinaria de cistina y de su escasa solubilidad. Los individuos homocigotos presentan una excreción muy alta de cistina por orina, así como una recurrencia elevada en la formación de cálculos. Los heterocigotos presentan sólo una elevación moderada de la eliminación urinaria de cistina, con escaso riesgo de formación de cálculos.

Litiasis infecciosa (estruvita)

Los cálculos de estruvita sólo se forman cuando la orina está infectada por gérmenes ureolíticos. Éstos pertenecen a diversas especies de *Proteus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia* y *Enterobacter*. Ninguna cepa de *Escherichia coli* y de *Citrobacter* aislados presentan actividad ureolítica. La enzima ureasa de estas bacterias hidroliza la urea dando como producto final, a través de reacciones intermedias, iones amonio y bicarbonato, con lo que aumenta el pH urinario. A estos valores de alcalinidad se produce una sobresaturación de iones amonio, fosfato y magnesio y la cristalización de fosfato amónico magnésico (estruvita), junto a una proporción variable de carbonato de apatita.

Los cálculos de estruvita, de gran tamaño, se ramifican adoptando la forma de la pelvis y los cálices renales (cálculos coraliformes) y ocasionan infecciones urinarias persistentes. Constituyen focos de sepsis permanente y causan obstrucciones de las vías urinarias, con posible anulación del funcionalismo renal. Asimismo, pueden conducir a una insuficiencia renal crónica.

Este tipo de cálculo puede formarse sobre uno previo de calcio, ácido úrico o de cistina, por lo que a todo paciente con litiasis de estruvita debe realizarse a un estudio metabólico, para que no pase inadvertida una litiasis de tipo metabólico que se hubiese complicado con un cálculo de origen infeccioso.

Tratamiento

Normas generales

Independientemente del tipo de cálculo, todo paciente debe beber abundante líquido, con excepción de leche y té, que son productos ricos en calcio y oxalato, respectivamente, a fin de alcanzar una diuresis de 2 L/24 h. La dieta dependerá de cada tipo de litiasis, como se indica más adelante, pero se aconsejará una restricción de sodio, proteínas y calcio, evitando dietas con un contenido inferior a 1 g/día de calcio para impedir un balance negativo de este ion. El tratamiento de la infección urinaria se lleva a cabo con ayuda del urinocultivo y del antibiograma. Es necesario asegurar su erradicación comprobando la negativización del urinocultivo, ya que la recidiva obliga a una revisión del caso.

La eliminación de un cálculo renal puede ocurrir de diferentes maneras. La más habitual es su expulsión espontánea durante un episodio de cólico nefrítico. Si no ocurre así, la localización, el tamaño, la existencia o no de obstrucción y/o de infección y la repercusión sobre el funcionalismo renal son los factores que determinarán la necesidad de recurrir a maniobras o intervenciones urológicas. En general son indicaciones absolutas de actuación urológica la obstrucción total o parcial de las vías urinarias, la existencia de infección, un dolor de difícil control y una hematuria impor-

tante. Las actuaciones urológicas consisten en maniobras endourológicas, intervenciones quirúrgicas (pielolitotomía y ureterolitotomía) o técnicas de litotripsia percutánea, si bien en la actualidad, gracias a la litofragmentación extracorpórea por ondas de choque, las maniobras agresivas han quedado restringidas a un número muy reducido de cálculos.

Tratamiento específico

Litiasis cálcica. Hipercalcemia absorbiva. Además de aumentar la ingesta de líquidos, se debe restringir el aporte de calcio de la dieta a 800 mg/día, objetivo que se consigue rápidamente suprimiendo la leche y sus derivados. No es aconsejable una restricción total del calcio, pues ello aumenta la reabsorción intestinal de oxalato y podría provocar un balance negativo de calcio. Este tipo de litiasis responde bien a la administración de hidroclorotiazida a la dosis de 50-100 mg/24 h. Otro fármaco es el fosfato de celulosa, resina de intercambio iónico, actualmente en desuso por la posibilidad de provocar un balance negativo de calcio. La administración de ortofosfato reduce la saturación de oxalato cálcico en la orina, si bien está contraindicado en presencia de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 40 mL/min) o de infección urinaria.

Hipercalcemia renal. El tratamiento específico consiste en la administración de diuréticos tiazídicos, que aumentan la reabsorción de calcio en el túbulo proximal renal y, al mismo tiempo, incrementan los inhibidores de la cristalización en la orina. Estos efectos se alcanzan con una dosis de 50-100 mg/24 h y se potencian agregando 5-10 mg/24 h de amilorida.

Acidosis renal tubular. El tratamiento consiste en corregir la acidosis metabólica mediante la administración de bicarbonato sódico, a dosis de 0,5 a 2 mEq/kg, distribuidos en 4-6 tomas diarias, o con la solución alcalinizante de Shohl, que es una combinación de citrato sódico, citrato potásico y ácido cítrico. Con la alcalinización urinaria se obtiene una reducción de la calciuria. En el caso de administrar citratos se consigue, a su vez, aumentar la citraturia, que tiene un efecto inhibidor sobre la cristalización.

Litiasis cálcica asociada a hipercalcemia. En estos casos es necesario establecer el diagnóstico y tratamiento del trastorno subyacente. La etiología más común es el hiperparatiroidismo primario, que requiere una exploración quirúrgica de las glándulas paratiroides una vez diagnosticado, ya que la paratiroidectomía soluciona definitivamente el problema.

Litiasis cálcica asociada a hiperuricosuria. El tratamiento consiste en una reducción del contenido en purinas de la dieta, con el objeto de conseguir una disminución de la excreción de ácido úrico por la orina. En caso de que las medidas dietéticas no sean suficientes, hay que administrar alopurinol, a dosis de 100-300 mg/24 h.

Litiasis cálcica asociada a hiperoxaluria. Ante una hiperoxaluria primaria el tratamiento médico es decepcionante, si bien se recomienda una ingesta abundante de líquidos y una dosis de piridoxina de 300 mg/día. En caso de hiperoxaluria secundaria a una malabsorción intestinal de las grasas o a intervenciones de derivación intestinal, así como en su forma idiopática, se aconseja reducir el contenido de oxalato de la dieta, suministrar un suplemento de calcio para que éste se una al oxalato en la luz intestinal, formando un compuesto no absorbible, y administrar un quelante de oxalato (colestiramina), a una dosis de 4 g, 3 veces por día.

Litiasis cálcica idiopática. En estos casos, además de aplicar las normas generales, es beneficioso proceder a la administración de tiazidas, citrato potásico y ortofosfatos.

Litiasis úrica. Es la que mejor responde a la terapéutica, ya que se pueden disolver los cálculos existentes y evitar la formación de otros nuevos. Los objetivos del tratamiento son

dos: alcalinizar la orina manteniendo un pH urinario entre 6,5 y 7 y disminuir la excreción urinaria de ácido úrico. Al alcalinizar la orina, el ácido úrico pasa a la forma disociada, mucho más soluble. La alcalinización se consigue administrando bicarbonato sódico a dosis de 3-6 g/día fraccionados en varias tomas, mediante la solución de Shohl o con citratos preparados comercialmente y aguas minerales alcalinas. Si el pH urinario es inferior a 6,5 en el momento de acostarse, se reforzará la dosis de alcalinos o se administrarán 250 mg de acetazolamida. Para disminuir la excreción urinaria de ácido úrico el tratamiento de elección es el alopurinol, a dosis de 100-300 mg/24 h.

Litiasis cistínica. Las primeras medidas a adoptar consisten en disminuir la concentración urinaria de cistina y aumentar su solubilidad. El primer objetivo se consigue incrementando la ingesta de líquidos a 4-7 L/día, y el segundo, alcanzando un pH urinario de 7-7,5 mediante alcalinizantes: bicarbonato sódico, citratos, aguas minerales bicarbonatadas y zumo de frutos cítricos. El tratamiento farmacológico consiste en administrar fármacos que se unen a la cistina, promoviendo su conversión a cisteína, sustancia mucho más soluble. Los fármacos más utilizados son la D-penicilamina y la alfamercaptopropionilglicina, que se unen a la cistina a través del grupo disulfuro. Ambos fármacos presentan importantes efectos secundarios, por lo que su uso sólo está indicado cuando las primeras medidas han resultado ineficaces.

Litiasis por cálculos de estruvita. Es un tipo de litiasis que debe considerarse grave por las complicaciones que puede ocasionar: obstrucción con anulación funcional renal, nefritis intersticial y pielonefritis. Además, los cálculos constituyen un continuado foco de sepsis, ya que se infectan por gérmenes productores de ureasa albergados en su intersticio, lo que hace imposible la erradicación de la infección. En estas litiasis hay que combinar el tratamiento médico con la litofragmentación extracorpórea por ondas de choque o con la extracción del cálculo por vía percutánea. En primer lugar debe practicarse un urocultivo con su correspondiente antibiograma para iniciar, 48 h antes de la litofragmentación, el tratamiento con el antibiótico adecuado, que debe administrarse durante un mínimo de 14 días, asociando ácido acetohidroxámico. Este ácido es un inhibidor de la ureasa, con lo que se consigue evitar la perpetuación del medio adecuado para la precipitación de la estruvita. La dosis es de 750 mg/24 h, distribuidos en 3 tomas. Se debe controlar la aparición de toxicidad, que siempre es dependiente de la dosis y desaparece al suspender el tratamiento. Hay que efectuar cultivos de orina seriados e instaurar el tratamiento correspondiente si son positivos. Asimismo, debe efectuarse un seguimiento radiológico y/o ecográfico, con el fin de detectar posibles recidivas del cálculo y fragmentarlo antes de que adquiera grandes dimensiones.

Bibliografía especial

- COE FL, FAVUS MJ. Nephrolithiasis. En: BRENNER B, RECTOR F (eds). The Kidney, vol II, 4.^a ed. Filadelfia, WB Saunders, 1991; 1.728-1.767.
- COE FL, PARKS JH, ASPLIN JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med 1992; 327: 1.141-1.152.
- CURHAN GC, WILLETT WC, RIMM EB, STAMPFER MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med 1993; 328: 833-838.
- GOLDFARB S. Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. Kidney Int 1988; 34: 544-555.
- PAK CYC. Etiology and treatment of urolithiasis. Am J Kidney Dis 1991; 18: 624-637.

Nefropatías intersticiales

L. Revert Torrellas

Generalidades

Las nefropatías intersticiales constituyen una entidad anatómopatológica de múltiples etiologías, caracterizada por alteraciones inflamatorias que afectan sobre todo el intersticio y los túbulos del riñón. Inicialmente no afecta los glomérulos ni los vasos intrarrenales.

Durante muchos años este cuadro nefrológico se calificó como pielonefritis y se le atribuyó una etiología bacteriana, pues ésta se había demostrado clínica y experimentalmente. Sin embargo, el progreso de la nefrología ha demostrado que no sólo las bacterias sino también otras múltiples causas no infecciosas son capaces de originar un cuadro similar, tanto desde el punto de vista clínico como en el laboratorio experimental. Se trata, pues, de un síndrome clinicopatológico cuya característica principal es que la lesión inicial se localiza en el intersticio y que, por tal motivo, se acompaña de anomalías clínicas y funcionales peculiares, pero cuya etiología es múltiple y variada. Hasta ahora este síndrome se designaba *nefritis intersticial*, pero en la actualidad existe acuerdo en denominarlo *nefropatía intersticial*. Es importante matizar que mientras el 90% de las glomerulonefritis son de etiología desconocida y su evolución es hacia la cronicidad, el 90% de las nefropatías intersticiales tienen una causa conocida y su diagnóstico correcto y precoz las hace potencialmente reversibles, con tratamiento médico o quirúrgico.

En cuanto a su patogenia, hay múltiples mecanismos: *a)* por gérmenes; *b)* por mecanismos inmunológicos debido a alteraciones de la inmunidad humoral o celular; *c)* por invasión neoplásica; *d)* por alteraciones metabólicas. *e)* por acción tóxica directa; *f)* de causa desconocida y *g)* por alteraciones urodinámicas.

Clínicamente se distinguen dos formas: *a)* las nefritis intersticiales *agudas*, con cuadro clínico de insuficiencia renal aguda (IRA), edema e infiltrados celulares, cuyas causas más frecuentes son las bacterianas (véase Enfermedades urinarias) y por mecanismo de hipersensibilidad por fármacos y *b)* las nefropatías tubulointersticiales *crónicas*, de múltiples etiologías y con manifestaciones clínicas inespecíficas, como poliuria, polidipsia, proteinuria de 0,5-1,5 g/24 h o insuficiencia renal descubierta casualmente en una analítica general.

Etiología. En la [tabla 6.25](#) se indican las múltiples causas etiológicas que pueden originar una nefropatía intersticial. Las principales formas etiológicas de nefropatía intersticial se exponen más adelante.

Anatomía patológica. Pese a sus variadas causas, las lesiones tienen características morfológicas similares, excepto en casos especiales.

En la forma *aguda* los riñones presentan un tamaño normal o incluso aumentado, hay edema intersticial e infiltración por células mononucleares, linfocitos y eosinófilos, localizada fundamentalmente en la corteza. Pueden verse granulomas con células gigantes y grados variables de necrosis y dilatación tubulares. Los linfocitos son de tipo T, independientemente de si su etiología es por fármacos o idiopática. La inmunofluorescencia puede mostrar tres patrones: *a)* negativo, en el 95% de los casos; *b)* depósitos de C3 granulares en las membranas basales tubulares; es poco frecuente y se ha observado en el síndrome de Sjögren, y *c)* depósitos lineales tubulares de IgG y C3, patrón asociado en particular a la metilina.

En la forma *crónica* el tamaño de los riñones varía en función de la etiología y de la presencia o no de obstáculo en la

TABLA 6.25. Etiología de las nefropatías intersticiales

Factores físicos y ambientales
Nefropatía por radiación
Nefropatía de los Balcanes
Trastornos inmunológicos
A. Por anticuerpos que reaccionan con antígenos tubulares
Por anticuerpos antimembrana basal glomerular y tubular
Fármacos
Trasplante renal
Idiopáticas
B. Por inmunocomplejos autólogos o exógenos
Lupus
Síndrome de Sjögren
Trasplante renal
Crioglobulinemia mixta
Glomerulonefritis por inmunocomplejos
C. Por alteraciones de la inmunidad celular
Hipersensibilidad
Fármacos
Virus, parásitos
Tóxicos exógenos o fármacos
Aguda (por hipersensibilidad)
Crónica: analgésicos, litio, antiinflamatorios no esteroides
Neoplasias
Discrasias de células plasmáticas
Mieloma
Nefropatía por cadenas ligeras
Linfomas y leucemias
Macroglobulinemia de Waldenström
Metabólicas
Nefropatía de la hipercalcemia
Nefropatía de la hipopotasemia
Nefropatía por uratos
Nefropatía por oxalatos
Urológicas
Nefropatía obstructiva
Nefropatía del reflujo vesicoureteral
Infecciones
Agudas: bacterianas, víricas, hongos
Crónicas: pielonefritis, pielonefritis xantogranulomatosa, malacoplaquia
Específicas: tuberculosis, lepra, esquistosomiasis
Amiloidosis
Otras enfermedades
Sarcoidosis
Nefropatía intersticial idiopática

vía excretora, con dilatación de los cálices en este último caso; si hay insuficiencia renal importante, el riñón es pequeño y granuloso. Microscópicamente, la característica fundamental es un proceso inflamatorio en el intersticio, con presencia de colágeno y depósito de mucopolisacáridos. Hay infiltrados celulares formados por linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos. Los túbulos están dilatados en algunas áreas con el clásico aspecto pseudotiroideo y la membrana basal tubular está engrosada. En los pacientes con hipertensión puede existir un grado variable de nefroangiosclerosis. Los glomérulos suelen aparecer intactos en algunas áreas e hialinizados por isquemia en otras. Pueden observarse granulomas en las formas secundarias a sarcoidosis, difenilhidantoína o histoplasmosis, entre otras.

La papila renal puede presentar un aspecto normal, pero en algunos casos cabe hallar lesiones de necrosis, sobre todo en pacientes con nefropatía por analgésicos, diabetes o drepanocitosis. Macroscópicamente se caracteriza por áreas blanquecinas y friables que suelen afectar toda la papila; el microscopio permite observar que todos los elementos están

necrosados (células, túbulos, vasos rectos, tubos colectores). En la zona que limita con el tejido sano hay una proliferación celular inflamatoria con predominio de polimorfonucleares.

Cuadro clínico. Algunas manifestaciones clínicas son específicas, dependiendo de la etiología (trasplante renal, hipersensibilidad a fármacos, uropatía obstructiva, entre otras). Las nefritis intersticiales pueden presentarse de forma aguda o crónica. Las formas *agudas* suelen cursar como una IRA, con oliguria o con diuresis conservada. Las formas *crónicas* son más solapadas en cuanto a su presentación, descubriéndose por el hallazgo de una proteinuria de 0,5-1,5 g/24 h, poliuria, poliuria o nocturia; la hipertensión aparece con menor frecuencia que en las nefropatías glomerulares, pero en la población mayor de 40 años su incidencia es importante; son frecuentes los episodios de hipotensión secundarios a hipovolemia por pérdida de sodio por la orina. Los edemas palpebrales y maleolares son muy poco frecuentes.

Laboratorio.

1. Orina. En las formas agudas hay hematuria macroscópica o microscópica y proteinuria, que oscila entre indicios y valores comprendidos entre 0,5 y 1,5 g/24 h, excepto en la forma secundaria a antiinflamatorios no esteroides, en la cual su rango es nefrótico. En el sedimento se comprueba microhematuria, y en la orina, eosinófilos (inconstantes). En las formas asociadas a insuficiencia renal la osmolaridad urinaria es baja, por déficit de la capacidad de concentración, y el sodio urinario elevado. En las formas crónicas hay proteinuria de 0,5-1,5 g/24 h de tipo tubular, pero al progresar la insuficiencia renal puede ser de tipo no selectivo. También puede haber hematuria macroscópica si se asocia a litiasis o a necrosis de la papila. Las principales enzimas urinarias indicativas de disfunción tubular son la N-acetil- β -glucosaminidasa (NAG) y la alaninaminopeptidasa.

2. Pruebas de funcionalismo renal. Las formas agudas pueden acompañarse de IRA, que requiere con frecuencia diálisis, con hiperpotasemia y acidosis metabólica, mientras que en otros casos la insuficiencia renal puede ser moderada. En las formas crónicas se alteran tempranamente las pruebas tubulares, con cifras de creatinina y urea normales o moderadamente elevadas. Se comprueban las siguientes alteraciones:

Pérdida de la capacidad de concentración. La capacidad de concentrar la orina depende fundamentalmente de un perfecto funcionamiento del sistema de contracorriente situado en la médula renal. Para que la función sea normal se requiere no sólo una integridad anatómica de sus elementos (asa de Henle, túbulos colectores corticales, medulares y vasos rectos), sino también que la disposición de estas estructuras en relación con las situadas en la médula renal sea correcta. En la primera fase de las nefropatías intersticiales, incluso con lesiones mínimas, un simple desplazamiento o compresión por edema o fibrosis mínima alteran rápidamente la capacidad de concentración. Esta falta de capacidad de concentrar se manifiesta con filtrados glomerulares normales o moderadamente alterados. En una prueba de concentración con dieta *seca* la osmolaridad no sobrepasa los 450-550 mosm/kg. A medida que disminuye el filtrado glomerular, la orina llega a ser isotónica respecto al plasma.

Pérdida de la capacidad de retener sodio. El túbulo renal es el encargado de mantener la homeostasia correcta del sodio. La importancia de la alteración funcional que se produce en estos pacientes, al perder la capacidad de reabsorber sodio en las porciones terminales de la nefrona, se refleja en importantes pérdidas de sodio (nefropatía perdedora de sal), que pueden ocasionar hipovolemia por contracción de volumen, con manifestaciones clínicas de hipotensión y rápida elevación de la urea en la sangre. Cualquier causa que favorezca la reducción de sodio (falta de aporte o pérdidas gastrointestinales) puede abocar a esta situación. Si en estos pacientes se establece una restricción de sodio, sus riñones son

incapaces de efectuar una reabsorción masiva y continúan perdiendo hasta 150-200 mEq/24 h.

Disminución de la capacidad de acidificar la orina. La nefrona distal desempeña un papel importante en la regulación metabólica del equilibrio ácido-básico; en esta zona de la nefrona se produce la secreción de hidrogeniones mediante la formación y excreción de amonio y fosfato ácido de sodio. Estos pacientes presentan una alteración de la excreción de hidrogeniones por disminución de la amoniogénesis, que conduce a una disminución del bicarbonato plasmático. Esta acidosis determina la reabsorción tubular de sodio en forma de cloruro sódico, lo cual origina una acidosis hiperclorémica. El hiato aniónico (*anion gap*) es inicialmente normal, pero aumenta a medida que progresa la insuficiencia renal. El pH de la orina en estos pacientes (si no hay infección) alcanza cifras normales (inferiores a 5,5).

Disminución de la capacidad de excreción de potasio. La hiperpotasemia está presente en las fases terminales oligúricas de toda insuficiencia renal crónica (IRC). Sin embargo, en los pacientes con nefropatía intersticial, ésta puede aparecer aun con diuresis adecuadas o, incluso, con poliuria. Sus causas principales son la acidosis metabólica, que favorece la salida de potasio del espacio intracelular al extracelular, un síndrome de hiporeninismo con hipoaldosteronismo y, por último, un trastorno tubular que determina que el túbulo no responda a los mineralcorticoides (endógenos y exógenos).

3. Análisis de sangre. En las formas agudas puede haber anemia normocítica y normocrómica moderada, leucocitosis y eosinofilia, los niveles de complemento pueden ser normales y los niveles de IgE elevados (en las formas por hipersensibilidad). En las formas crónicas la anemia depende de la función renal y la eosinofilia es excepcional.

Radiología. En las formas agudas el riñón presenta un tamaño normal o aumentado y la ecografía es normal. En las formas crónicas los riñones suelen ser pequeños y abollonados. En los casos secundarios a obstrucción se observan hidronefrosis y aumento del tamaño renal. Si se acompañan de necrosis de la papila, aparecen imágenes típicas de este trastorno.

Evolución. En la mayoría de las formas agudas la supresión del agente causal y el tratamiento sintomático consiguen la curación, pero algunas evolucionan hacia la cronicidad. En las formas crónicas, el tratamiento precoz (p. ej., la supresión de un factor exógeno, como un analgésico) y el tratamiento sintomático de la pérdida de sodio y de la acidosis metabólica o la corrección quirúrgica de un obstáculo pueden producir una mejoría espectacular.

Nefropatías intersticiales agudas

Sus principales causas son: a) infecciones; b) fármacos; c) infiltración maligna; d) enfermedades sistémicas; e) trasplante renal, y f) idiopáticas.

Nefritis intersticial aguda de origen infeccioso

En la mayoría de los casos se trata de pielonefritis agudas y/o de sepsis con afección renal y posible formación de microabscesos. Se acompañan de insuficiencia renal. Cabe destacar las asociadas a difteria, infecciones estreptocócicas, por leptospirosis, rickettsias, *Legionella* spp y virus, en especial el Hantaan, que origina epidemias en el Extremo Oriente y en la ex Unión Soviética y del cual se han descrito algunos brotes en Europa Occidental; se la conoce clínicamente como fiebre hemorrágica con afectación renal y su reservorio lo constituyen los roedores (véase Enfermedades infecciosas). Muchas de estas nefritis cursan con IRA, que puede requerir tratamiento sustitutivo y, sobre todo, el tratamiento específico de la infección.

Nefritis intersticial aguda por fármacos

Son numerosos los fármacos capaces de provocar una nefritis intersticial aguda, en general a través de un mecanismo de *hipersensibilidad*. Entre ellos figuran en primer lugar los derivados de la penicilina (en particular la meticilina y la ampicilina), algunas cefalosporinas, las sulfamidas, la rifampicina y otros antibióticos. También pueden causar una nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad: las tiazidas, la furosemida, la acetazolamida y los antiinflamatorios no esteroideos.

Los casos más frecuentes y mejor estudiados son los secundarios a la administración de meticilina. La duración del tratamiento es variable, de 2 a 44 días, siendo la media de 15 días. Las principales manifestaciones son fiebre, hematuria, erupción maculopapular, eosinofilia, proteinuria, leucocituria con eosinófilos en orina y un grado variable de IRA. En el 87% de los pacientes se comprueba un aumento de la temperatura, que se produce por lo general una vez que desaparece la fiebre que motivó la administración del antibiótico. La hematuria ocurre en el 95% de los casos y es macroscópica en un tercio de ellos; la eosinofilia afecta al 80% de los pacientes y es de corta duración; la erupción cutánea aparece en el 30%. En orina la proteinuria suele ser de alrededor de 1 g/24 h y se acompaña de microhematuria, leucocituria, eosinofilia y cilindria. La insuficiencia renal puede ocasionar una IRA, en particular en los pacientes con nefropatía previa. La oliguria aparece en el 30-50% de los pacientes adultos, de los cuales el 30% requiere diálisis. En los pacientes con IRA y diuresis conservada son frecuentes la reducción de sodio, la acidosis tubular distal y la hiperpotasemia.

La nefritis intersticial aguda por meticilina y otros antibióticos es progresiva si se sigue administrando el fármaco. Al suspenderlo, la función renal suele volver a los niveles previos de la función renal, aunque en ocasiones lentamente. El tratamiento consiste en suspender la administración del fármaco, corregir las complicaciones (reducción de sodio, acidosis) y diálisis, si es necesaria. Debe administrarse prednisona, a dosis de 1 mg/kg/día durante 15 días, siempre que no exista una contraindicación formal a su uso.

Mención aparte merece la nefritis intersticial aguda por *antiinflamatorios no esteroideos*, como indometacina, fenilbutazona, naproxeno, tolmetina, fenoprofeno, ibuprofeno, entre otros, cuya repercusión renal no es exclusivamente por hipersensibilidad y que en algunos casos tiene carácter crónico. La afección renal secundaria al empleo de los diferentes tipos de fármacos se expone con detalle en el capítulo Nefropatías tóxicas.

Nefropatía intersticial aguda idiopática

Hay una serie de casos de nefropatía intersticial aguda comprobada histológicamente en los que no se halla una causa desencadenante, ni antecedentes de exposición a fármacos, ni infección previa. No constituye en un conjunto homogéneo y, desde un punto de vista patogénico, se distinguen tres grupos.

Un primer grupo caracterizado por el desarrollo en forma aguda de un cuadro de IRA, por lo común con diuresis conservada y no acompañado de manifestaciones generales, ni de exantema, fiebre o eosinofilia. Los riñones tienen un tamaño normal y en la biopsia se observan las lesiones típicas de nefropatía intersticial aguda, con inmunofluorescencia negativa; por microscopia electrónica no se observan depósitos electrondensos.

En un segundo grupo de pacientes se observan manifestaciones de hipersensibilidad, eosinofilia, niveles elevados de IgE y se comprueban, por inmunofluorescencia, depósitos granulares de IgG y C3 en la membrana basal tubular, sin afectación glomerular.

Por último, un tercer grupo de pacientes se caracteriza por un cuadro clínico con síndrome febril, cuadro tóxico con pérdida de peso y uveítis, la cual puede preceder a la afecta-

ción renal o aparecer simultáneamente con ella. Ésta se caracteriza por una IRA de intensidad variable, con diuresis conservada. En sangre periférica suele hallarse eosinofilia e hipergammaglobulina, y en la médula ósea, granulomas. En la biopsia renal destaca una nefropatía intersticial típica, con eosinófilos y algunos granulomas.

Los pacientes con nefropatía intersticial aguda, en sus tres variantes, suelen tener una evolución favorable con tratamiento sintomático, control de los trastornos electrolíticos, diálisis y glucocorticoides. Sin embargo, algunos pacientes no recuperan su función renal.

Nefropatías intersticiales crónicas

Nefropatía por radiación

Descrita por DOMACK en 1927, aparece después de la irradiación de tumores renales, ovario, linfomas, seminomas o metástasis de la zona renal. La dosis de nefrotoxicidad se halla por encima de los 2.300 rad en el curso de pocas semanas. Clínicamente puede presentarse bajo varias formas:

1. Nefritis aguda por radiación, que suele iniciarse 6-12 meses después de finalizar las radiaciones. Se caracteriza por la aparición de edemas, hipertensión, insuficiencia cardíaca, anemia y proteinuria. La hipertensión suele ser el primer signo y origina complicaciones cerebrales y cardíacas, pudiendo cursar con un cuadro de hipertensión maligna. La proteinuria puede ser superior a los 2 g/24 h y acompaña de cilindria y microhematuria. Hay retención nitrogenada. Al recuperarse suele normalizarse la presión arterial y mejorar los aclaramientos, pero queda una proteinuria residual.

2. Nefropatía crónica por radiación. Puede seguir a una fase aguda o presentarse *de novo*, en ocasiones hasta 10 años después. Suele manifestarse con polidipsia, poliuria, proteinuria y anemia. Alrededor de la mitad de los pacientes presentan hipertensión arterial, a veces con caracteres de malignidad. Es frecuente la hiperuricemia. Evoluciona hacia la IRC.

3. Proteinuria aislada sin hipertensión y sin insuficiencia renal.

4. Hipertensión arterial. Puede presentarse con características de hipertensión maligna o como una hipertensión moderada. Suele aparecer a los 2-10 años de la irradiación.

5. Nefropatía obstructiva por fibrosis retroperitoneal posradiación. El tratamiento es sintomático, mejorando la hipertensión y la insuficiencia renal.

Nefropatía de los Balcanes

Nefropatía intersticial crónica que aparece en los márgenes del Danubio y afecta áreas geográficas de Rumania, ex Yugoslavia y Bulgaria. La enfermedad evoluciona hacia la IRC y se manifiesta entre los 30 y los 60 años; su incidencia es mayor en las mujeres jóvenes que en los varones. Si estas personas emigran siendo jóvenes a otras zonas, la enfermedad no aparece; a la inversa, en las personas emigradas a esta región puede aparecer tras un período de estancia superior a 15 años. Clínicamente se manifiesta como una insuficiencia renal silenciosa, con polidipsia, poliuria y proteinuria tubular; se acompaña de un déficit en la capacidad de concentración urinaria, glucosuria renal y aumento de excreción de β_2 -microglobulina en la orina. En la mayoría de los casos evoluciona a la insuficiencia renal terminal.

Nefropatía intersticial crónica inmunológica

Algunos procesos inmunológicos pueden causar lesiones intersticiales crónicas de especial intensidad, aun cuando éstas no sean las únicas que se descubren en el examen histológico del parénquima renal. Ello sucede en: a) algunas *glomerulonefritis*, tanto primitivas como secundarias; b) en el

trasplante renal, y c) en la afección renal del *síndrome de Sjögren*. En este último, además de una afección glomerular, puede observarse en algunos casos una nefropatía intersticial crónica, con infiltrados linfocitarios y de células plasmáticas similares a los que se observan en las glándulas salivales o lagrimales; los túbulos presentan un engrosamiento de la membrana basal y es frecuente la fibrosis del intersticio.

Nefropatía intersticial crónica por tóxicos o fármacos

Cada vez es mayor el número de sustancias tóxicas o de fármacos con capacidad demostrada para causar una nefropatía crónica de tipo intersticial, la cual puede provocar insuficiencia renal avanzada o terminal. Por su amplia utilización, la de mayor trascendencia es la *nefropatía por analgésicos*, en particular los que contienen fenacetina, paracetamol y ácido acetilsalicílico. En algunos países (Australia), se considera que la nefropatía por analgésicos es responsable del 30% de los casos de IRC terminal. Ésta y otras nefropatías intersticiales crónicas se exponen con detalle en el capítulo Nefropatías tóxicas.

Nefropatías intersticiales asociadas a neoplasias

Las neoplasias no renales, en particular las del sistema hematopoyético, pueden afectar el riñón a través de diversos mecanismos.

La afección renal por *invasión directa* por leucemias o infiltración linfomatosas es sumamente frecuente. En el linfoma su incidencia es del 50%, en forma de infiltrados difusos o nódulos. La afección renal puede ser asintomática, observándose por ecografía o radiografía un aumento de tamaño de los riñones; la insuficiencia renal aparece en el 10% de los casos. La nefropatía por *hipercalcemia* se produce en el 3% de pacientes con leucemia y el 30% de los que presentan mieloma (véase Nefropatía de la hipercalcemia). La *hiperuricemia* es frecuente en pacientes con neoplasias hematológicas tras la quimioterapia, aunque su aparición puede ser espontánea. La hipercalcemia y la hiperuricemia causan nefropatía intersticial y la formación de cálculos con nefropatía obstructiva. La *amiloidosis* con nefropatía intersticial asociada aparece en el 15% de los mielomas y en el 3% de los pacientes con hipernefroma o enfermedad de Hodgkin.

Mención especial merecen las complicaciones renales del *mieloma múltiple* que, en algunos casos, constituyen la primera manifestación de la enfermedad. El riñón puede afectarse en el mieloma múltiple por varios mecanismos: a) excreción aumentada de cadenas ligeras por la orina (proteinuria de Bence-Jones), que causan obstrucción tubular por su precipitación en el interior de los túbulos o una acción tóxica directa sobre el epitelio tubular y, con menor frecuencia, el depósito anormal de cadenas ligeras en los glomérulos y/o alrededor de los túbulos; b) hipercalcemia, presente hasta en el 30% de los pacientes y que puede provocar una nefropatía intersticial secundaria; c) hiperuricemia, en especial relacionada con la quimioterapia, y d) amiloidosis renal, que ocurre en el 10-15% de los pacientes con mieloma.

Los *hallazgos anatómopatológicos* del riñón en el mieloma múltiple, pueden dividirse en:

1. *Nefropatía por cilindros mielomatosos*, que es la afección más frecuente y se caracteriza por cilindros intratubulares multilaminados, intensamente eosinófilos y rodeados por células gigantes multinucleadas formando un sincitio. Por inmunofluorescencia se demuestra que estos cilindros contienen exclusivamente cadenas ligeras kappa o lambda. Estos cilindros se localizan de modo preferente en los túbulos distales y colectores y se acompañan de otras alteraciones propias de una nefropatía intersticial (infiltrados, fibrosis).

2. *Amiloidosis renal*, con afección tubular, intersticial, vascular y con menor frecuencia glomerular.

3. *Nefropatía por depósito de cadenas ligeras*, generalmente de tipo kappa, en la membrana basal de los glomérulos, de los túbulos y de la cápsula de Bowman que se pueden de-

tectar mediante inmunofluorescencia y con formación de nódulos en el mesangio glomerular (glomerulosclerosis nodular). Esta última afección puede observarse en ausencia de signos evidentes de mieloma múltiple.

Las *manifestaciones clínicas* de la afección renal del mieloma incluyen:

1. Proteinuria de Bence-Jones, presente en la mayoría de pacientes con mieloma y no necesariamente acompañada de otras manifestaciones renales. Se detecta en el 100% de los pacientes con mieloma de cadenas ligeras, en el 92% de los mielomas IgD, en el 70% de los mielomas IgA y en el 65% de los mielomas IgG. La presencia de otras proteínas en la orina (albúmina y globulinas policlonales) sugiere otros tipos de afectación renal (amiloidosis o nefropatía por depósito glomerular de cadenas ligeras).

2. IRA, que aparece aproximadamente en el 7% de los pacientes que antes no habían presentado signos de afección renal. Esta complicación, en la que precipitan las proteínas anormales en el interior de los túbulos, tiene como factores desencadenantes la hipercalcemia, la deshidratación, la administración de contrastes radiológicos, las hemorragias, la hiperuricemia, las infecciones y la hiperviscosidad. La reversibilidad de la IRA ocurre en menos del 50% de los casos.

3. IRC, presente en el 14-70% de los casos, siendo más frecuente en los mielomas que cursan con mayor producción de cadenas ligeras. Existe una correlación muy significativa entre la proteinuria de Bence-Jones y el desarrollo de insuficiencia renal progresiva. La causa más común de esta insuficiencia renal es una nefritis intersticial crónica por cilindros mielomatosos, aunque también puede asociar otras causas de lesión renal (hipercalcemia). Las principales manifestaciones clínicas son polidipsia, poliuria, proteinuria intensa y rápida progresión de la insuficiencia renal. La hematuria y la hipertensión arterial son poco frecuentes. Algunos pacientes con mieloma IgG presentan un *anion gap* disminuido debido a un aumento de cloro (hipercloremia) que se relaciona con la naturaleza catiónica del componente monoclonal. Los edemas son poco frecuentes, y el síndrome nefrótico sólo se observa en los casos de amiloidosis o nefropatía glomerular por cadenas ligeras.

4. Amiloidosis, capaz de afectar diversas estructuras del parénquima renal y que en general cursa con proteinuria no selectiva de rango nefrótico.

5. Defectos tubulares aislados, en especial síndrome de Fanconi y acidosis tubular renal tipo II, consecuencia de una afección preferente y localizada del túbulo proximal.

El *tratamiento* de la nefropatía del mieloma comprende tres aspectos: a) el tratamiento de la enfermedad de base (mieloma); b) la terapéutica sintomática de la hipercalcemia, la hiperuricemia y la acidosis tubular renal, y c) el tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal.

Nefropatías intersticiales de origen metabólico

Nefropatía de la hipercalcemia

La hipercalcemia produce varios tipos de alteraciones en el riñón, unas funcionales y otras orgánicas, cuya intensidad se relaciona con su duración; es la hipercalcemia crónica la que origina las lesiones más graves. La alteración funcional más frecuente es un déficit de la capacidad de concentración resistente a la vasopresina, que origina clínicamente un cuadro de poliuria y polidipsia que remite cuando se corrige dicho déficit. También se asocia a otras alteraciones tubulares, como acidosis tubular renal y nefropatía perdedora de sal. Clínicamente la nefropatía de la hipercalcemia se caracteriza por un componente de insuficiencia renal funcional, con poliuria, polidipsia, déficit de concentración y disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular. Su persistencia origina depósitos de calcio que conducen a nefrocalcinosis y nefropatía intersticial, asociadas a la formación de cálculos y pielonefritis sobreañadida, que pueden causar una IRC irreversible. En el 50% de los pacientes con

hipercalcemia aparece hipertensión arterial, que cede al corregir dicho trastorno. El tratamiento etiológico y sintomático es el de la hipercalcemia.

Nefropatía por hipopotasemia

La hipopotasemia produce una serie de lesiones histológicas en el hombre, caracterizadas por su localización tubular, primero proximal y luego distal. Hay degeneración hidrópica vacuolar de las células del epitelio tubular. Funcionalmente aparecen poliuria, polidipsia y falta de concentración. El flujo plasmático y el filtrado no se modifican. Se ha observado una tendencia a la hipernatremia. Hay alteraciones del equilibrio ácido-básico, con alcalosis metabólica en plasma y una orina paradójicamente ácida, denominada "isoaciduria paradójica". Aparece una proteinuria escasa de tipo tubular. El tratamiento es el sintomático y etiológico de la hipopotasemia.

Nefropatía por ácido úrico

Hay dos formas de nefropatía por ácido úrico. La primera, de carácter *agudo*, aparece en pacientes con un incremento súbito e importante de ácido úrico, con hiperuricemia intensa y gran hiperuricosuria. Se produce fundamentalmente en pacientes con procesos mieloproliferativos, sometidos a poliquimioterapia que origina una destrucción masiva del tejido neoplásico con liberación de ácido úrico; también se ha descrito en el *status epilepticus*, en necrosis espontáneas de tumores sólidos, en el ictus y en el síndrome de Lesch-Nyhan. Se caracteriza por la aparición brusca de oliguria, seguida de anuria, con rápida insuficiencia renal. En la orina aparece una gran cantidad de cristales de ácido úrico con hematuria. El cociente uricosuria/creatinina superior a 1 en una muestra de orina es típico de esta nefropatía. La insuficiencia renal se debe a la obstrucción de los túbulos renales y colectores. El tratamiento consiste en aumentar la diuresis y alcalinizar la orina para conseguir un pH superior a 7 con bicarbonato o citrato y alopurinol. Algunos pacientes pueden requerir diálisis. Por lo general la insuficiencia renal es reversible. Hoy en día, con la prevención mediante la inducción de diuresis abundante y la administración de alopurinol, su incidencia ha disminuido de manera significativa.

La segunda forma de nefropatía es la *crónica*, que estaría originada por un depósito de cristales de ácido úrico en el parénquima, si bien su etiología es hoy en día motivo de discusión. Clásicamente se consideraba que los pacientes gotosos presentaban nefropatía intersticial secundaria al depósito de cristales de ácido úrico en el parénquima renal, que evolucionaba a la IRC. Sin embargo, estudios de seguimiento han demostrado que muchos de estos pacientes desarrollaban insuficiencia renal porque la litiasis úrica originaba nefropatía obstructiva y pielonefritis, mientras que en otros coexistía hipertensión arterial u otra enfermedad renal (poliquistosis, glomerulopatía). Recientemente, se ha observado que en los pacientes con gota que desarrollaban insuficiencia renal, la causa residía en una intoxicación asociada por exposición al plomo, y que era el saturnismo el que provocaba la insuficiencia renal. Al practicar una prueba con ácido etilendiaminotetracético (EDTA) en los pacientes con gota e insuficiencia renal se comprobó que éstos excretaban en la orina más plomo que los que presentaban gota sin insuficiencia renal o con IRC de otras etiologías; muchos de estos enfermos padecían exposición al plomo o eran consumidores de whisky destilado ilegalmente. En resumen, la nefropatía intersticial crónica por gota aparece en pacientes hipertensos o con nefropatía previa o bien asociada a intoxicación por plomo, y existen dudas acerca de si puede producirse IRC por nefropatía intersticial crónica en pacientes que sufren exclusivamente de gota.

Nefropatía por oxalatos

El aumento de excreción de oxalatos puede deberse a un proceso primario o adquirido (véase Litiasis renal). Las formas primarias se caracterizan por un aumento de la oxaluria

(normal hasta 25 mg/24 h), acompañado de crisis recurrentes de eliminación de cálculos urinarios con dolor, hematuria, etc., y una insuficiencia renal progresiva resultante del depósito de cristales de oxalato cálcico en el intersticio, que originan una nefropatía intersticial y nefrocalcinosis. La enfermedad se inicia en la infancia, y la mayoría de los pacientes desarrollan IRC terminal antes de los 20 años. Es frecuente que se depositen cristales de oxalato en otros órganos y causen manifestaciones extrarrenales: artritis, retinitis pigmentaria, gota y trastornos de conducción auriculoventricular. El tratamiento consiste en una dieta pobre en oxalatos, alopurinol y vitamina B₆; se ha intentado tratar a estos pacientes con ortofosfato y piridoxina, tratamiento que parece efectivo si el filtrado glomerular es normal, pero que está contraindicado si éste se halla disminuido. El trasplante renal se acompaña de una rápida recidiva en el injerto; sin embargo, la terapéutica combinada de ortofosfato y vitamina B₆ mejora la supervivencia. Entre las formas adquiridas cabe destacar las secundarias a la intoxicación de precursores del oxalato, como el metoxifluorano y el etilenglicol, que originan fracaso renal agudo por hiperoxaluria; algunos de los casos se recuperan, pero otros conducen a la IRC por nefropatía intersticial.

Nefropatías intersticiales crónicas de origen infeccioso

La causa más frecuente la constituyen las infecciones urinarias bacterianas, asociadas en general a otros procesos patológicos de la vía excretora. La infección urinaria ascendente afecta tanto la pelvis como el parénquima renal, motivo por el cual esta nefropatía intersticial recibe el nombre de "pielonefritis crónica". Las infecciones no bacterianas tienen menor incidencia.

Nefropatías intersticiales crónicas de causa urológica

Numerosas uropatías, acompañadas o no de infección urinaria, provocan una nefropatía crónica progresiva, con lesiones predominantes en el intersticio y los túbulos renales. Entre ellas destacan las nefropatías secundarias a la obstrucción de la vía urinaria y al reflujo vesicoureteral.

Nefropatía intersticial de la sarcoidosis

La afección renal de la sarcoidosis oscila entre el 10 y el 30%. Esta enfermedad origina tres tipos de manifestaciones: a) glomerulonefritis membranosa; b) nefropatía por hipercalcemia; y c) nefropatía intersticial con granulomas. Se caracteriza por múltiples granulomas acompañados de reacción intersticial, con insuficiencia renal progresiva y manifestaciones de nefropatía intersticial, con proteinuria, polidipsia y poliuria. Se acompañan de otras manifestaciones de la sarcoidosis. Debe diferenciarse de otras formas de nefropatía granulomatosa, como la debida a fármacos. Responde muy bien a la corticoterapia.

Nefropatía intersticial de la amiloidosis

Aunque la amiloidosis renal afecta sobre todo los glomérulos y los vasos renales, la sustancia amiloide se deposita también en el intersticio y los túbulos renales y puede ocasionar manifestaciones clínicas propias de una nefropatía intersticial. La afección renal de la amiloidosis se expone en Nefropatías glomerulares secundarias.

Bibliografía especial

- BENNET WM, ELZINGA LW, PORTER GA. Tubulo interstitial disease and toxic nephropathy. En: BRENNER B, Rector F (eds). The kidney, vol II, 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1991; 1.430-1.496.
- COTRAN RS. Tubulo interstitial nephropathies. En: BRENNER BJ, STEIN JN (eds), vol. 10. Nueva York, Churchill Livingstone, 1982.

DUBACH UC, ROSNER BP, FOSTER E. Epidemiologic study of abuse of analgesics containing phenacetin. *N Engl J Med* 1983; 308: 357-361.

EKNOYAN G. Chronic tubulo interstitial nephropathies. En: SCHRIER RW, GOTTSCHALK CW (eds). *Diseases of the kidney*. Boston, Little Brown, 1993; 1.959-1.993.

GRÜNFELD JP, KLEINKNECHT D, DROZ D. Acute interstitial nephritis. En: SCHRIER RW, GOTTSCHALK CW (eds). *Diseases of the kidney*. Boston, Little Brown, 1993; 1.351-1.354.

HENRICH WL. Nephrotoxicity of non steroidal antiinflammatory drugs. En: ROBINSON RR (ed). *Nephrology Proceedings of the IX International Congress of Nephrology*, vol. 1, 1984; 819-834.

HEPTINSTALL RH. Interstitial nephritis. En: HEPTINSTALL RH (ed). *Pathology of the kidney*, vol II. Boston, Little Brown, 1992; 1.315-1.368.

KLEINKNECHT D, DROZ D. Acute renal failure from interstitial disease. En: CAMERON S, DAVISON AM, GRÜNFELD JP, KERR D, RITZ E (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford, Oxford University Press, 1992; 1.084-1.098.

KLEINKNECHT D, LANDAIS P, GOLDFARB B. Les insuffisances renales aiguës associées a des médicaments ou à des produits de contrastes codés. Résultats d'une enquête coopérative multicentrique de la Société de Néphrologie. *Néphrologie* 1986; 7: 41-46.

NEILSON FG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989; 35: 1.257-1.270.

REVERT L, MONTOLIU J. Acute interstitial nephritis. En: BATLLE D (ed). *Seminars in nephrology*. Nueva York, Grune and Stratton, 1988; vol 8: 1: 82-88.

Nefropatías tóxicas

A. Torras Rabasa y L. Revert Torrellas

Las nefropatías tóxicas se definen como las alteraciones funcionales y/o estructurales del riñón causadas por productos químicos o biológicos, ya sea directamente o a través de sus metabolitos, que pueden ser inhalados, ingeridos, inyectados, absorbidos o producidos por el propio organismo.

Se considera que en adultos la nefropatía tóxica es el motivo del 5% de las consultas nefrológicas, de alrededor del 10% de los casos de uremia y del 20% de los fracasos renales agudos. Estos porcentajes son incluso mayores en la población pediátrica. Los antibióticos, especialmente los aminoglucósidos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los contrastes radiológicos son los agentes nefrotóxicos más frecuentes.

Mecanismos de nefrotoxicidad

Además de los factores que aumentan la susceptibilidad del riñón a diversos tóxicos, son varios los mecanismos gene-

rales por los que se desarrolla la nefrotoxicidad; en la **figura 6.53** se resumen los lugares de acción de los agentes nefrotóxicos. Un primer mecanismo de afección renal lo constituye la insuficiencia renal *prerenal* o funcional, inducida por fármacos inhibidores de las prostaglandinas renales, como los AINE. Estos fármacos, sobre todo en situaciones de volumen arterial eficaz disminuido, impiden que el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II sea contrarrestado en el riñón por el efecto vasodilatador de la PGE₂ renal; con ello se produce una importante disminución de la perfusión renal que induce la insuficiencia renal funcional. En otras circunstancias, como en la estenosis bilateral de las arterias renales, la nefroangiosclerosis y la cirrosis hepática, la administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) puede producir una insuficiencia renal funcional por inhibición de la vasoconstricción compensadora de las arteriolas eferentes glomerulares. La reversibilidad de estos tipos de insuficiencia renal es relativamente rápida al suspender la administración de dichos fármacos.

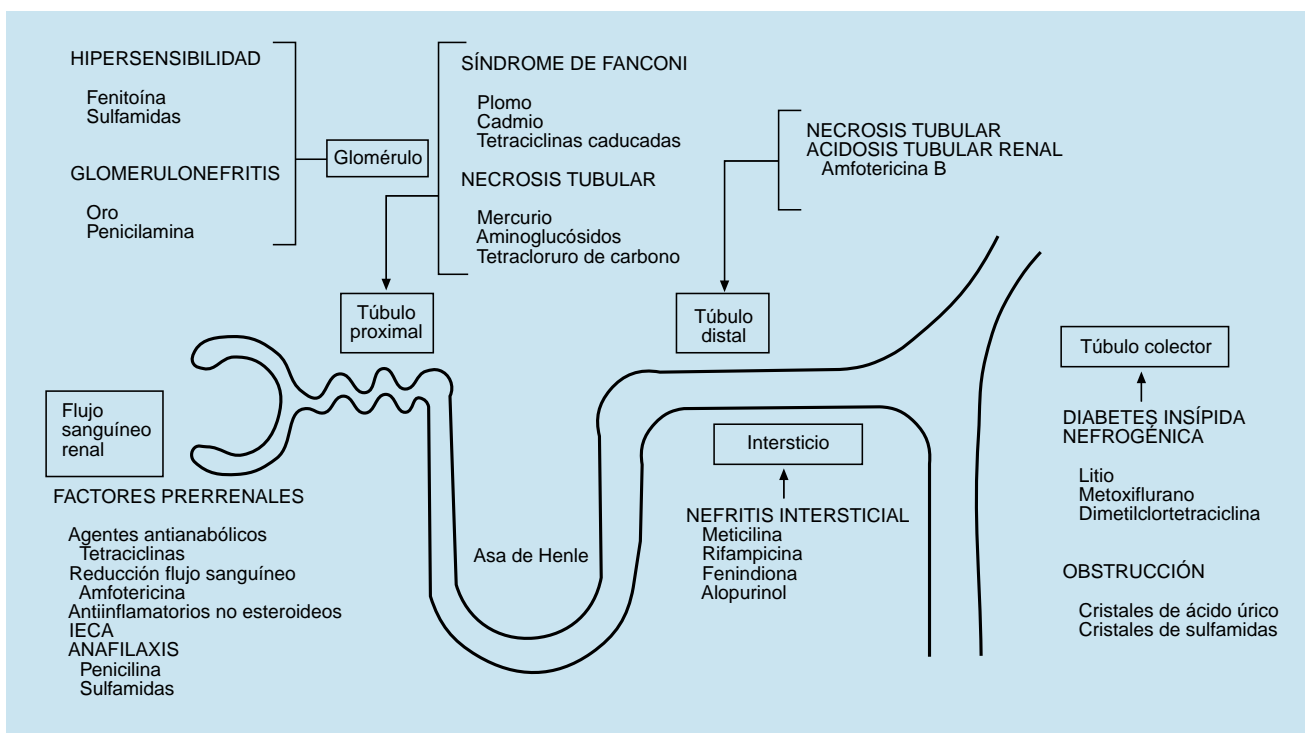


Fig. 6.53. Lugares de acción de agentes nefrotóxicos. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Diversos fármacos pueden producir insuficiencia renal aguda (IRA) por *lesión orgánica renal*, tanto por lesión directa celular como por fenómenos de hipersensibilidad. En estos casos las lesiones tubulointersticiales son más frecuentes respecto a las glomerulares o vasculares. La *citotoxicidad* directa es la causa más común de nefrotoxicidad. El mecanismo de estos agentes nefrotóxicos se halla en relación con las alteraciones morfológicas y funcionales que inducen en las células renales fundamentalmente tubulares. Así, agentes nefrotóxicos como los aminoglucósidos o metales pesados pueden interrelacionar con los componentes de la membrana plasmática y alterar tanto su permeabilidad como la actividad de sus bombas de transporte.

Otros mecanismos de nefrotoxicidad son de tipo inmunológico por *hipersensibilidad* a fármacos; de esta manera, se pueden producir angitis renal (sulfamidas), glomerulonefritis (sales de oro) y nefritis intersticial (metilicina). En estos casos a veces puede evidenciarse un mecanismo inmunológico mediante la detección de anticuerpos circulantes específicos o mediante pruebas de inmunidad celular. De forma característica, en la nefropatía tóxica mediada inmunológicamente, la lesión renal no está relacionada con la dosis del tóxico y no es predecible su presentación en un individuo; a menudo se asocia a manifestaciones sistémicas.

Las causas *posrenales* de nefrotoxicidad, aunque infrecuentes, deben tenerse en cuenta; entre ellas se incluyen la obstrucción tubular por cristales de sulfamidas o de ácido úrico y la uropatía obstructiva por fibrosis retroperitoneal debida a irradiación, metisergida o practolol. El triamtereno tomado durante tiempo puede producir litiasis renal tanto por su propia nucleación como por facilitar la cristalización del oxalato cálcico.

Aproximación clínica a la nefrotoxicidad

Dado que la lista de agentes que pueden inducir alteraciones renales (tabla 6.26) es muy extensa, y las manifestaciones clínicas renales muy variadas, se hace necesaria una clasificación sindrómica renal para facilitar el diagnóstico clínico de las nefropatías tóxicas.

Insuficiencia renal aguda. La disminución brusca del filtrado glomerular (aumento de la creatinina) puede ser expre-

sión de un fenómeno nefrotóxico acompañado de oligoanuria, por ejemplo por sales inorgánicas de mercurio, o con diuresis conservada, como se observa a menudo en la nefrotoxicidad por aminoglucósidos; en estos casos la proteinuria es mínima, y las alteraciones del sedimento urinario, escasas. Por el contrario, en el fracaso renal agudo que acompaña a las nefritis intersticiales agudas por hipersensibilidad es frecuente la presencia de macrohematuria o microhematuria, a veces con eosinofilia, y no es raro el hallazgo de proteinuria significativa; un dato orientador de este tipo de afección es la existencia de manifestaciones extrarrenales en forma de fiebre, artralgias y exantema cutáneo. La retirada del agente nefrotóxico suele acompañarse de recuperación de la IRA.

Alteraciones tubulares selectivas. Tres son los tipos fundamentales de alteraciones funcionales tubulares que pueden resultar de un efecto nefrotóxico: *a) síndrome de Fanconi*, cuyas manifestaciones más importantes incluyen glucosuria, aminoaciduria e hiperfosfatemia junto a hipopotasemia (p. ej., tetraciclinas degradadas); *b) acidosis tubular renal*, como consecuencia de la incapacidad de acidificar suficientemente la orina (p. ej., amfotericina B), y *c) diabetes insípida nefrogénica* por déficit de concentración urinaria (insensibilidad del túbulo renal a la acción de la hormona antiurética (ADH) (p. ej., demeclociclina).

Insuficiencia renal crónica. La exposición continuada a determinados agentes nefrotóxicos puede conducir al desarrollo lentamente progresivo de un cuadro de insuficiencia renal crónica (IRC), muchas veces indistinguible del de otros orígenes. Sin embargo, ciertos datos, como la comprobación clínica y/o radiológica de una necrosis papilar, pueden hacer sospechar la ingesta excesiva de analgésicos. Del mismo modo, una hiperuricemia excesiva en relación con el grado de insuficiencia renal obliga a descartar la nefropatía crónica por plomo.

Síndrome glomerular. Este tipo de afección suele considerarse mediada inmunológicamente y su presentación clínica comprende desde proteinuria y/o alteraciones del sedimento urinario junto a grados variables de insuficiencia renal, hasta un verdadero síndrome nefrótico, como el inducido por las sales de oro o la penicilamina.

Nefrotoxicidad por fármacos

Antibióticos

Cuando se administran antibióticos a individuos con insuficiencia renal, hay que alcanzar niveles sanguíneos semejantes a los de los individuos sin insuficiencia renal; por ello, para evitar acumulaciones excesivas en sangre debe reducirse su aporte sobre todo en el caso de fármacos que se eliminan por vía renal, ya sea disminuyendo las dosis pero conservando los intervalos entre ellas, o bien manteniendo las dosis pero alargando los intervalos. La dosificación de cada fármaco puede sufrir modificaciones en los pacientes sometidos a diálisis según la facilidad con que atraviesan las diferentes membranas (hemodiálisis o diálisis peritoneal).

Aminoglucósidos. Aproximadamente el 10% de los pacientes que reciben aminoglucósidos por vía parenteral desarrollan algún grado de afección renal. En conjunto, hasta el 10-15% de todos los casos de IRA son producidos por estos antibióticos. En este grupo se incluyen: neomicina, gentamicina, tobramicina, kanamicina, amikacina, netilmicina y estreptomycin. Las primeras manifestaciones clínicas de nefrotoxicidad por aminoglucósidos las constituyen la enzimuria tipo N-acetil- β -glucosaminidasa (NAG) o la proteinuria tubular tipo β_2 -microglobulinuria, que pueden aparecer ya a las 24 h de la administración del fármaco; representan la expresión de la alteración estructural y funcional de la célula tubu-

TABLA 6.26. Nefropatías tóxicas

Insuficiencia renal aguda
Prerrenal o funcional
Anafilaxia
Inhibidores de las prostaglandinas: ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos
Renal
Citotóxica
Antibióticos: aminoglucósidos, cefalosporinas, amfotericina, tetraciclina y otros
Contrastes radiológicos yodados
Otras sustancias: ciclosporina, metoxiflurano
Inmunológica
Hipersensibilidad aguda tubulointersticial: metilicina, penicilinas sintéticas, rifampicina, sulfamidas, tiazidas, furosemda
Obstructiva intrarrenal: sulfamidas, ácido úrico, oxalato, metotrexato
Posrenal (retroperitoneal): metisergida
Nefropatía tubulointersticial crónica
Analgésicos: fenacetina, ácido acetilsalicílico
Metales pesados: plomo, cadmio
Litio
Glomerulopatías
Glomerulonefritis: heroína, anfetaminas, disolventes orgánicos
Síndrome nefrótico: oro, mercurio, penicilamina, anticonvulsivos, trimetadiona, mafenitoína, captopril

lar renal, sobre todo proximal. Puede detectarse también una glucosuria renal y una aminoaciduria semejante al síndrome de Fanconi. Los aminoglucósidos también pueden producir pérdidas urinarias exageradas de potasio y de magnesio inductoras de hipopotasemia e hipomagnesemia. La poliuria y la diabetes insípida nefrogénica son expresiones de la incapacidad renal para concentrar la orina. La IRA suele manifestarse a los 7-10 días de tratamiento con aminoglucósidos y es frecuente que se acompañe de volúmenes urinarios normales (IRA con diuresis conservada). La suspensión de los aminoglucósidos suele mejorar total o parcialmente la función renal. Ciertos factores de riesgo potencian la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos; entre ellos destacan la edad avanzada, la insuficiencia renal previa, la duración y las dosis del tratamiento, la administración simultánea de otros fármacos nefrotóxicos, la hipovolemia y la hipopotasemia. Las lesiones histológicas halladas incluyen desde borramiento del borde en cepillo de las células tubulares, aumento del tamaño de los lisosomas con los denominados cuerpos mieloides, hasta una verdadera necrosis tubular. La frecuente asociación clínica de furosemida, cefaloridina o cefalotina y aminoglucósidos merece considerarse especialmente nefrotóxica.

Comparativamente, la tobramicina es menos nefrotóxica que la gentamicina y, a su vez, la netilmicina menos que las dos anteriores. De forma experimental, la amikacina es la menos nefrotóxica. Si bien las modernas preparaciones de estreptomicina son muy poco nefrotóxicas, su limitado uso se halla determinado tanto por razones bacteriológicas como por su elevado potencial ototóxico, que obliga a efectuar una cuidadosa dosificación en la insuficiencia renal. La neomicina debido a su nefrotoxicidad y su ototoxicidad elevadas no se administra por vía sistémica y sólo se utiliza en forma tópica o por vía digestiva (mínima absorción intestinal); sin embargo, las dosis orales elevadas o la instilación intraperitoneal pueden provocar absorción parcial e importantes efectos nefrotóxicos. Dentro del grupo, la kanamicina presenta una nefrotoxicidad intermedia.

Cefalosporinas. Las cefalosporinas constituyen un grupo relativamente nuevo de antibióticos de amplio espectro y estructura química similar a las penicilinas. Se eliminan fundamentalmente por el riñón a través de un mecanismo de filtración y de secreción tubular. Su potencial nefrotóxico es escaso y está en relación con la dosis administrada. La cefaloridina y la cefalotina son las más nefrotóxicas del grupo, y las nuevas cefalosporinas tipo cefuroxima, cefamandol y cefoxitina tienen un potencial nefrotóxico mínimo. Éste aumenta en las siguientes circunstancias: edad avanzada, insuficiencia renal previa, dosis excesivas, reacción de hipersensibilidad cruzada con la penicilina, y asociación a aminoglucósidos y diuréticos potentes (ácido etacrínico y furosemida). Esta nefrotoxicidad habitualmente se manifiesta por proteinuria, cilindruria e insuficiencia renal, por lo común reversible, aunque puede ser persistente si se mantienen niveles altos del antibiótico.

Penicilina y derivados. Los compuestos penicilínicos no tienen acción nefrotóxica por citotoxicidad directa; la lesión renal se produce exclusivamente por mecanismos de hipersensibilidad. Las alteraciones renales producidas por la penicilina suelen ser consecuencia de reacciones anafilácticas, en particular si cursan con hipotensión; en ocasiones se describen angitis junto a lesiones glomerulares. Por el contrario, la meticilina, en menor grado la ampicilina y sólo de forma excepcional la penicilina producen nefritis intersticial por hipersensibilidad. Al cabo de unos días de tratamiento aparece hematuria, leucocituria, cilindruria y proteinuria. La insuficiencia renal puede presentarse con diuresis variables y no es infrecuente su asociación a exantema cutáneo, eosinofilia y presencia de eosinófilos en la orina; es posible también que se desarrolle una acidosis tubular renal. Puede estar indicada en la fase aguda una terapéutica con glucocorticoi-

des e incluso la administración de heparina si hay evidencia de coagulación intravascular.

Sulfamidas. La nefrotoxicidad de las sulfamidas, tipo sulfapiridina, sulfadiazina y sulfatiazol, era el efecto secundario más peligroso, sobre todo durante los primeros años de su empleo. Dicho efecto se debía a la cristalización de las sulfamidas en los túbulos renales, que producían, además de la cristaluria característica, una hematuria con obstrucción urinaria, dolor lumbar e insuficiencia renal. Esta situación era especialmente frecuente en pacientes deshidratados y con acidosis, tanto espontánea como inducida por acetazolamida, lo cual revela la escasa solubilidad de estos compuestos a pH bajo y el valor profiláctico de la hidratación y la alcalinización adecuadas de la orina. El uso de mezclas sulfamídicas (cotrimoxazol) más solubles ha reducido notablemente su potencial nefrotóxico. Las modernas sulfamidas de acción prolongada tienen una mayor incidencia de reacciones por hipersensibilidad tipo síndrome de Stevens-Johnson. Con menor frecuencia las sulfamidas pueden provocar nefritis intersticiales por hipersensibilidad, tanto de tipo difuso como de tipo granulomatoso, y, en ocasiones, arteritis necrosantes.

Rifampicina. La rifampicina puede asociarse a fracaso renal agudo. Esta complicación tiene la característica especial de presentarse con mayor frecuencia cuando el fármaco se administra intermitentemente, incluso con un intervalo de hasta 2 meses entre las dosis. Poco después de reanudarse la terapéutica aparecen fiebre, escalofríos, dolor lumbar, artralgias y, más tarde, orinas oscuras, proteinuria e insuficiencia renal. La histología renal muestra, junto a fenómenos de necrosis tubular proximal, un importante edema intersticial con infiltración mononuclear y fibrosis; la inmunofluorescencia es negativa. Por lo general se detectan anticuerpos antirifampicina; sin embargo, su existencia no implica necesariamente afección renal, aunque sí el desarrollo de mecanismos inmunológicos. La corticoterapia ha demostrado ser efectiva en estos casos.

Amfotericina B. Tanto la acción sobre los hongos como su efecto nefrotóxico se deben a su capacidad de unirse al colesterol presente en la membrana de estas células, cuya permeabilidad queda alterada al formarse unos poros que permiten el paso de electrolitos y de solutos neutros de pequeño peso molecular. Así, las anomalías en el transporte tubular preceden al establecimiento de la característica insuficiencia renal. Las consecuencias de las primeras alteraciones son las pérdidas urinarias de potasio y la presencia de uricuria y fosfatúria elevadas. Junto a ello, la incapacidad para eliminar hidrogeniones en forma adecuada configura el cuadro característico de acidosis tubular renal hipopotasémica. Es frecuente el hallazgo de una diabetes insípida nefrogénica (o resistente a la ADH). Sin embargo, el efecto nefrotóxico de mayor importancia clínica lo constituye el establecimiento de insuficiencia renal. Ésta suele ser de escasa relevancia con dosis acumulativas inferiores a 600 mg; si se alcanza una dosis total de 2-3 g, las alteraciones renales afectan al 80% de los pacientes tratados, y éstas son prácticamente constantes por encima de los 5 g. En fases avanzadas es característica la nefrocalcinosis con depósitos de calcio tanto en los túbulos como en el intersticio.

La administración de bicarbonato, aparte de controlar la acidosis tubular renal, disminuye el efecto nefrotóxico de la amfotericina. Asimismo, en casos de hipopotasemia debe administrarse potasio. Al interrumpir el fármaco, la caliuria elevada mejora con rapidez, mientras que los efectos de acidificación de la orina pueden persistir meses; en la mayoría de los casos la insuficiencia renal es, al menos, parcialmente reversible. Dada su fuerte unión a las proteínas séricas, la amfotericina no es dializable.

Tetraciclinas. Las tetraciclinas son escasamente nefrotóxicas, aunque su uso puede provocar alteraciones funcionales

tubulares sin traducción histológica. Por su efecto antianabólico elevan la cifra de urea y contribuyen a agravar el síndrome urémico; estos efectos son especialmente manifiestos en pacientes con insuficiencia renal previa, en los que este fármaco se acumula con rapidez. La doxiciclina, un análogo de la tetraciclina, no se acumula en la insuficiencia renal y, a pesar de que el efecto antianabólico es el mismo, no empeora la azoemia. El uso de tetraciclinas caducadas y ciertos productos de su degradación pueden provocar alteraciones en el túbulo proximal, manifestadas como un síndrome de Fanconi. La dimetilclortetraciclina puede originar una diabetes insípida nefrogénica.

Nefropatía por analgésicos y antiinflamatorios

Fenacetina-salicilatos. La presentación de nefritis intersticial crónica y de necrosis papilar en pacientes que ingerían cantidades importantes de analgésicos se describió por primera vez en Suiza y Australia, luego se reconoció en Suecia y los EE.UU. y actualmente se considera de distribución casi mundial, aunque con incidencia variable según las áreas geográficas, la sensibilidad de la población y los hábitos terapéuticos. Los preparados comerciales contienen a menudo mezclas de analgésicos, entre los que destacan la fenacetina y los salicilatos, a los que suele añadirse cafeína, codeína, barbitúricos, antihistamínicos, tranquilizantes, relajantes musculares y esteroides. Si bien se había atribuido a la fenacetina el principal efecto nefrotóxico a través de su metabolito acetaminofenol, en la actualidad se destaca aún más la importancia del ácido acetilsalicílico. El abuso de analgésicos produce una fibrosis intersticial crónica con atrofia renal que, excepto por la necrosis papilar, que es inconstante, no presenta especificidad clínica. En ocasiones, en los individuos que ingieren de forma habitual analgésicos se han descrito estenosis ureterales, uretritis, fibrosis periureteral y células carcinomatosas de transición en la vejiga urinaria y la pelvis renal.

La nefropatía por analgésicos es 4-6 veces más frecuente en las mujeres que en los varones. Debe sospecharse ante una insuficiencia renal en la edad media de la vida, en un paciente con manifestaciones de psiconeurosis, úlcera péptica, cefaleas, anemia y dolores musculares. Esta probabilidad es mucho mayor cuando se demuestra una ingesta de al menos 1 g de fenacetina al día durante 1-3 años o una dosis acumulativa total de 1 a 2 kg de fenacetina, ácido acetilsalicílico o paracetamol. En el 19% de los pacientes consumidores de analgésicos con una concentración elevada de acetaminofenol se demuestra un déficit de concentración urinaria, y en el 8%, una elevación de la creatinina sérica. Otros signos precoces lo constituyen una leucocituria abacteriana junto a una proteinuria moderada, en general menor de 1 g/24 h. Es frecuente la presencia de acidosis tubular renal con nefrocalcinosis secundaria. El filtrado glomerular casi siempre se halla reducido y el examen pielográfico muestra, aunque no siempre, signos de necrosis papilar (irregularidades y distorsiones caliciales) que, clínicamente, pueden manifestarse como cólicos nefríticos con hematuria y expulsión por la orina de fragmentos de papilas renales necrosadas. Suele acompañarse de hipertensión arterial y no son raros los episodios de infección urinaria.

Antiinflamatorios no esteroideos. Las alteraciones renales inducidas por estos fármacos son fundamentalmente de dos tipos; la más frecuente está en relación con el desarrollo de una IRA como consecuencia de alteraciones hemodinámicas intrarrenales; con mucha menor frecuencia se relaciona con fenómenos de hipersensibilidad y nefritis intersticial aguda.

La capacidad de provocar una IRA se halla determinada por la propiedad de estos fármacos de inhibir la síntesis de prostaglandinas y secundariamente causar reducciones del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular. El tono vasomotor intrarrenal, y por lo tanto la perfusión renal, es el resul-

tado del equilibrio entre el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y el efecto vasodilatador de las prostaglandinas renales (PGE₂). La administración de inhibidores de las prostaglandinas impide la vasodilatación autorreguladora, con lo que se potencia el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y, por consiguiente, se reducen el flujo plasmático y el filtrado glomerular. Este mecanismo de hipoperfusión renal y, en consecuencia, la inducción de IRA es especialmente manifiesto en situaciones de hiperactividad del sistema renina-angiotensina, como son las reducciones de volumen (diuréticos, hemorragias) y los estados edematosos (insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico y cirrosis hepática); también la coexistencia de una enfermedad renal es un factor de riesgo para desarrollar una IRA al administrar AINE.

Entre los diversos AINE (ibuprofeno, indometacina, fenilbutazona, piroxicam), el sulindaco parece tener el menor potencial para inducir IRA, debido a su menor efecto específico sobre la inhibición de la PGE₂ renal. La insuficiencia renal inducida por estos fármacos, con oliguria o sin ella, suele ser reversible a las 8-48 h de suspender el fármaco y rara vez requiere diálisis.

Los AINE también pueden causar nefritis intersticial por hipersensibilidad, hiperpotasemia y retención de agua y sal. Finalmente, se ha descrito la aparición de síndrome nefrótico y fracaso renal agudo simultáneos. En estos casos es frecuente la eosinofilia con eosinofilia e, histológicamente, coexisten una nefritis intersticial aguda con una glomerulopatía por cambios mínimos (fusión de podocitos).

Agentes antineoplásicos

Cisplatino. Su nefrotoxicidad es dependiente de la dosis. Una dosis única de 2 mg/kg produce elevaciones transitorias del BUN en casi la mitad de los pacientes al cabo de 1-2 semanas del tratamiento. En general, esta IRA suele ser reversible y su sustrato histológico es el de necrosis y dilatación tubulares focales; la administración repetida puede conducir a una fibrosis intersticial crónica. También se hallan implicados factores de vasoconstricción intrarrenal. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con cisplatino desarrollan hipomagnesemia por pérdidas urinarias de magnesio. Esta alteración puede persistir meses después de cesar la administración de cisplatino y suele asociarse a insuficiencia renal. Es frecuente el desarrollo de hipocalcemia e hipopotasemia intensas, secundarias a la hipomagnesemia. Los efectos nefrotóxicos se hallan especialmente potenciados por la administración simultánea de otros agentes nefrotóxicos o por la coexistencia de insuficiencia renal; no se recomienda la administración de cisplatino con filtrados glomerulares inferiores a 50 mL/min.

Para minimizar los efectos nefrotóxicos del cisplatino se han propuesto varias medidas: a) evitar su administración junto a otros agentes potencialmente nefrotóxicos y, en presencia de insuficiencia renal (filtrado glomerular inferior a 50 mL/min), evitar la hipovolemia; b) hidratar al paciente con 500 mL de solución glucosalina 2 h antes, y c) administrar diuréticos tipo furosemida (40 mg) o manitol (12,5 g) intravenoso. Se aconseja la administración del cisplatino en forma de perfusión continua lenta simultáneamente a una perfusión de manitol a razón de 10 g/h durante 3 h. Luego se aportarían soluciones en función del balance hidrosalino. En caso de aparecer hipomagnesemia se administra magnesio parenteral, que puede acompañarse de potasio y calcio si hay déficit de estos iones.

Metotrexato. Este antineoplásico de eliminación fundamentalmente renal, por filtración y secreción tubular, ejerce su efecto nefrotóxico, IRA oligúrica o no, por la deposición intratubular de cristales de metotrexato. La detección de insuficiencia renal obliga a reducir su dosis para evitar niveles sanguíneos excesivamente altos capaces de ocasionar graves efectos secundarios. La nefrotoxicidad del metotrexato se reduce con la alcalinización de la orina (pH > 7) y con una

hidratación adecuada del paciente (3 L/día) que incluya 60 mEq/L de bicarbonato sódico desde 12 h antes a 48 h después de la administración del metotrexato. Ni la hemodiálisis ni la hemoperfusión ni la diálisis peritoneal reducen significativamente los niveles sanguíneos de metotrexato.

Mitomicina C. La nefrotoxicidad de este fármaco se produce en el 4-10% de los pacientes tratados. En caso de presentarse se expresa en forma de insuficiencia renal, anemia hemolítica microangiopática y trombopenia. La biopsia renal muestra trombos de fibrina y, en ocasiones, imágenes equivalentes a las del síndrome urémico-hemolítico.

Nefrotoxicidad por otros fármacos

Captopril. Este hipotensor actúa inhibiendo la enzima de conversión de la angiotensina I en angiotensina II. En el 1,2% de los casos su uso se asocia a una proteinuria superior a 1 g/día, y en el 0,3% de los pacientes tratados llega a desarrollarse un verdadero síndrome nefrótico; en estas situaciones la biopsia renal muestra una glomerulonefritis membranosa. Con menor frecuencia, junto a manifestaciones de hipersensibilidad sistémica, puede desarrollarse una nefritis intersticial aguda. Otro de los efectos adversos de este fármaco sobre el riñón se debe al bloqueo de los mecanismos de autorregulación hemodinámica intrarrenal inducidos por la falta de activación de angiotensina II; en este sentido se describe el desarrollo de IRA, oligúrica o no. Este cuadro es más frecuente en situaciones de perfusión renal comprometida y, sobre todo, en la estenosis bilateral de la arteria renal o de la estenosis arterial de un riñón único (trasplante renal). También en condiciones de bajo gasto cardíaco puede desencadenarse una insuficiencia renal al administrar captopril. Éste puede inducir hiperpotasemia por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular cuando coexiste insuficiencia renal. El enalapril, una variante química del captopril, también puede producir IRA; sin embargo, parece tener menor capacidad para causar glomerulopatía.

Ciclosporina. La ciclosporina es un moderno inmunodepresor utilizado en el trasplante de órganos. Su efecto secundario más frecuente es la inducción de insuficiencia renal dependiente de la dosis; este hecho reviste especial trascendencia en el trasplante renal dada la dificultad clínica para distinguir el rechazo de la nefrotoxicidad. La *nefrotoxicidad aguda* por ciclosporina está relacionada con las alteraciones inducidas en los sistemas vasoactivos renales que controlan su tono vascular y secundariamente el filtrado glomerular. La reversibilidad de esta IRA suele ser rápida al disminuir o cesar la administración de ciclosporina. Se aconsejan unos niveles plasmáticos medios de 200 ng/mL. Las alteraciones histológicas son menores y sólo en casos graves pueden apreciarse microvacuolización isométrica del epitelio tubular con microcalcificaciones y depósitos hialinos arteriolas. La nefrotoxicidad de la ciclosporina se potencia con otros nefrotóxicos, como los aminoglucósidos o los AINE. Fármacos como el diltiazem, el ketoconazol o la eritromicina incrementan la concentración de ciclosporina; por el contrario, la fenitoína, la carbamazepina, los barbitúricos, el alcohol y la rifampicina la reducen. En ocasiones puede presentarse un cuadro microangiopático superponible clínica y biológicamente a un síndrome urémico-hemolítico. La *nefrotoxicidad crónica* está determinada por una insuficiencia renal lentamente progresiva en relación con fibrosis intersticial, atrofia tubular, esclerosis glomerular y arteriosclerosis acelerada. La mayor incidencia de hipertensión arterial en los pacientes tratados con ciclosporina se ha relacionado con los cambios hemodinámicos y vasculares inducidos por este fármaco. Otro efecto descrito es la acidosis metabólica hiperclorémica e hiperpotasémica.

Metoxiflurano. El metoxiflurano es un anestésico cuyo mayor efecto adverso lo constituye la nefrotoxicidad, especial-

mente importante después de altas dosis o anestesia prolongada. Tras la exposición al anestésico aparece una poliuria resistente a la vasopresina (diabetes insípida nefrogénica), a la que puede seguir una insuficiencia renal. Es posible el desarrollo de una IRC irreversible. En relación con el grado de deterioro funcional y morfológico del riñón se produce una elevación plasmática y urinaria de fluoruro inorgánico y de ácido oxálico, a los que se atribuyen las lesiones renales. En los casos graves de lesión tubular aparecen cristales de oxalato cálcico con importante fibrosis intersticial. La capacidad nefrotóxica de los anestésicos fluorados se halla en relación inversa a su grado de desfluoración en el hígado: metoxiflurano, enflurano, isoflurano y halotano (de mayor a menor nefrotoxicidad).

Penicilamina. En el 7-10% de los pacientes tratados ocasionalmente proteinuria moderada, pero en el 30% de ellos llega a desarrollar un síndrome nefrótico con el sustrato morfológico de una glomerulonefritis membranosa. Raras veces desarrolla insuficiencia renal y la proteinuria suele desaparecer a los 6-8 meses de retirar el fármaco. En ocasiones ha provocado un síndrome "nefritis-hemorragia pulmonar" semejante al síndrome de Goodpasture y en otras un síndrome similar al lupus.

Nefrotoxicidad por metales y metaloides

Plomo. La intoxicación aguda por plomo se manifiesta, aparte de los síntomas extrarrenales, por signos de lesión tubular renal fundamentalmente proximal. Aparecen glucosuria, aminoaciduria, síndrome de Fanconi y grados variables de proteinuria e insuficiencia renal. La intoxicación aguda por plomo es más frecuente en niños y en verano, dado que la mayor activación de la vitamina D favorece la absorción intestinal de plomo. Es característica la elevada eliminación urinaria de plomo, ácido deltaaminolevulínico (ALA), coproporfirinas, urobilinógeno y pigmentos biliares. Histológicamente se observa degeneración de las células tubulares proximales, con unos cuerpos de inclusión intranucleares eosinófilos característicos, que representan complejos proteína plomo; estas células pueden observarse en el sedimento urinario después de su descamación. Las alteraciones, tanto funcionales como morfológicas, suelen ser reversibles al eliminar el tóxico.

La intoxicación crónica por plomo es a veces de difícil diagnóstico, tanto desde el punto de vista sistémico como renal. Aparte de la elevada eliminación urinaria de plomo, es habitual en estos pacientes una disminución de la excreción urinaria de ácido úrico, como consecuencia de un aumento de su reabsorción tubular; aparece entonces la característica hiperuricemia, desproporcionada en relación con el grado de insuficiencia renal. Así, mientras la artritis gotosa aguda (gota saturnina) se presenta en el 50% de los pacientes con nefropatía por plomo, las manifestaciones gotosas son raras en los que padecen una IRC de otro origen. También es frecuente la hipertensión arterial que cursa con valores bajos de renina y de aldosterona, incluso tras maniobras de estimulación. La nefropatía crónica por plomo tiene una evolución progresiva hacia la IRC, con una mayor lentitud de la que cabría esperar para una glomerulonefritis.

El tratamiento básico consiste en interrumpir la exposición al tóxico. En las manifestaciones de intoxicación aguda se administran quelantes, como el ácido etilendiaminotetracético (EDTA), que favorecen la formación de complejos EDTA-plomo no tóxicos y fácilmente eliminables por el riñón en función del filtrado glomerular.

Cadmio. La exposición aguda y grave se produce habitualmente por vía respiratoria; aparte de las manifestaciones de insuficiencia respiratoria y de alteraciones hepáticas puede ocasionar lesiones tubulares con necrosis tubular. La intoxicación crónica causa lesiones tubulares proximales, manifestadas por la característica proteinuria "tubular", constituida

por proteínas de bajo peso molecular, como lisozima, cadenas ligeras de gammaglobulinas, y β_2 -microglobulina. Otras manifestaciones renales son glucosuria, aminoaciduria, déficit de concentración urinaria y acidosis tubular. Algunos de estos hechos conducen a una hipercalcemia, con la consiguiente litiasis renal, y a una osteomalacia muy dolorosa. La hipercalcemia y la ausencia de hiperuricemia la distinguen de la nefropatía causada por plomo. La eliminación urinaria de cadmio es alta sólo durante la exposición; sin embargo, la proteinuria puede persistir durante más tiempo. El diagnóstico definitivo se establece determinando el contenido en cadmio en hígado y riñón mediante análisis por rayos gamma. El tratamiento consiste en evitar la exposición al tóxico y en el control de la osteomalacia, la acidosis tubular, la nefrolitiasis y la insuficiencia renal.

Mercurio. Entre los compuestos orgánicos cabe citar los diuréticos mercuriales y diversos compuestos, como el mercurio-cromo y ciertas pomadas mercuriales, que se absorben a través de la piel. La dosis ingerida que habitualmente causa IRA es de 2-4 g, pero puede ser inferior a 1 g en los compuestos mercurícos.

Clínicamente la intoxicación por mercurio se manifiesta por un sabor amargo-metálico, sensación de constricción faríngea, ardor retrosternal, náuseas, vómitos, gastritis, dolor abdominal, diarreas, *shock* e IRA. Antes de establecerse la anuria se halla proteinuria, hematuria, cilindros epiteliales, glucosuria, aminoaciduria y una elevada eliminación de mercurio por la orina.

El tratamiento consiste en la inducción precoz del vómito y en lavados gástricos con albúmina de huevo, leche o carbón activado. El dimercaprol (BAL) es el antídoto efectivo, dado que actúa en forma competitiva con los radicales sulfhidrilos biológicos; su administración debe ser muy precoz, a una dosis de 3 mg/kg cada 4 h hasta un máximo de 6 dosis. Dado que el complejo BAL-mercurio se elimina por vía renal y que su acumulación causa hipoglucemia y convulsiones, en caso de instaurarse insuficiencia renal debe indicarse diálisis precozmente.

Los compuestos mercuriales orgánicos, en particular diuréticos, se han descrito también como causa de síndrome nefrótico, con proteinuria de tipo glomerular. En estos casos suele evidenciarse una glomerulonefritis membranosa.

Sales de oro. Las alteraciones renales aparecen gradualmente, primero con proteinuria y luego con un síndrome nefrótico; la microhematuria y la insuficiencia renal son raras. La proteinuria se halla en el 3-17% de los pacientes tratados y su presencia no se correlaciona con los niveles de oro en sangre ni en orina. Ello se debe a que, si bien inicialmente el oro se une a las proteínas plasmáticas, luego lo hace a los tejidos, con disminución de los niveles circulantes. El sustrato histológico de esta nefropatía corresponde en la mayoría de los casos a una glomerulonefritis membranosa y sólo en ocasiones a una glomerulopatía con cambios mínimos. La supresión del fármaco suele negativizar la proteinuria al cabo de 4 a 18 meses. No está indicada la corticoterapia.

Cobre. La intoxicación por cobre puede ocasionar una necrosis tubular con IRA por sulfohemoglobinemia, hemólisis e hipotensión. En la degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson) puede manifestarse como un síndrome de Fanconi.

Litio. Después de un tratamiento a largo plazo, alrededor del 25% de los pacientes presentan incapacidad para concentrar la orina, que no es sensible a la ADH y que se manifiesta clínicamente por poliuria y polidipsia importantes. Esta diabetes insípida nefrogénica es dependiente de la dosis y potencialmente reversible. Su nefrotoxicidad se reduce de manera notable manteniendo unos niveles plasmáticos por debajo de 0,6 mmol/L. En la intoxicación aguda por litio deben evi-

tarse tanto la hipovolemia como los diuréticos por su efecto sobre el aumento de la reabsorción proximal de sodio y de litio. La nefrotoxicidad crónica puede inducir una nefritis intersticial crónica.

Nefrotoxicidad por contrastes yodados

La nefrotoxicidad de estos compuestos puede estar en relación con reacciones alérgicas idiosincrásicas, independientes de la dosis administrada, que se manifiestan por reacciones anafilácticas con hipotensión e IRA isquémica. Con mayor frecuencia el potencial nefrotóxico se explica por mecanismos de toxicidad celular directa, inducción de uricosuria con cristalluria obstructiva, reducción del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular y cambios osmóticos intrarrenales. El riesgo de desencadenar una IRA en la población normal se cifra en el 0,3%. Este porcentaje aumenta hasta el 80-90% de los casos en pacientes deshidratados, portadores de un mieloma, diabéticos o con insuficiencia renal previa a los que se administran repetidamente contrastes. Las modernas sales de iotalamato y de diatrizoato son menos tóxicas que los acetizoatos. La nefrotoxicidad inducida por radiocontrastes alcanza grados de intensidad variables, desde IRA no oligúrica y asintomática, hasta IRA grave con requerimiento de diálisis. Una correcta hidratación y un adecuado estado hemodinámico, junto a la administración de manitol o furosemida, constituyen la mejor profilaxis. El ascenso de la creatinina sérica suele iniciarse antes de las 24 h, alcanza su pico máximo a los 2-4 días y vuelve a los valores basales en una semana.

En cualquier caso, no debe confundirse la nefrotoxicidad propia de los contrastes yodados con la afección renal de las complicaciones ateroembólicas propias de las manipulaciones de los grandes vasos durante las angiografías arteriales abdominales. En caso de sobredosificación masiva, los compuestos yodados orgánicos pueden eliminarse por diálisis.

Nefrotoxicidad por disolventes orgánicos

Etilenglicol. Del 3 al 10% es metabolizado rápidamente a ácido oxálico, que es el causante de la necrosis tubular renal, cristalización intraluminal birrefringente de oxalato cálcico, dilatación tubular y edema e infiltración mononuclear intersticial. Antes de instaurarse la oliguria es posible observar cristales de oxalato cálcico en la orina junto a microhematuria. Puede desarrollarse una acidosis metabólica de extrema gravedad. El tratamiento consiste en la perfusión de soluciones alcalinas (bicarbonato sódico) y en inducir una diuresis forzada con manitol o diuréticos del tipo de la furosemida o ácido etacrínico. Dado que el etanol utiliza la misma vía enzimática de metabolización, su administración (10 g/h) puede retrasar la metabolización del etilenglicol a ácido oxálico. También puede eliminarse el etilenglicol circulante por diálisis.

Tetracloruro de carbono. El tetracloruro de carbono y sus metabolitos tiene efectos directamente tóxicos sobre el hígado, en el que origina una necrosis centrolobulillar, y sobre el riñón, donde provoca degeneración y necrosis tubular. La afección renal se inicia de forma insidiosa, después de un intervalo libre de varios días, con oliguria, proteinuria, cilindria, leucocituria y, en ocasiones, cristalluria. La IRA suele acompañarse de insuficiencia hepática; la mortalidad, que se aproxima al 30%, suele ser de causa hepática.

La profilaxis y el tratamiento consisten en evitar la exposición simultánea al etanol, efectuar el lavado gástrico o de la piel expuesta según la vía de absorción, junto a las medidas generales de tratamiento de las afecciones hepática y renal; el tóxico no se elimina por diálisis.

Bibliografía especial

- BERNS AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36: 730-740.
- CLIVE DM, STOFF JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310: 563-572.

- FILLASTRE JP, GODIN M. Drug-induced nephropathies. En: CAMERON S, DAVISON AM, GÜNFELD JP, KERR D, RITZ E (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, vol 1. Oxford, Oxford University Press, 1992; 159-175.
- KINCAID-SMITH P. Analgesic abuse and the kidney. *Nephrology Forum, Kidney Int* 1980; 17: 250-260.

Nefropatías de origen vascular

J. Montoliu Durán y L. Revert Torrellas

En este capítulo se tratan los principales síndromes causados por oclusión vascular, los cuales pueden dividirse en dos grandes grupos: los trastornos de los vasos renales principales y las enfermedades vasculares de la microcirculación renal. La afección renal de las vasculitis se trata en el capítulo de las nefropatías glomerulares secundarias.

Trastornos de los vasos renales principales

Tromboembolia de las arterias renales

Etiología. La *trombosis* aguda de la arteria renal puede producirse como consecuencia de traumatismos, progresión de una estenosis ateromatosa o displásica de la arteria renal, aneurisma de la aorta o arteria renal, procesos inflamatorios de la arteria renal, como sífilis, poliarteritis o tromboangitis obliterante, o bien puede aparecer tras la práctica de una arteriografía de la aorta o de la arteria renal. También se han descrito casos de trombosis espontánea de la arteria renal.

Las principales causas de *embolia* de las arterias renales tienen su origen en el corazón y son: la estenosis mitral, en especial con fibrilación auricular, la endocarditis bacteriana, la endocarditis marasmática y la existencia de trombos murales. Los aneurismas de las arterias renales pueden *per se* constituir el origen de la embolización más periférica.

Cuadro clínico. Las manifestaciones clínicas de la tromboembolia de las arterias renales son muy variables. La *trombosis aguda bilateral* conduce con rapidez a una insuficiencia renal progresiva, mientras que la oclusión crónica de una arteria renal puede acompañarse del desarrollo de la circulación colateral y no manifestarse clínicamente. El *infarto renal* se produce cuando una arteria renal principal o segmentaria es ocluida por un émbolo o un trombo. En general es difícil su diagnóstico en vida y suele ser un hallazgo de autopsia. En los enfermos que presentan síntomas (alrededor de la mitad), los más frecuentes son dolor lumbar o abdominal, vómitos, fiebre y hematuria. El infarto de riñón se acompaña de elevaciones en sangre de las enzimas presentes en el tejido renal. A este respecto, las enzimas más útiles son la transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), la láctico-deshidrogenasa (LDH) y la fosfatasa alcalina.

Diagnóstico. La primera premisa para el diagnóstico es mantener un alto índice de sospecha clínica. En algunos casos puede tener utilidad determinar los niveles de enzimas en sangre u orina, pero en la mayoría, la *urografía intravenosa* (UIV) proporciona los primeros datos para establecer la presencia de un infarto renal grande. El riñón infartado está excluido en la UIV. En los casos de infarto renal de menor gravedad, la eliminación de contraste radiológico puede hallarse, hasta cierto punto, preservada. El *renograma isotópico* y la *gammagrafía* confirman por lo general los hallazgos de la UIV y demuestran la falta de flujo sanguíneo renal en el lado afecto. Sin embargo, las pruebas definitivas se obtienen mediante la *arteriografía renal* o la *angiografía digital*, que re-

velan la ausencia de flujo a través de la arteria renal comprometida.

Una vez superada la fase aguda, los hallazgos radiográficos más frecuentes son la reducción del tamaño del riñón y la presencia de cicatrices corticales y de calcificaciones parenquimatosas.

Tratamiento. Si se consigue demostrar la oclusión de la arteria renal poco tiempo después de que haya ocurrido, el tratamiento más adecuado consiste en la *restauración quirúrgica del flujo sanguíneo renal*. En general se obtienen buenos resultados si la operación se efectúa en el plazo de una semana después de la oclusión, pero se han descrito casos en los que fue posible recuperar el parénquima renal hasta un mes y medio después de que se produjese la oclusión de la arteria renal.

Recientemente se han comunicado casos en los que se pudo disolver el coágulo mediante la *perfusión de estreptocinasa* en la arteria renal.

El infarto renal crónico se asocia con frecuencia a hipertensión, que puede deberse a hiperproducción de renina por el riñón isquémico. Si existe un riñón crónicamente infartado y atrófico y se demuestra que contribuye a la hipertensión produciendo renina, la solución más sencilla es la *nefrectomía*, por supuesto siempre que el riñón colateral tenga una función adecuada.

Obstrucción crónica de las arterias renales

La obstrucción crónica de las arterias renales se produce como consecuencia de lesiones ateromatosas o displásicas de las arterias renales y puede manifestarse como *hipertensión vascularrenal* cuando la estenosis es hemodinámicamente significativa (véase Hipertensión). Si la *estenosis de la arteria renal es bilateral* (o unilateral en un riñón único funcionante) genera un síndrome caracterizado por hipertensión grave y refractaria al tratamiento, asociada a insuficiencia renal progresiva. Esta forma de presentación es relativamente frecuente en la hipertensión vascularrenal y debe sugerir enfermedad bilateral de las arterias renales. En estos casos está indicada la arteriografía o la angiografía digital para establecer el diagnóstico. En la estenosis bilateral de la arteria renal se pueden obtener buenos resultados con la revascularización quirúrgica o la dilatación (angioplastia) transluminal percutánea, que suelen producir una mejoría de la función renal y del control de la tensión arterial.

Trombosis de las venas renales

La trombosis de las venas renales puede aparecer de modo agudo, con sintomatología acompañante, o crónico, en cuyo caso permite el desarrollo de colaterales y, por consiguiente, la sintomatología es muy escasa o nula.

Etiología. Puede ser secundaria a extensión de *tromboflebitis* desde la vena cava, a invasión de la vena renal por *neoplasias* renales o de órganos próximos, a *traumatismos*, a le-

siones producidas durante *intervenciones* quirúrgicas sobre la zona, a episodios de *deshidratación* en lactantes, al *embarazo* o al uso de *anticonceptivos orales*.

Una proporción considerable de pacientes con trombosis de las venas renales presentan asimismo *síndrome nefrótico*. En la gran mayoría de los casos, el síndrome nefrótico precede al desarrollo de la trombosis venosa renal y, por lo tanto, ésta debe considerarse en la actualidad no como causa sino como consecuencia del síndrome nefrótico y del estado de hipercoagulabilidad que este último origina. Casi todas las glomerulopatías causantes de síndrome nefrótico pueden producir trombosis de las venas renales, pero la *nefropatía membranosa*, la glomerulonefritis mesangiocapilar y la *amiloidosis* parecen especialmente proclives al desarrollo de esta complicación. La frecuencia exacta de trombosis en el síndrome nefrótico se desconoce, pero es probable que oscile entre el 10 y el 30%.

Cuadro clínico. Las *formas agudas* pueden producir dolor lumbar, hematuria, aumento de tamaño de la silueta renal y, si la trombosis es bilateral, insuficiencia renal aguda con oliguria o anuria. En la actualidad predominan las *formas crónicas* poco sintomáticas, secundarias a un síndrome nefrótico. Debe sospecharse la existencia de trombosis venosa renal en todo síndrome nefrótico que se complique con tromboembolia pulmonar, cuando el deterioro del funcionalismo renal sea más rápido de lo que correspondería a la nefropatía primitiva o cuando se produzca un aumento brusco de la proteinuria. En ausencia de glomerulopatía primitiva, la trombosis de las venas renales causa una proteinuria mínima o nula. A veces se observa un aumento de la circulación colateral de las venas de la pared abdominal.

Diagnóstico. Es fundamentalmente radiológico. La *urografía intravenosa* puede ser normal o mostrar un aumento de la silueta renal o exclusión del riñón. En ocasiones se ven muescas en la porción superior de los uréteres, producidas por la circulación venosa colateral. El diagnóstico definitivo se establece con la *flebografía selectiva de las venas renales* que demuestra la existencia de trombosis en éstas. La cavografía inferior sólo proporciona datos indirectos (falta de indentación que el flujo de las venas renales produce en la cava inferior) y, excepto en los casos en que la trombosis se localiza en la cava y se extiende a las venas renales, resulta poco útil para el diagnóstico.

Tratamiento. Consiste en la administración de *anticoagulantes* a largo plazo. Su objetivo es prevenir la tromboembolia pulmonar y restaurar, aunque sea en escasa medida, la circulación venosa renal. La trombectomía quirúrgica no está indicada en el tratamiento de la trombosis de venas renales, salvo en casos muy excepcionales. Recientemente, algunos grupos han utilizado estreptocinasa con buenos resultados.

Enfermedades vasculares de la microcirculación renal

Nefroangiosclerosis benigna

El término nefroangiosclerosis benigna describe las alteraciones vasculares que se producen en el parénquima renal como consecuencia de la hipertensión arterial o del envejecimiento progresivo del árbol vascular que aparece en individuos de edad avanzada, aunque no presenten valores de tensión arterial elevada. La nefroangiosclerosis no se limita a enfermos hipertensos, ya que en autopsias de individuos normotensos mayores de 60 años de edad se demuestran lesiones vasculares intraparenquimatosas en el riñón en más del 70% de los casos. En cuanto a los hipertensos, menos del 15% de los que se encuentran en la fase "benigna" no presentarían cambios de nefroangiosclerosis en los riñones.

De modo general se puede afirmar que existe una relación entre el grado de hipertensión y la gravedad de las lesiones vasculares, aunque dista mucho de ser constante.

Anatomía patológica. El cambio más característico es el *aumento de espesor de la pared vascular*, que incluye el engrosamiento de la íntima, la hipertrofia muscular y la reduplicación de la lámina elástica, lesiones a las que suele asociarse la degeneración hialina. La *arteriosclerosis hialina* consiste en un engrosamiento hialino y eosinófilo de toda la pared de la arteriola que reduce el calibre de la luz vascular. Predomina en la arteriola aferente, pero la eferente también puede afectarse, aunque no con la misma frecuencia ni con la intensidad que se observa en la diabetes.

Los glomérulos muestran, a menudo, alteraciones a causa de la isquemia a la que son sometidos. Tienen aspecto retraído, con depósito de colágeno en la parte interna de la cápsula de Bowman. En casos avanzados, algunos glomérulos se fibrosan y esclerosan por completo.

El grado de afección de los túbulos y del intersticio renal guarda relación habitualmente con la intensidad y la duración de la afección vascular. Cuando ésta es importante, los túbulos pueden atrofiarse y acompañarse de fibrosis intersticial; en algunas circunstancias se llega a observar un aspecto de "tiroidización" del parénquima renal similar al que se describe en la pielonefritis crónica.

Cuadro clínico. La sintomatología referida al riñón es muy escasa. La proteinuria es mínima o negativa y no hay nada distintivo en el sedimento urinario, que puede contener algunos hematíes y leucocitos aislados y, en ocasiones, cilindros granulosos o hialinos. En casos excepcionales, la proteinuria es copiosa, de varios gramos al día, y se han descrito algunos pacientes con síndrome nefrótico, en particular cuando coexiste un feocromocitoma. Sin embargo, la presencia de una proteinuria importante es mucho más característica de la nefroangiosclerosis maligna que de la benigna. En los últimos años se han identificado pacientes con nefroangiosclerosis benigna que presentan proteinuria intensa, de más de 3 g/24 h. A pesar de la proteinuria, no suelen desarrollar hipoproteinemia ni edemas, pero en algunos se desarrolla insuficiencia renal progresiva.

En contraste con la escasa expresividad clínica de esta enfermedad, se han demostrado varias alteraciones funcionales. Los pacientes hipertensos presentan una *respuesta diurética y natriurética exagerada a la sobrecarga líquida*, cuyo mecanismo se ha atribuido a modificaciones hemodinámicas intrarrenales o bien a estimulación de algún hipotético factor natriurético. El flujo plasmático renal está disminuido, mientras que el filtrado glomerular se mantiene relativamente normal debido a una vasoconstricción que afecta sobre todo a la arteriola eferente y que aumenta la presión hidráulica de filtración en el capilar glomerular. Si esta vasoconstricción arteriolar es excesiva, algunos enfermos pueden presentar *disminuciones reales del filtrado glomerular*, que son funcionales y reversibles mediante el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina, como el captopril. Otros pacientes tienen disminuciones moderadas e irreversibles del filtrado glomerular debidas a las alteraciones anatómicas del parénquima renal, pero el grado de insuficiencia renal no suele ser importante. Sólo una minoría de los casos de nefroangiosclerosis benigna progresan hacia la insuficiencia renal terminal. Cuando un paciente con nefroangiosclerosis desarrolla insuficiencia renal acusada, en general indica que ha entrado en la fase de hipertensión maligna o acelerada.

Tratamiento. Consiste en el *control adecuado de la presión arterial* y de los factores aterógenos sobreañadidos, como hiperuricemia, hiperlipemia, diabetes mellitus u obesidad. La reducción de la presión arterial debe efectuarse de modo paulatino y no bruscamente, debido a que en la enfermedad hipertensiva el riñón pierde al menos parte de su capacidad para autorregular el flujo plasmático renal y, si se provoca un

descenso brusco de la presión arterial, se pueden producir disminuciones importantes de la irrigación renal, acompañadas de retención nitrogenada.

Nefroangiosclerosis maligna

La nefroangiosclerosis maligna consiste en la afección de los vasos renales a causa de una hipertensión maligna. A menudo se acompaña de insuficiencia renal acusada, que constituye uno de los factores determinantes del pronóstico de estos enfermos.

Etiología. En la *hipertensión esencial*, el desarrollo de la fase maligna sigue, por lo general, a una fase "benigna" de duración variable, aunque en ocasiones puede presentarse ya de entrada como una hipertensión malignizada. Es más frecuente en los varones, pero las mujeres no son inmunes a esta enfermedad. La cuarta década de la vida es la de mayor incidencia, si bien puede aparecer a cualquier edad. La raza negra es mucho más susceptible que la blanca al desarrollo de hipertensión maligna. Se ha estimado que alrededor del 1% de la población con hipertensión esencial sufre la transformación en hipertensión maligna. Este proceso ocurre también como complicación de *todas las causas secundarias de hipertensión*, incluidas las glomerulonefritis crónicas, la hipertensión vascularrenal, la esclerodermia, el síndrome urémico-hemolítico, la afección renal de las vasculitis necrosantes sistémicas, la eclampsia, la poliquistosis renal, el síndrome de Cushing, el feocromocitoma y la hipertensión por anticonceptivos orales. En España, la *nefropatía IgA* es una causa relativamente frecuente de hipertensión maligna y su presentación clínica puede ser indistinguible de la de la hipertensión maligna esencial.

Anatomía patológica. El cambio más típico de la nefroangiosclerosis maligna consiste en la *necrosis fibrinoide* de las arteriolas renales. La pared del vaso es reemplazada por material granuloso y eosinófilo con las características tintoriales de la fibrina. La luz de la arteriola queda reducida. Con frecuencia la necrosis del vaso se extiende al ovillo glomerular.

Sin embargo, el hallazgo de necrosis fibrinoide en casos de hipertensión maligna no es constante y a veces sólo se observa una *endarteritis proliferativa* que consiste en una acusada proliferación concéntrica de células de la íntima (miofibroblastos) y fibras colágenas, que predomina en las arteriolas aferentes y en las arterias interlobulillares. Esta lesión determina un aspecto "en piel de cebolla" de las pequeñas arterias, puede desarrollarse con rapidez y produce una disminución notable de la luz vascular.

A pesar de la posibilidad de que existan necrosis y otras alteraciones glomerulares, es importante señalar que por lo menos el 50% de los glomérulos suelen carecer de alteraciones histológicas importantes. Este hecho tiene utilidad para diferenciar la hipertensión maligna "primaria" de la secundaria a varias formas de glomerulonefritis crónicas en las que los cambios glomerulares son generalizados.

El grado de atrofia tubular y fibrosis intersticial guarda relación con la isquemia del parénquima renal.

En ocasiones se ha podido demostrar por inmunofluorescencia la presencia de depósitos de fibrinógeno, varias inmunoglobulinas y complemento en la pared de las arteriolas necróticas y zonas de necrosis glomerular. La microscopía electrónica muestra lesiones que guardan cierto parecido con modelos experimentales de coagulación intravascular.

Patogenia. Entre otros autores, HEPTINSTALL considera que la necrosis fibrinoide arteriolar es simplemente una *consecuencia de la intensidad de la hipertensión*. A favor de esta interpretación se puede argumentar que la hipertensión maligna es una consecuencia inespecífica de una variedad de enfermedades que cursan con hipertensión, que es posible correlacionar la lesión vascular con el grado de elevación de la

tensión arterial y que muchos de los cambios histopatológicos reversion al normalizar la presión arterial.

Otros investigadores han atribuido al sistema renina-angiotensina un papel etiológico en el desarrollo de las lesiones de hipertensión maligna. Aunque desde hace tiempo se sabe que los niveles sanguíneos de renina y aldosterona se hallan elevados con frecuencia en la hipertensión maligna, existe controversia sobre si son la causa o bien la consecuencia de las lesiones vasculares.

Algunos autores han propuesto que las lesiones vasculares se producen como consecuencia de la elevación de la presión arterial, lo cual, junto con un aumento de la permeabilidad de la pared de las arteriolas, resultaría en la acumulación de fibrinógeno en dichas paredes, que iniciaría así el proceso de necrosis fibrinoide. Esto, a su vez, podría inducir anemia hemolítica microangiopática, coagulación intravascular y perpetuar la lesión vascular. Al respecto cabe señalar que las lesiones del síndrome urémico-hemolítico son superponibles a las de la hipertensión maligna.

Cuadro clínico. La tríada básica consiste en: *a) hipertensión grave*, con presión diastólica generalmente superior a 130 mmHg; *b) retinopatía hipertensiva*, con hemorragias, exudados y a menudo edema de papila (grado III o IV), y *c) insuficiencia renal*.

La presencia de *edema de papila* es frecuente, pero no imprescindible para el diagnóstico. Los pacientes presentan a menudo una *encefalopatía hipertensiva*, cuyas manifestaciones pueden ser muy variadas: trastornos visuales, cefalea, convulsiones generalizadas o focales, confusión, coma o varios signos de focalidad neurológica, por lo común transitorios. Es probable que la encefalopatía hipertensiva se deba a que, con presiones muy altas, se supera la capacidad de autorregulación de la circulación cerebral, aumenta el flujo sanguíneo, el plasma escapa a través de las arteriolas distendidas y, finalmente, se produce edema cerebral. La sobrecarga cardíaca por la hipertensión provoca *miocardiopatía hipertensiva* y puede conducir a la insuficiencia cardíaca congestiva y al edema pulmonar. Según el grado de insuficiencia renal aparece *sintomatología urémica* de mayor o menor intensidad. Si se deja su evolución espontánea sin tratamiento, la hipertensión maligna conduce a la insuficiencia renal terminal en un plazo de semanas o meses.

Algunos enfermos, generalmente los que presentan cuadros clínicos más graves, tienen un síndrome caracterizado por *polidipsia*, *poliuria* y *pérdida de peso*. Un factor que puede inducir polidipsia es la estimulación del centro de la sed por los niveles elevados de angiotensina II. La poliuria puede resultar del efecto combinado de la polidipsia, la natriuresis que induce el aumento de presión arterial y el déficit de concentración renal debido a la hipopotasemia que muchos enfermos presentan. Se ha descrito un aumento de incidencia de *pancreatitis* aguda en la hipertensión maligna.

Los exámenes de laboratorio demuestran a menudo un aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG). Algunas veces se produce una *anemia hemolítica microangiopática*, con esquistocitos y hematíes fragmentados, debida al traumatismo mecánico que sufren los hematíes en las arteriolas periféricas lesionadas. La urea y la creatinina en sangre están aumentadas como consecuencia de la insuficiencia renal, que suele ser importante. Casi siempre hay *proteinuria*, que puede ser intensa, incluso superior a los 3,5 g/24 h sin necesidad de que exista una glomerulopatía subyacente. En el sedimento de orina puede hallarse hematuria microscópica, leucocituria y cilindros granulosos o hemáticos. Una pequeña proporción (alrededor del 10%) de los enfermos puede presentar hematuria macroscópica. Como consecuencia de las lesiones arteriolas y la isquemia renal, la actividad de la *renina plasmática* se halla, de forma característica, aumentada, lo que conduce a una elevación secundaria de la aldosterona e *hiperaldosteronismo secundario* con hipopotasemia y alcalosis metabólica. En ocasiones, en los enfermos con hipertensión maligna grave, el aumento de las concentraciones de re-

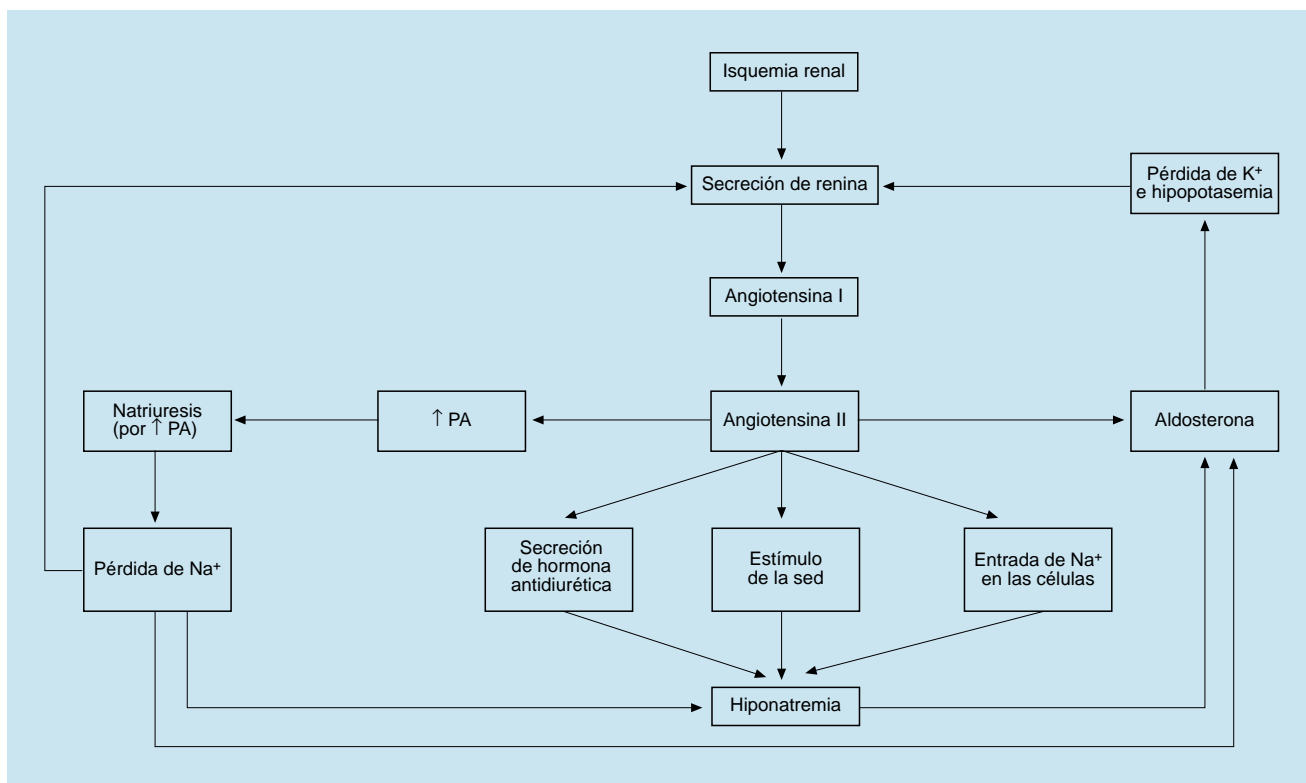


Fig. 6.54. Fisiopatología del síndrome de hiperreninemia, hiperaldosteronismo secundario e hiponatremia en la hipertensión maligna. PA: presión arterial.

nina y aldosterona llega a ser muy acentuado y se asocia al denominado *síndrome hiponatremia-hipertensión*, cuya compleja fisiopatología se resume en la [figura 6.54](#).

Tratamiento. El tratamiento de la hipertensión maligna es el de cualquier hipertensión grave o de las crisis hipertensivas, si ésta es la forma de presentación. Ambos tratamientos se detallan en los capítulos de hipertensión.

La gravedad de la insuficiencia renal que presentan muchos de estos enfermos puede hacer necesario un tratamiento sustitutivo por medio de *diálisis crónica* o *trasplante renal*. En la actualidad, con la disponibilidad de nuevos y potentes fármacos hipotensores, como el *minoxidilo*, raras veces no es posible el control médico de la hipertensión.

Microangiopatía trombótica (síndrome urémico-hemolítico y púrpura trombótica trombocitopénica)

Microangiopatía trombótica es un término anatomopatológico que describe la existencia de trombosis en los pequeños vasos del organismo. Algunos autores adoptan esta denominación para referirse en su conjunto a dos enfermedades: el síndrome urémico-hemolítico (SUH) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), los cuales comparten muchas características comunes. A continuación se hará referencia a este síndrome como complejo SUH/PTT y se señalarán algunos aspectos diferenciales cuando el caso lo requiera.

Definición. El SUH/PTT se caracteriza por la combinación de insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. Puede afectar tanto a los niños como a los adultos.

Etiología. El SUH/PTT puede corresponder a etiologías muy diversas.

1. La *forma clásica* o *idiopática*, frecuente en niños y que puede asimismo presentarse en adultos.

2. Las *formas postinfecciosas*, descritas tras infecciones por *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, estreptococos, *Yersinia* y varios tipos de virus (*Coxsackie*, ECHO, adenovirus, etc.), incluido el virus del SIDA (HIV-1).

3. Las *formas familiares hereditarias y recurrentes*.

4. Las *formas de patogenia inmunológica*, que pueden cursar con hipocomplementemia, depósitos glomerulares de C3 y, de forma excepcional, presencia de *C3 nephritic factor*.

5. Las *formas asociadas a complicaciones del embarazo*, el pso parto o el uso de anovulatorios.

6. Las *formas asociadas a diversas enfermedades sistémicas*, como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la nefropatía por radiación, el trasplante renal y la hipertensión arterial esencial o maligna.

7. Las *formas asociadas a fármacos*. Aparte de los anovulatorios, el SUH/PTT se ha descrito con el uso de la mitomicina C, ciclosporina A y antiinflamatorios no esteroideos (fenilbutazona, diclofenaco y quinina).

8. Las *formas asociadas a enfermedades glomerulares*. El SUH/PTT puede complicar el curso de varias glomerulopatías: síndrome nefrótico por lesiones mínimas, nefropatía membranosa, glomerulonefritis mesangiocapilar y nefropatía IgA.

Anatomía patológica. Las arteriolas renales se hallan alteradas, con engrosamiento de la íntima e hipertrofia de las células de la capa muscular. La presencia de *trombos fibrinoides intraluminales* es muy llamativa y a menudo se acompaña de necrosis de la pared. Las arterias interlobulillares también se hallan afectas, presentando un engrosamiento de la íntima, de aspecto mucinoso, que contribuye a reducir el calibre de la luz vascular. En los glomérulos puede observarse un engrosamiento uniforme de las paredes capilares, con posible formación de dobles contornos y a veces trombosis y focos de necrosis.

La inmunofluorescencia demuestra la presencia de *fibrinógeno* en las paredes y luces vasculares y, a veces, en los glo-

mérulos, donde también puede haber depósitos de complemento.

En la microscopia electrónica los glomérulos se caracterizan por el ensanchamiento del espacio subendotelial debido a la acumulación de un material poco denso y finamente granular entre el endotelio y la membrana basal glomerular. En estas condiciones la síntesis de una nueva lámina basal adosada al endotelio sería responsable del aspecto en doble contorno observado al microscopio óptico.

En los casos más graves de SUH y, en especial, los relacionados con trastornos obstétricos pueden aparecer áreas de *necrosis cortical*.

Patogenia. El SUH/PTT es un síndrome de etiologías muy variadas cuyo trastorno subyacente básico consiste en una lesión del endotelio vascular, que provoca una activación local de la coagulación, con la formación de trombosis en los vasos pequeños.

Todos los agentes que pueden inducir SUH/PTT son capaces también de lesionar el endotelio vascular. Así, las endotoxinas bacterianas resultan lesivas para el endotelio vascular. La ciclosporina A y la mitomicina C, fármacos recientemente relacionados con el SUH/PTT, pueden causar una lesión directa de la célula endotelial. Además, las células endoteliales sintetizan y liberan diversos factores que interfieren en los procesos hemostáticos y trombóticos. Quizás el más importante de estos factores sea la prostaciclina (PGI_2), una prostaglandina que tiene propiedades vasodilatadoras y actúa como un potente inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria. La PGI_2 inhibe la agregación plaquetaria al aumentar los niveles de AMP cíclico en las plaquetas y antagonizar la acción del tromboxano A_2 , que tiene potentes efectos vasoconstrictores y promueve la agregación de las plaquetas. En condiciones normales existe un equilibrio entre la PGI_2 del endotelio vascular y el tromboxano A_2 de las plaquetas. Cualquier factor que altere este equilibrio distorsiona la homeostasia entre las plaquetas y el endotelio vascular.

Una de las teorías planteadas para explicar la patogenia del SUH/PTT, que en los últimos años ha tenido mayor difusión, postula que en estos pacientes se halla disminuida la capacidad para sintetizar PGI_2 . Además, los enfermos con SUH/PTT pueden carecer de un factor presente en el plasma normal que estimularía la secreción de esta prostaglandina. Dicha hipótesis adquirió mayor cuerpo al demostrarse que se conseguían remisiones del SUH tras la perfusión de plasma fresco. Puede asimismo existir un desequilibrio entre los diversos factores vasoactivos derivados del endotelio (óxido nítrico, endotelina, entre otros).

Otros investigadores han dirigido su atención hacia anomalías del metabolismo del factor de Von Willebrand (vWF). La existencia de casos familiares y recurrentes sugiere que puede haber un trasfondo genético de susceptibilidad a la enfermedad, del cual, sin embargo, no se han podido identificar marcadores.

Cuadro clínico. La tríada clínica fundamental de SUH/PTT consiste en: a) insuficiencia renal aguda; b) anemia hemolítica microangiopática, y c) trombocitopenia.

De forma clásica se ha considerado que la *insuficiencia renal*, componente esencial del síndrome, es más grave en el SUH que en la PTT, pero existen numerosas excepciones. Así, se ha podido comprobar que el 40-80% de los casos de PTT presentan una afectación renal significativa.

El grado de insuficiencia renal es muy variable, pero puede llegar a ser importante y requerir diálisis. Éste suele ser el caso en el SUH, mientras que en el enfermo con PTT la afectación renal es habitualmente más moderada.

Suele haber también otros signos de afectación del riñón, como hematuria macroscópica, proteinuria de hasta 3 g/24 h y presencia de cilindros hialinos, granulados o hemáticos en el sedimento urinario.

Junto con la insuficiencia renal, un hallazgo frecuente es la hipertensión arterial grave y a veces maligna, probable-

mente a causa de la lesión microvascular y la consiguiente activación del sistema renina-angiotensina. Algunos pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca y anomalías electrocardiográficas. Pueden influir varios factores, como la hipertensión, la retención hidrosalina secundaria a la insuficiencia renal y la anemia, pero algunos autores opinan que existe una miocardiopatía específica ligada al síndrome.

Clásicamente también se consideraba que la afectación neurológica era propia de la PTT y que estos rasgos diferenciaban la PTT del SUH. Sin embargo, éste puede asimismo manifestarse con sintomatología neurológica. Las manifestaciones neurológicas del SUH/PTT pueden presentarse en forma de desorientación, confusión, convulsiones, signos focales o coma. La enfermedad puede cursar con fiebre, en particular en los casos de PTT.

El segundo componente esencial del SUH/PTT es la *anemia hemolítica microangiopática*, producida por el traumatismo mecánico que sufren los hematíes al circular por el lecho microvascular alterado. Para su diagnóstico es esencial observar en la extensión de sangre periférica hematíes fragmentados, esquistocitos y células en casco. A menudo se encuentran otros signos de hemólisis: reticulocitosis, descenso de la haptoglobina, hiperbilirrubinemia indirecta y aumento de las cifras de LDH.

El tercer componente de la tríada es la *trombocitopenia* causada por el consumo periférico. En la PTT el recuento de plaquetas se halla muy disminuido, con cifras habitualmente inferiores a $30 \times 10^9/\text{L}$; en cambio, en el SUH la plaquetopenia suele ser más moderada o incluso la cifra de plaquetas puede estar próxima a la normalidad (alrededor de $100 \times 10^9/\text{L}$) o bien hallarse más comprometida. Como resultado de la intensa trombocitopenia de la PTT los pacientes pueden presentar púrpura cutánea, hemorragias retinianas, gingivales, digestivas, metrorragias, epistaxis o hematuria. La evidencia indica que tanto en el SUH como en la PTT los estudios de coagulación suelen ser normales, con la posible excepción de un discreto aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF).

Un comentario especial merecen las formas de SUH/PTT asociadas a diversas complicaciones del embarazo, la ingestión de anovulatorios o el posparto, las cuales podrían estar causadas por la liberación de sustancias procoagulantes en la circulación, como la tromboplastina, que activarían el sistema de coagulación e inducirían la formación de microtrombosis en la pequeña circulación. Estas mujeres desarrollan el cuadro típico de SUH/PTT tras accidentes obstétricos (aborto séptico, retención de fragmentos placentarios, *abruptio placentae*) o bien después de días, semanas o meses de un parto normal o, simplemente, tras tomar anovulatorios durante períodos que pueden oscilar entre 1 o 10 años. El pronóstico de esta forma de SUH/PTT parece ser particularmente malo, y las pacientes que sobreviven no recuperan la función renal y suelen requerir tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante renal. Los factores de mal pronóstico en el SUH son la edad superior a 5 años, la oliguria prolongada, la afectación histológica glomerular y/o arteriolar grave, la hipertensión maligna y la afectación del SNC.

Diagnóstico diferencial. El SUH/PTT debe diferenciarse de otros procesos que cursan con plaquetopenia, como el lupus eritematoso sistémico, la púrpura trombocitopénica idiopática y la coagulación intravascular diseminada. Otros procesos que pueden confundirse con el SUH/PTT son la eclampsia, la glomerulonefritis aguda, la necrosis cortical y diversos tipos de vasculitis. Puede ser muy difícil distinguir el SUH/PTT de la hipertensión maligna con anemia hemolítica microangiopática. Lo mismo cabe decir de la esclerodermia, aunque en ésta los cambios cutáneos suelen orientar el diagnóstico. Cuando la hipertensión maligna o la esclerodermia cursan con anemia microangiopática no suele haber trombocitopenia.

Las formas de SUH/PTT asociadas a enfermedades glomerulares facilitan el diagnóstico, puesto que en la hipertensión

maligna y la esclerodermia las lesiones glomerulares son escasas.

Tratamiento. En los niños la mortalidad actual por SUH/PTT es del 5-15%, mientras que en los adultos puede llegar a ser del 50%.

La heparina y los fibrinolíticos no se han demostrado eficaces y pueden ser peligrosos, por lo que no se usan.

Los antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipyridamol, sulfpirazona) tienen un efecto beneficioso, sobre todo en la PTT del adulto, pero su eficacia en el SUH es muy inferior. En la PTT varias combinaciones de antiagregantes plaquetarios junto con glucocorticoides y esplenectomía en casos resistentes permiten alcanzar supervivencias del 50-60%. Los resultados son igualmente buenos con la perfusión de plasma, cuyo objetivo es proporcionar el factor estimulador de la PGL_2 .

Es posible que la administración de plasma sea beneficiosa sólo en adultos con SUH/PTT y quizás en niños con formas hereditarias, que cursan con bajos niveles de PGL_2 .

La plasmaféresis presenta, en teoría, ventajas sobre la perfusión de plasma en el tratamiento del SUH/PTT, ya que, además de administrar plasma, se eliminan sustancias circulantes que podrían tener un papel patogénico importante. Sin embargo, no hay estudios controlados sobre su eficacia.

La perfusión de PGL_2 ha proporcionado resultados contradictorios.

Los enfermos que desarrollan insuficiencia renal requieren diálisis o trasplante.

Nefropatía ateroembólica

Se trata de una afección renal causada por microembolias constituidas por cristales de colesterol, que se desprenden de la pared de la aorta y se depositan en las arterias parenquimatosas del riñón. Aparece generalmente en personas mayores de 60 años que presentan evidencias de *arteriosclerosis generalizada*. Los émbolos de colesterol pueden desprenderse de la pared aórtica de modo *espontáneo* o, con mayor frecuencia, tras *manipulaciones quirúrgicas* o realización de exploraciones radiológicas como *arteriografías*, *caterismo cardíaco*, *coronariografías*, etc. El diagnóstico sólo puede establecerse mediante la demostración histológica de los *cristales de colesterol* en la luz de las arterias renales de pequeño calibre. Los cristales de colesterol se reconocen por su característica forma alargada y aspecto fusiforme, aunque en las biopsias incluidas en parafina se disuelven y sólo se observa su imagen en negativo. Pueden existir lesiones glomerulares del tipo de la *glomerulitis necrosante*. Las manifestaciones clínicas son las de una insuficiencia renal de evolución rápida, con proteinuria discreta y, en general, sin hematuria. Suele aparecer hipertensión, pero a menudo ésta ya precedía a la insuficiencia renal. En ocasiones hay *hipocomplementemia*, porque el material ateromatoso puede activar al complemento. Las microembolias de colesterol pueden afectar simultáneamente otros órganos provocando trastornos visuales, embolia cerebral, pancreatitis, infarto mesentérico, hemorragia digestiva, gangrena de los pies o *livedo reticularis*. Puede haber eosinofilia. Si el proceso ateroembólico renal ha sido extenso, la recuperación espontánea es rara y los enfermos pueden requerir diálisis. No se dispone de terapéutica alguna que permita disolver los cristales de colesterol.

Nefropatía de la esclerodermia

Las lesiones renales de la esclerodermia constituyen uno de los principales factores determinantes del pronóstico, ya que la insuficiencia renal contribuye o es la responsable de alrededor del 40% de las muertes que ocurren en esta enfermedad. Los riñones presentan un tamaño normal o ligeramente reducido. Las arterias interlobulillares son las más afectadas por las lesiones vasculares. La *íntima* está muy en-

grosada debido al depósito de un *material mucinoso* y a la *proliferación concéntrica* de sus células, lo que provoca una disminución importante del calibre de su luz. Las arteriolas aferentes también pueden resultar afectas por *necrosis fibrinoide* y, en ocasiones, por trombos de fibrina intraluminales. El proceso de necrosis fibrinoide puede extenderse al ovillo glomerular. La forma más espectacular de manifestarse la afección renal consiste en el desarrollo brusco de *hipertensión maligna con insuficiencia renal aguda o de evolución rápida*, que conduce a la uremia terminal en semanas o meses. Esto suele ocurrir varios años después (3-7 años) de la aparición de lesiones cutáneas, pero en casos excepcionales la nefropatía puede preceder a la afección cutánea. Esta forma de hipertensión maligna suele acompañarse de una gran elevación de los valores de la renina plasmática. La hipertensión maligna con insuficiencia renal aguda se produce en el 10-15% de todos los enfermos con esclerodermia y en alrededor del 25% de los que presentan afección renal. En los restantes pacientes con nefropatía clínicamente aparente, ésta puede manifestarse como: *a) hipertensión crónica moderada; b) insuficiencia renal crónica* de gravedad moderada-grave (creatinina sérica de 2-5 mg/dL); *c) proteinuria; o d) cualquier combinación* de las anteriores. Las lesiones vasculares preceden al desarrollo de la nefropatía clínica, ya que se han descrito en pacientes normotensos y sin ningún otro signo de afección renal. No existe un tratamiento específico de la esclerodermia. Si la insuficiencia renal requiere diálisis o trasplante, estos enfermos no deben ser excluidos, ya que pueden tolerar bien ambas modalidades terapéuticas. Con un tratamiento agresivo de la hipertensión arterial pueden observarse mejorías espectaculares del funcionalismo renal. Reviste especial interés el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Nefropatía de la drepanocitosis

Tanto los pacientes homocigotos (hemoglobina SS) como los heterocigotos (hemoglobina SA) pueden presentar alteraciones renales. En general, en los heterocigotos predominan las anomalías funcionales, mientras que los homocigotos presentan a menudo cambios morfológicos y estructurales. Las principales alteraciones anatomopatológicas consisten en pequeños infartos superficiales, zonas de necrosis papilar, dilatación de los capilares glomerulares con hematíes falciformes en su luz, y grados variables de esclerosis glomerular y fibrosis intersticial. En los enfermos que presentan síndrome nefrótico, el cuadro patológico glomerular más frecuente corresponde a una glomerulonefritis membranoproliferativa. Existe un déficit en la capacidad del riñón para concentrar la orina, probablemente como consecuencia de una disminución de la perfusión de la papila renal que se manifiesta por *poliuria, polidipsia y nicturia*. Además, puede comprobarse una *acidosis tubular distal* incompleta, y en ocasiones es posible demostrar un trastorno en el mecanismo de la secreción distal de potasio, que se manifiesta con una tendencia crónica a ligeros grados de *hiperpotasemia*. Una de las manifestaciones renales más frecuentes la constituyen las *hematurias recurrentes*. Por razones desconocidas provienen del lado izquierdo en el 80% de los casos. Es posible que en la patogenia de las hematurias influya la precipitación de drepanocitos en la médula renal, donde coexisten las condiciones de hipertoncicidad, disminución de flujo sanguíneo y acidosis que la facilitan. La *necrosis papilar* es una complicación característica de estos pacientes, aunque con frecuencia no determina sintomatología clínica (excepto por las hematurias que pueden precederla) y se manifiesta sólo radiológicamente. En el curso de la enfermedad, y sólo en pacientes con hemoglobina SS, puede aparecer un *síndrome nefrótico* por glomerulonefritis membranoproliferativa que, de forma característica, cursa con un complemento normal, a diferencia de las formas idiopáticas de este tipo de glomerulopatía. La nefropatía por células falciformes puede conducir a la *insuficiencia renal* terminal. La *furosemida*, al dismi-

nir la tonicidad de la médula renal, puede impedir la aglutinación de los hematíes falciformes y disminuir la frecuencia de las hematurias. El mismo efecto ejerce la *alcalinización de la orina*. El ácido épsilon-aminocaproico se ha usado con éxito en algunos casos de hematuria persistente. Si llegan a la uremia terminal, estos pacientes toleran bastante bien la diálisis.

Necrosis cortical

Consiste en la *destrucción de la corteza renal*. Desde este punto de vista, la necrosis cortical es al riñón lo que el infarto de miocardio al corazón. La necrosis cortical puede ser *total* o *parcial*, afectando en este último caso sólo algunas porciones de la corteza. Es una enfermedad relativamente rara, responsable del 1-2% de todas las insuficiencias renales agudas.

Etiología. La gran mayoría de los casos de necrosis cortical están en relación con el *embarazo* o con *complicaciones* de éste, como el hematoma retroplacentario, la toxemia gravídica, la hemorragia posparto, la sepsis puerperal y el aborto, espontáneo, provocado o séptico. En muchos de estos procesos se produce *coagulación intravascular diseminada* y *vasospasmo*, que son los principales mecanismos patogénicos de esta enfermedad. La necrosis cortical también puede aparecer tras todo tipo de *infecciones bacterianas graves*, *quemaduras*, *hemólisis masivas* (en particular postransfusionales), *politraumatismos*, *episodios de deshidratación infantil* y *rechazo hiperagudo de trasplantes* renales. Existen *tóxicos* capaces de inducir necrosis cortical, entre los cuales destacan el etilenglicol, las pirazolonas, el fósforo y el veneno de serpiente.

Anatomía patológica. Durante la fase aguda, los riñones tienen un tamaño normal. En la corteza se observan zonas griseas necróticas que pueden afectar su totalidad o bien tener un carácter focal (*necrosis cortical parcial*). La zona medular se encuentra respetada y a menudo hay congestión vascular. Microscópicamente se comprueba la *destrucción completa* de las zonas afectadas, con *necrosis* de los glomérulos, del epitelio tubular y de las arterias de pequeño calibre. Con frecuencia pueden hallarse *trombos de fibrina* en los capilares glomerulares y ocluyendo la luz de los vasos. Los trombos fibrinoides son el contrapunto histológico de la *coagulación intravascular diseminada* que acompaña y posiblemente produzca gran parte de los casos de necrosis cortical.

Cuadro clínico. La manifestación inicial de la necrosis cortical es la *oliguria*, que con frecuencia se acompaña de *hematuria* macroscópica y que evoluciona rápidamente hacia la anuria completa y la *uremia*. Si existe diuresis puede haber PDF en la orina. La LDH en plasma y orina aumenta entre el

segundo y el cuarto días de la enfermedad. Al principio no suele haber hipertensión, pero más tarde, durante la fase de regeneración en los enfermos que recuperan cierto grado de funcionalismo renal, hay por lo general un síndrome de *hipertensión* acelerada. La evolución y el pronóstico de estos pacientes dependen de la extensión del proceso. Si la necrosis cortical ha sido parcellar, puede observarse una mejoría paulatina del filtrado glomerular, cuya aparición es en ocasiones tardía y a veces sólo se manifiesta tras varios meses de diálisis intermitente. En cambio, si la necrosis cortical ha sido total y difusa, la pérdida de la función renal suele ser definitiva y los pacientes requieren tratamiento sustitutivo por medio de diálisis o trasplante renal. Tras un episodio de necrosis cortical aparecen con frecuencia *calcificaciones* finas diseminadas por la corteza renal y demostrables radiológicamente a partir de la tercera a la octava semana del inicio de la enfermedad.

Tratamiento. Básicamente no difiere del de la insuficiencia renal aguda debida a otras causas. Hay que prestar especial atención al equilibrio hidroelectrolítico y al tratamiento de los posibles trastornos de la coagulación e infecciones asociadas. Aunque es posible observar mejorías tardías del funcionalismo renal, la mayoría de los supervivientes requieren diálisis de mantenimiento o trasplante renal.

Bibliografía especial

- ASTER RH. Quinine sensitivity: A new cause of the hemolytic uremic syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 243-244.
- BYRNES JJ, MOAKE JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the haemolytic uraemic syndrome: Evolving concepts of pathogenesis and therapy. *Clin Haematol* 1986; 15: 1-30.
- EKNOYAN G, RIGGS SA. Renal involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Nephrol* 1986; 6: 117-131.
- EKNOYAN G, RIGGS SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. En: MASSRY SG, GLASSOCK RJ (eds). *Textbook of nephrology*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1989; 732-738.
- MONTOLIU J. Hipertensión maligna o acelerada. *Cardiovasc Rev Reports* (ed esp) 1983; 4: 41-45.
- MONTOLIU J. Microangiopatía trombótica (Síndrome urémico hemolítico y púrpura trombótica trombocitopénica). *MTA-Medicina Interna* 1989; 7: 517-546.
- MONTOLIU J, TORRAS J, CAMPISTOL JM, PANADES MJ, RAMOS J. Proteinuria intensa e insuficiencia renal en la nefroangiosclerosis "benigna". *Nefrología* 1991; 11: 30-90.
- OLIVER JA, CANNON PJ. The kidney in scleroderma. *Nephron* 1977; 18: 141-150.
- REMUSZI G. HUS and TTP: Variable expression of a single entity. *Kidney Int* 1987; 32: 292-308.
- YING CY, TIFFT CP, GAVRAS H, CHOBANIAN AV. Renal revascularization in the azotemic hypertensive patient resistant to therapy. *N Engl J Med* 1984; 311: 1.070-1.075.

Nefropatía diabética

A. Torras Rabasa y R. Romero González

Introducción

Aunque bajo el término genérico de *nefropatía diabética* se incluyen todas las manifestaciones renales secundarias a la diabetes mellitus, en la práctica dicha denominación se reserva para la afección glomerular (glomerulosclerosis difusa o nodular) y arteriolar (arteriolosclerosis). Otras afecciones renales de la diabetes son la ateromatosis de las arterias renales y sus grandes vasos, la necrosis papilar, la pielonefritis, la uropatía obstructiva neurógena y el síndrome del hipoaldos-

teronismo hiporreninémico. La nefropatía es una de las complicaciones más graves de la diabetes mellitus. En la actualidad, el acceso al tratamiento sustitutivo, hemodiálisis y trasplante renal ha desplazado a la insuficiencia renal al tercer puesto como causa de muerte del paciente diabético, después de la cardiopatía isquémica y del accidente vascular cerebral. La mayor parte de los datos epidemiológicos hacen referencia a la diabetes mellitus insulín dependiente (DMID), mientras que la historia natural de la diabetes mellitus no insulín dependiente (DMNID) está todavía por aclarar. Alrededor del 50% de los pacientes con DMID desarro-

llan nefropatía clínica (proteinuria patológica persistente) y el momento de su aparición varía con la duración de la diabetes. Así, mientras la nefropatía clínica rara vez (4%) se presenta antes de los 10 años de DMID, en la mayoría de los pacientes con nefropatía, ésta aparece al cabo de 15 a 20 años de la diabetes. Por último, una vez transcurridos más de 20 años sin aparición de nefropatía clínica, la probabilidad de que ésta aparezca es cada vez menor. Diversos estudios demuestran que, aparte del tiempo transcurrido con enfermedad diabética, existen otros factores de susceptibilidad individual para desarrollar la enfermedad renal; en este sentido se han implicado factores étnicos y la existencia de hipertensión arterial esencial tanto en los antecedentes familiares como en el propio paciente. La nefropatía evoluciona a insuficiencia renal terminal con requerimiento de tratamiento sustitutivo en el 20-25% de los pacientes con DMID y en menos del 10% con DMNID. Dada la mayor prevalencia de la DMNID, estos últimos pacientes predominan en el conjunto de los diabéticos en tratamiento sustitutivo. En la actualidad, alrededor del 16% de los pacientes en tratamiento sustitutivo renal son diabéticos.

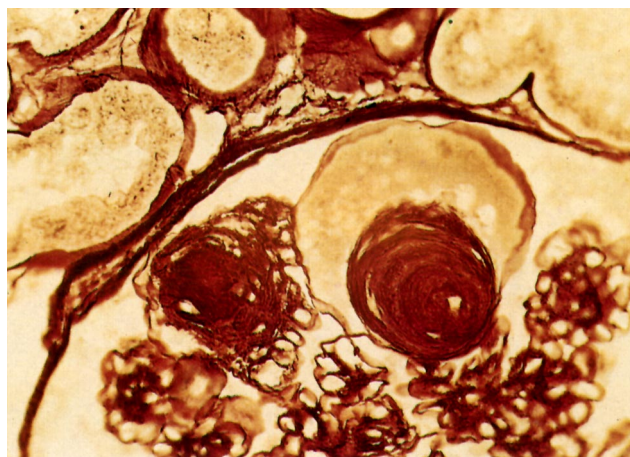


Fig. 6.55. Nefropatía diabética. Glomerulosclerosis nodular. Microscopía óptica. PAS.

Glomerulosclerosis diabética

Anatomía patológica. El término *glomerulosclerosis diabética* se aplica a la coexistencia de lesiones histológicas del tipo de la glomerulosclerosis difusa o nodular y de las denominadas lesiones hialinas; a ellas se asocia de forma casi constante cierto grado de arteriosclerosis. Macroscópicamente el tamaño de los riñones tiende a ser mayor de lo normal, incluso en estadios avanzados de insuficiencia renal; su superficie suele ser lisa o finamente granular, al contrario de los riñones de la arteriosclerosis no diabética que presentan una superficie granular gruesa. Las alteraciones glomerulares características de la diabetes son de dos tipos: a) *glomerulosclerosis difusa*, que consiste en un engrosamiento difuso y homogéneo de la membrana basal de los capilares glomerulares, sin depósitos electrondensos; esta alteración siempre se halla presente y puede ser la única lesión detectable en las fases precoces o preclínicas de la glomerulopatía diabética y b) *glomerulosclerosis nodular* (KIMMELSTIEL-WILSON), que aunque representa una lesión más específica, es menos frecuente que la forma difusa; esta lesión glomerular consiste en nódulos eosinófilos PAS-positivos, sin proliferación celular y rodeados en su periferia por capilares glomerulares de aspecto normal o, a veces, con dilataciones aneurismáticas (fig. 6.55). Otro grupo de lesiones asociadas con mucha frecuencia a la nefropatía diabética lo constituyen las "lesiones hialinas", que consisten en el depósito focal de sustancia eosinófila, homogénea en la pared de algunos capilares glomerulares (*fibrin caps*) o en el seno de la cápsula de Bowman (gotas capsulares). Por último, entre las lesiones vasculares destaca la arteriosclerosis hialina, que no se distingue de la de los pacientes no diabéticos, excepto por su mayor intensidad y porque no siempre se relaciona con la coexistencia de hipertensión arterial o de edad avanzada; es muy característico que incluso se afecten las arteriolas glomerulares eferentes.

Cuadro clínico. En la actualidad se sabe con certeza que antes de la demostración clínica de la glomerulopatía diabética por los medios convencionales (proteinuria, filtrado glomerular) existe una fase previa o preclínica de glomerulopatía que cursa de manera silente, no detectable por los métodos de exploración sistemáticos (fig. 6.56). El porcentaje de diabéticos que cursan con esta glomerulopatía silente y la proporción de ellos que pasarán luego a la fase clínica aún no se ha determinado.

Fase preclínica. Con excepción de la glucosuria y la poliuria propias del paciente diabético, en las fases precoces no suele detectarse alteración renal alguna en los exámenes sistemáticos de laboratorio. Sin embargo, determinaciones más

cuidadas permiten demostrar aumentos del 20-50% en el filtrado glomerular respecto a los controles normales. Paralelamente, es característico un aumento del flujo sanguíneo renal. Mientras que un buen control glucémico en esta fase normaliza por completo el flujo sanguíneo renal, sólo corrige de forma parcial la hiperfiltración glomerular. En esta fase, a pesar de no detectarse proteinuria por las técnicas estándar, la aplicación de técnicas más sensibles, como el radioinmunoanálisis, permite detectar una excreción urinaria de albúmina en cantidades superiores a la normalidad (más de 20 µg/min) y por debajo del umbral de detección de las demás técnicas convencionales (> 200 µg/min). De forma característica, esta ligera proteinuria de bajo peso molecular, o *microalbuminuria*, aumenta con la descompensación diabéti-

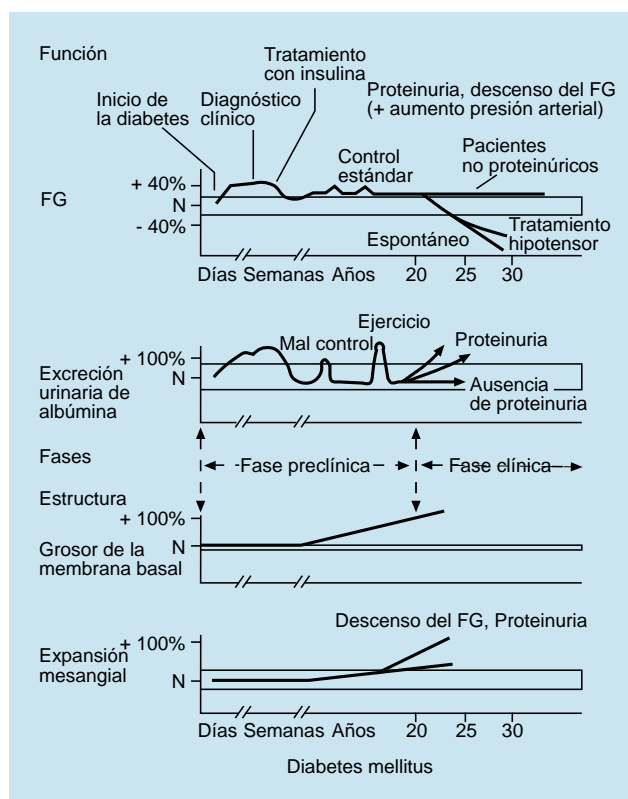


Fig. 6.56. Manifestaciones renales, funcionales y morfológicas en la evolución de la diabetes mellitus insulino dependiente. FG: filtrado glomerular.

ca o tras el ejercicio físico y, por el contrario, tiende a normalizarse con un buen control glucémico. La microalbuminuria suele presentarse en el 5-35% de los pacientes con DMID tras 10-15 años del inicio de la diabetes. En esta fase de nefropatía preclínica, la incidencia de hipertensión arterial no sería superior a la de la población normal. Coincidiendo con las características funcionales descritas, en esta fase se detecta un aumento del tamaño renal radiológico que persistirá, en términos relativos respecto a otras nefropatías (excepto la amiloidosis), hasta las etapas de insuficiencia renal avanzada de la fase clínica. El sustrato morfológico de esta fase muestra sólo un aumento del volumen glomerular y del grosor de la membrana basal del capilar glomerular.

Fase clínica. La detección de una proteinuria "convencional" permanente, superior a 0,5 g/día, junto a una normalización o un descenso del filtrado glomerular, marca el inicio de la fase clínica. La proteinuria pierde el carácter de albuminuria selectiva y se halla compuesta además por proteínas de mayor peso molecular. Estos hechos suelen ocurrir en el 40% de los diabéticos insulín dependientes y en el 20% de los no insulín dependientes tras un período de 15-20 años. La magnitud de la proteinuria corre paralela a la disminución progresiva del filtrado glomerular. La insuficiencia renal terminal, con requerimiento de tratamiento sustitutivo, se instala tras un intervalo de tiempo variable entre 1 y 24 años, con una media de 7-10 años después de descubrirse la proteinuria clínica permanente. Esta proteinuria puede adquirir rango nefrótico (más de 3,5 g/24 h) y, al contrario de otras nefropatías, permanecer con estos valores hasta fases avanzadas de insuficiencia renal. No es infrecuente la presencia de edemas importantes, incluso con hipoproteinemias moderadas. En esta fase, el desarrollo de hipertensión arterial es más frecuente y alcanza hasta las tres cuartas partes de los pacientes; rara vez adquiere las características de hipertensión maligna, aunque es un claro factor de aceleración hacia la insuficiencia renal terminal. El sustrato morfológico renal de esta fase clínica corresponde a las formas histológicas de glomerulosclerosis diabética citadas. La retinopatía diabética es un hallazgo prácticamente constante de los diabéticos con nefropatía clínica. Por el contrario, la presencia de retinopatía diabética no implica necesariamente la coexistencia de una nefropatía clínica. Dado el claro contexto clínico de la glomerulopatía diabética, rara vez se halla indicada la biopsia renal diagnóstica; sólo la instauración rápida de un síndrome nefrótico sin evidencia de nefropatía previa o de un síndrome nefrítico agudo la justificarían, para descartar la existencia de una glomerulonefritis membranosa o de una glomerulonefritis aguda.

En los estadios avanzados, las manifestaciones clínicas urémicas revisten especial gravedad en relación con el grado de insuficiencia renal, y el paciente entra rápidamente en un cuadro de deterioro general importante. La coexistencia de polineuropatía urémica y diabética contribuyen, junto a la acelerada arteriopatía, a la alta morbilidad de esta fase. La especial sensibilidad a diversos nefrotóxicos y la tendencia a la acidosis metabólica hiperpotasémica se tratan más adelante.

Patogenia. En los últimos años han sido numerosas las aportaciones en relación con la patogenia de la glomerulosclerosis diabética, en un intento de prevenir esta glomerulopatía o lograr su reversión. Se ha observado una buena correlación entre la "hiperfiltración" glomerular de las fases precoces y la superficie de filtración glomerular. Se ha demostrado, a su vez, que esta hiperfiltración es consecuencia de unos flujos y presiones glomerulares aumentados; por último, la causa inicial de estos hechos residiría en alteraciones vasomotoras consistentes en una vasodilatación de las arteriolas glomerulares aferentes y, en menor grado, de las eferentes. Las consecuencias de estas alteraciones hemodinámicas serían, por un lado, la microalbuminuria y, por otro, la expansión de la matriz mesangial. Se ha comprobado que esta expansión del mesangio es una expresión inespecífica del síndrome de hi-

perfiltración glomerular, cualquiera que sea su etiología, y se cree que constituiría la causa final de la progresión de esta glomerulopatía. Aunque sin resultados concluyentes, se ha intentado implicar tanto a la hiperglucemia como a los aumentos de glucagón y de la hormona del crecimiento en el síndrome hemodinámico de la hiperfiltración. Desde el punto de vista experimental, una estricta normoglucemia en las fases precoces hace desaparecer la microalbuminuria y reduce la expansión mesangial. El engrosamiento de la membrana basal glomerular se atribuye a un proceso de alteración estructural en relación con la glucosilación de la membrana basal y con cambios en su composición de aminoácidos y a la presencia de poros gigantes. Finalmente se han podido determinar alteraciones en el contratransporte celular de Na^+/Li^+ , semejantes a las de la hipertensión esencial, que actuarían como marcadores genéticos en la susceptibilidad para desarrollar nefropatía en los pacientes diabéticos. Estos hechos justificarían cierta agregación familiar de la nefropatía diabética y el riesgo concomitante con la hipertensión esencial. En cualquier caso, si bien todos los indicios sugieren que un buen control metabólico de la diabetes puede impedir la aparición de la nefropatía clínica, una vez instaurada ésta, existe acuerdo en que ningún tratamiento impide su progresión.

Prevención y tratamiento. Durante la fase preclínica, una estricta euglucemia reduce el porcentaje de diabéticos que desarrollan nefropatía. Por consiguiente, la prevención de la nefropatía diabética consiste principalmente en la optimización del control glucémico mediante la dieta y el empleo precoz e intensivo de insulina o de hipoglucemiantes orales. Es necesario insistir en la automonitorización de los niveles de glucosa, intentando mantener una cifra de glucemia en ayunas inferior a 7,8 mmol/L y una hemoglobina glucosilada menor del 8%. Además, se aconseja el incremento del ejercicio físico, la supresión del tabaco y el control de otros factores de riesgo.

Durante el período inicial de la nefropatía diabética, el tratamiento requiere una actitud más enérgica. El control del metabolismo glucémico es fundamental y su optimización mediante inyecciones múltiples o con bomba de insulina estabiliza la microalbuminuria y preserva la función renal. Las medidas higiénico-dietéticas son también fundamentales y, en este sentido, la disminución del exceso de peso permite un mejor control metabólico de la diabetes y de la presión arterial. Otro aspecto importante es la disminución de la ingesta proteica, dado que esta medida reduce la hiperfiltración glomerular y retrasa la evolución de la nefropatía diabética. También es fundamental mantener la presión arterial dentro de los límites de la normalidad. Experimentalmente se ha demostrado que los fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) reducen la presión intraglomerular, la albuminuria y el desarrollo de glomerulosclerosis en mayor grado que los restantes hipotensores, efecto que se inicia con anterioridad a la reducción de la presión arterial.

Una vez establecida la nefropatía diabética, el control metabólico estricto ya no parece ser eficaz para evitar su progresión. Sin embargo, la restricción proteica en la dieta parece retrasar en alguna medida el deterioro de la función renal. Es aconsejable mantener una ingesta proteica entre 0,8 y 0,6 g/kg/día. Además, el tratamiento de complicaciones como la hipertensión arterial, las infecciones urinarias, la anemia y la insuficiencia cardíaca puede disminuir, aunque de manera temporal, el ritmo de progresión de la nefropatía. Con un tratamiento hipotensor precoz y correcto cabe esperar una reducción de la mortalidad renal del 50% a los 8 años. La elección de los hipotensores depende en cada caso de la edad, el sexo y las complicaciones y enfermedades asociadas. Se procura utilizar fármacos que causen escasos o nulos efectos secundarios (especialmente metabólicos) y, en particular, se recomiendan los antagonistas del calcio, los IECA y los bloqueadores alfa. Aunque los IECA

presentan algunas ventajas teóricas y clínicas adicionales sobre otros hipotensores, también se han observado efectos beneficiosos sobre la función renal con los bloqueadores beta, los bloqueadores alfa y algunos antagonistas del calcio. Los diuréticos clásicos, a dosis plenas, tienen algunos efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa y sobre la función renal. Los bloqueadores beta pueden alterar ciertas reacciones de alarma ante la hipoglucemia. En algunos pacientes, a medida que la insuficiencia renal progresa, disminuyen las necesidades de insulina, lo que se atribuye tanto a una prolongación de su vida media como a una interferencia de la uremia en el metabolismo de los hidratos de carbono. Cuando existe insuficiencia renal deben evitarse las biguanidas, dada su acumulación y su tendencia a provocar acidosis láctica.

En presencia de insuficiencia renal avanzada, el tratamiento sustitutivo se debe iniciar precozmente, una vez que el filtrado glomerular disminuye por debajo de 12 mL/min. Cualquiera modalidad de diálisis o de trasplante es igualmente útil y proporciona resultados bastante parecidos. La supervivencia no depende tanto de la técnica como de la edad del paciente y de las enfermedades o complicaciones asociadas. En general, se acepta que el trasplante renal ofrece una mejor calidad de vida y permite alcanzar una supervivencia más prolongada. La diálisis peritoneal continua ambulatoria permite administrar la insulina por vía peritoneal y obtener un mejor control metabólico. El trasplante simultáneo de riñón y páncreas es una opción en pleno desarrollo. Con este procedimiento, los resultados del trasplante renal son similares y la supervivencia del injerto de páncreas al año oscila entre el 55 y el 85%.

Pielonefritis. Necrosis papilar. Vejiga neurógena

Pese a las reservas de algunos autores, la incidencia de *pielonefritis* aguda y la frecuencia de una bacteriuria significativa son 2 veces superiores en la población diabética que en la no diabética; estos hechos se han comprobado especialmente en mujeres diabéticas, sobre todo durante el embarazo. La mayor incidencia de pielonefritis e infecciones urinarias en los pacientes diabéticos se debería a una menor resistencia a las infecciones en general, a la glucosuria, que sería un buen caldo de cultivo para los gérmenes, a una disminución del flujo sanguíneo del intersticio renal por la arteriosclerosis y a la obstrucción vesical como consecuencia de la vejiga neurógena. El tratamiento combina los procedimientos habituales de la antibioticoterapia según los urocultivos, con la exploración y el tratamiento urológico. El absceso perinefrítico y las infecciones por gérmenes anaerobios productores de gas son situaciones propias del paciente diabético que pueden llevar a la nefrectomía.

La *necrosis papilar* renal, unilateral o bilateral, se ha diagnosticado con criterios pielográficos hasta en el 40% de los diabéticos de larga evolución, la mayoría de los cuales cursan de forma subclínica. Este diagnóstico es especialmente probable en el paciente diabético que presenta un cólico nefrítico con hematuria e infección urinaria. En esta situación debe evitarse la administración de antiinflamatorios no esteroideos que puedan potenciar el compromiso de la circulación sanguínea de la médula renal.

La *vejiga neurógena* diagnosticada con estrictos criterios urodinámicos llega a presentarse en el 40% de los diabéticos de larga evolución; la obstrucción urinaria "funcional" con megavejiga e importante residuo posmiccional se asocia a una alta morbilidad por infecciones urinarias. Su tratamiento requiere el adiestramiento en micciones frecuentes controladas voluntariamente y por masaje suprapúbico; junto a ello pueden indicarse sondajes urinarios temporales y la administración de parasimpaticomiméticos, relajantes musculares centrales o bloqueadores alfa adrenérgicos.

Insuficiencia renal aguda por administración de contrastes

La urografía intravenosa en pacientes diabéticos sin insuficiencia renal no representa un riesgo mucho mayor de fracaso renal agudo que en los pacientes no diabéticos. Sin embargo, aumenta en forma considerable a medida que progresa la insuficiencia renal, llegando a señalar algunas estadísticas hasta un 76% de fracasos renales agudos tras pielografía en diabéticos con creatininas plasmáticas superiores a 2 mg/dL; estos porcentajes son aún superiores tras angiografías.

La causa del fracaso renal agudo se atribuyó durante mucho tiempo a diversos factores de riesgo, como la deshidratación, la hipotensión, el efecto uricosúrico de estos contrastes, la precipitación de cilindros intratubulares y la nefrotoxicidad directa. Sin embargo, en la actualidad existe acuerdo en que quizás el factor fundamental sea la elevada osmolaridad de los radiocontrastes. Debe considerarse, por tanto, el alto riesgo de las exploraciones con contraste en estos pacientes y reservarlas para situaciones imprescindibles, agotando, si cabe, otros métodos alternativos de exploración, como los radioisótopos y la ecografía.

Hiporreninismo con hipoadosteronismo

Este síndrome se presenta clínicamente como una hiperpotasemia espontánea, asociada en general a una acidosis metabólica hiperclorémica desproporcionada en relación con el grado, por lo común moderado, de insuficiencia renal. Cursa con valores bajos tanto de aldosterona como de renina plasmática; alrededor de la mitad de estos pacientes son diabéticos. Esta situación se ha descrito también como acidosis tubular renal tipo IV; cursa con una amoniogénesis disminuida y una capacidad para acidificar la orina normal (pH orina < 5,5).

La *patogenia* de este síndrome todavía no se ha aclarado, pero se cree que es de origen multifactorial; en el origen del hiporreninismo podrían intervenir tanto un defecto primario suprarrenal en la producción de aldosterona, como una lesión del aparato yuxtaglomerular. En cualquier caso, parece añadirse cierta insensibilidad del túbulo renal a los mineralcorticoides, como lo demuestra el hecho de que se requieren dosis elevadas de éstos para controlar las alteraciones metabólicas.

El *tratamiento*, cuando es necesario, consiste en evitar las reducciones de volumen y en el aporte de mineralcorticoides, como el acetato de fludrocortisona, a veces en dosis elevadas; también pueden añadirse furosemida y bicarbonato sódico. Deben evitarse diuréticos retenedores de potasio así como inhibidores de la secreción de prostaglandinas (indometacina), que disminuirían la secreción de renina.

Bibliografía especial

- MOGENSEN CE, CRISTENSEN CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
- PARVING HH, VIBERTI GC, KEEN H, CHRISTIANSEN JS, LANSSEN NA. Haemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy. *Metabolism* 1983; 32: 943-949.
- REICHARD P, NILSON B, ROSENQVIST U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304-309.
- REIMAO PINTO J, VIVERTI GC. The patient with diabetes mellitus. En: CAMERON S, DAVISON AM, GRÜNFELD JP, KERR D, RITZ E (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, vol 1, 1.ª ed. Nueva York, Oxford University Press, 1992; 505-542.

ROMERO R, SALINAS I, LUCAS A, ABAD E, REVERTER JL, JHONSTON S, SANMARTÍ A. Renal function changes in microalbuminuric normotensive type II diabetic patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Diabetes Care* 1993; 16: 597-600.

SELBY JV, FITZ SIMMONS SC, NEWMAN JM, KATZ PP, SEPE S, SHOWSTACK J. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy:

implications for prevention and control. *JAMA* 1990; 263: 1.954-1.960.

ZELLER K, WHITAKER E, SULLIVAN L, RASKIN P, JACOBSON HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324: 78-84.

Nefropatía y embarazo

J.L. Rodicio Díaz

El embarazo se acompaña de cambios hemodinámicos intrarrenales cuyo conocimiento es obligado para una correcta interpretación de los resultados de las pruebas analíticas. La existencia de una nefropatía previa al embarazo puede condicionar complicaciones graves en la mujer gestante y una mayor incidencia de pérdidas fetales. Además, durante la gestación pueden aparecer diversos tipos de lesión renal en mujeres sin nefropatía previa, incluido el fracaso renal agudo y la necrosis cortical renal. Finalmente, el hallazgo de hipertensión arterial durante el embarazo puede tener causas muy diversas.

Cambios hemodinámicos renales durante el embarazo

A los pocos días del comienzo de la gestación se produce un aumento del 50-70% en el flujo plasmático renal (FPR) y del 40-50% en el filtrado glomerular (FG) que se mantienen elevados durante todo el embarazo, con una ligera reducción a su término. Las razones de este incremento se han atribuido a varios factores, como el aumento de la producción de hormonas (progesterona, prolactina, aldosterona y otras), del volumen de expulsión cardíaco y del volumen extracelular. En un embarazo normal, la mujer retiene alrededor de 900 mEq de sodio, que se distribuyen en el feto, en el espacio extracelular, entre otros.

Los cambios hemodinámicos renales del embarazo revisten especial interés clínico, ya que producen variaciones en las cifras plasmáticas y urinarias de diversos parámetros. Las cifras de ácido úrico plasmático se reducen, especialmente durante el primer trimestre del embarazo, a 2,44 mg/dL (148,7-237,9 $\mu\text{mol/L}$), debido a un aumento del aclaramiento de ácido úrico, que puede llegar a duplicarse, y a una reducción de su reabsorción tubular. El hallazgo de cifras de ácido úrico superiores a 5,5 mg/dL (327 $\mu\text{mol/L}$) en una embarazada puede ser indicativo de una preeclampsia. Aproximadamente el 75% de las mujeres embarazadas con cifras de glucosa plasmática normales presentan glucosuria superior a 100 mg/día, debido a un aumento de la carga filtrada y a una reducción de la reabsorción tubular. El bicarbonato plasmático se reduce en 3-4 mEq/L y el pH se eleva a 7,43-7,45, como consecuencia de la ligera alcalosis respiratoria que se produce durante el embarazo, mientras que la secreción renal de hidrogeniones es normal. La excreción renal de diversos aminoácidos (histidina, glicina, tironina, entre otros) está aumentada y puede alcanzar cifras de 2-3 g/día, probablemente por un defecto de reabsorción. Se ha descrito que una reducción brusca de la excreción de histidina puede ser un índice precoz de la aparición de preeclampsia. El riñón retiene alrededor de 350 mEq de potasio a lo largo del embarazo, que en su mayoría se atribuye a la elevación de la progesterona y se deposita en el feto, sin aumentar su concentración plasmática. Durante el embarazo aumenta la proteinuria, alcanzando valores entre 400 y 500 mg/24 h, que pueden con-

siderarse normales si no se acompañan de alteraciones en el sedimento.

Nefropatías previas al embarazo

Cuando la función renal es normal, el embarazo ejerce pocos efectos deletéreos en el riñón, aunque la paciente padezca una nefropatía. En un estudio publicado en 1989, en el que se valoraron los embarazos de 238 mujeres con glomerulonefritis que dieron a luz 398 fetos, sólo el 15% presentó cierto grado de deterioro de la función renal durante el embarazo, que persistió disminuida a su término en el 5% de los casos. En relación con los fetos, la mortalidad fue del 26%, correspondiendo el 12% a abortos. Aunque se ha sugerido que algunos tipos de glomerulonefritis podrían tener mayor incidencia de pérdidas fetales, la influencia del tipo histológico es poco relevante cuando se compara con la presencia de insuficiencia renal y/o hipertensión.

Las complicaciones más graves de las enfermas con glomerulonefritis en las que se produce un embarazo son la hipertensión arterial (HTA) y el aumento de la proteinuria. La HTA tiene una incidencia variable entre el 20 y el 52% según las cifras que se consideran normales. La gravedad del aumento de la proteinuria depende de su intensidad y de su asociación con HTA. En las pacientes con glomerulonefritis primarias que al comienzo del embarazo son normotensas, no presentan síndrome nefrótico y tienen una función renal normal, la probabilidad de que la gestación concluya favorablemente y no empeore la evolución de su nefropatía de base es muy alta.

En los casos de insuficiencia renal importante, especialmente con creatinina plasmática por encima de 4 mg/dL (354 $\mu\text{mol/L}$), la posibilidad de embarazo disminuye de forma evidente y, si se produce, con frecuencia termina en aborto. Sin embargo, se han descrito casos de embarazos en enfermas en edad fértil mientras recibían terapéutica sustitutiva, sobre todo con hemodiálisis, aunque también con diálisis peritoneal, y en pacientes con trasplante renal funcional. A pesar del posible efecto teratogénico de los fármacos inmunodepresores sobre el feto, se ha comprobado su buena tolerancia sin la aparición de malformaciones.

Enfermedad renal durante el embarazo

Durante la gestación, es posible el desarrollo de diversos tipos de lesión renal en mujeres sin afectación renal previa al embarazo. Uno de ellos es el fracaso renal agudo, que presenta una frecuencia bimodal, con un pico máximo en las primeras semanas, debido a los abortos provocados, a menudo asociados a sepsis, y otro menor en las últimas semanas, como consecuencia de hemorragias importantes que favorecen la hipovolemia y, en ocasiones, por la existencia de preeclampsia. Su frecuencia ha disminuido en los últimos años, y en la actualidad se cifra en alrededor de 0,1 por cada 1.000

embarazos, debido a la menor incidencia de abortos sépticos y al mejor control de las gestantes. La mayoría de estas enfermas recuperan la función renal después del período de oligoanuria.

Una forma grave de fracaso renal agudo es la necrosis cortical, que representa el 15-20% de los fracasos renales en embarazadas. La causa más frecuente de necrosis cortical es la *abruptio placentae*, cuyo mecanismo responsable es no sólo la hipovolemia sino también la existencia de coagulación intravascular diseminada. La mayoría de estas pacientes no recuperan la función renal y entran en un programa de diálisis crónica.

Hay dos formas de afectación renal muy poco frecuentes y de extrema gravedad que ocurren en las primeras semanas del posparto: el fracaso renal idiopático posparto y la degeneración grasa aguda del hígado. El fracaso renal, que suele ocurrir entre 24 h y 8-10 semanas después de un embarazo y un parto normales, se presenta bruscamente con oliguria, hipertensión, insuficiencia cardíaca y letargia. La etiología no está aclarada y se atribuye a restos placentarios retenidos en el útero, a infección vírica o a la ingesta de fármacos como oxitocina, ergotamina o contraceptivos orales. La fisiopatología de la lesión renal es muy similar a la de la púrpura trombótica trombocitopénica o al síndrome urémico-hemolítico. El pronóstico es malo ya que algunas enfermas fallecen, mientras que otras pueden recuperar parcialmente la función o entrar en un programa de diálisis crónica. La degeneración grasa del hígado es un proceso grave y poco frecuente que aparece en la gestación avanzada o en el puerperio, preferentemente en primigrávidas y que se acompaña de fracaso renal agudo hasta en el 60% de los casos. Se ha relacionado con la ingesta de tetraciclinas, aunque se ha sugerido que podría ser una forma adulta del síndrome de Reye. Suele coexistir con preeclampsia y clínicamente se caracteriza por náuseas y vómitos con posterior aparición de ictericia, dolor abdominal, fiebre y disfunción hepática grave con elevación moderada de transaminasas y fosfatasa alcalina normal. La lesión renal puede deberse a isquemia por hipovolemia o a la existencia de coagulación intravascular diseminada con depósito de fibrina en los glomérulos. El mal pronóstico de esta enfermedad (70% de mortalidad) ha mejorado notablemente y datos recientes indican que más del 90% de las gestantes y el 75% de los fetos sobreviven.

Otra posible causa de fracaso renal agudo es la pielonefritis aguda, dado que las embarazadas tienen un alto porcentaje de infecciones urinarias graves, acompañadas o no de obstrucción de las vías urinarias por cálculos o por compresión extrínseca.

El tratamiento del fracaso renal agudo durante el embarazo es similar al indicado en otras circunstancias. La insuficiencia renal se puede tratar con hemodiálisis e incluso con diálisis peritoneal. El tratamiento con diálisis debe ser lo más temprano posible, y el feto deberá ser extraído del útero materno en cuanto sea posible.

Hipertensión y embarazo

Durante la gestación normal, la presión arterial se reduce; hay un descenso de la presión arterial diastólica de 7-10 mmHg en el primer trimestre, con pocos cambios de la presión arterial sistólica. El diagnóstico de HTA durante el embarazo se establece por el hallazgo, en dos ocasiones, de cifras de presión arterial iguales o superiores a 140/90 mmHg o también cuando se comprueba un incremento mayor de 30 mmHg de la presión arterial sistólica y/o mayor de 15 mmHg de la presión arterial diastólica con respecto a los valores previos al embarazo. Sin embargo, valores de presión arterial diastólica de 75 mmHg en el segundo trimestre y de 85 mmHg en el tercero son probablemente el límite superior de un embarazo normal. La clasificación más aceptada y empleada de la HTA durante el embarazo es la propuesta en 1972 por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y que la clasifica en: a) preeclampsia-eclampsia;

b) HTA crónica de cualquier etiología; c) HTA crónica con preeclampsia sobreañadida, y d) HTA transitoria o tardía. Algunos autores han propuesto un quinto grupo que incluiría los cuadros de hipertensión inclasificables.

Preeclampsia-eclampsia

La preeclampsia representa más del 50% de los casos de HTA durante el embarazo y complica el 5-10% de todas las gestaciones, afectando sobre todo a primigrávidas. Clínicamente se caracteriza por HTA, proteinuria y edema, a veces asociados a alteraciones de la coagulación y de la función hepática. Aparece casi siempre en fases avanzadas de la gestación, a partir de la 20.^a semana, aunque en ocasiones puede comenzar antes en casos de enfermedad trofoblástica. En los últimos años se ha aceptado que la presencia de edema o el aumento de peso no son imprescindibles para su diagnóstico. La preeclampsia puede progresar de un modo fulminante e impredecible a eclampsia, con aparición de convulsiones generalizadas y una elevada morbilidad tanto materna como fetal. Su aparición puede acompañarse de signos premonitorios, que incluyen cefaleas, dolor epigástrico, hiperreflexia y hemoconcentración, aunque a veces las convulsiones aparecen bruscamente sin signos previos en pacientes con preeclampsia leve.

El mecanismo de producción de la preeclampsia es bastante complejo, habiéndose atribuido a isquemia uteroplacentaria, a la presencia de coagulación intravascular diseminada y a la posible puesta en marcha de mecanismos inmunológicos. Una vez establecida, se caracteriza por HTA con un gasto cardíaco reducido y un incremento acusado de las resistencias vasculares periféricas. Esta hiperreactividad vascular puede detectarse precozmente a partir de la 18.^a semana, antes de la aparición de hipertensión y de proteinuria, al perderse la resistencia a la acción vasoconstrictora de la angiotensina II, que es característica de la gestación normal. Los datos existentes en la actualidad sugieren que la preeclampsia es una enfermedad trofoblástica y que la HTA es el resultado de otros procesos previos. El problema inicial podría radicar en una pobre placentación, que conduciría a una deficiente arterialización de la circulación maternoplacentaria y, posteriormente, a isquemia placentaria. La preeclampsia sería una consecuencia de la isquemia placentaria al producirse la liberación por parte del tejido placentario isquémico de sustancias citotóxicas causantes de lesión endotelial difusa. Se ha postulado que la vasoconstricción, el incremento en la respuesta vasoconstrictora a los péptidos presores y el aumento de la activación plaquetaria se deberían a un déficit absoluto o relativo en la producción endotelial de prostaglandinas vasodilatadoras. De acuerdo con esta hipótesis, se ha descrito una disminución en la excreción urinaria de ceto-PGF₁ y también en los niveles de PGI₂ en vena umbilical, así como una menor producción de PGI₂ por la placenta en las pacientes con preeclampsia, mientras que la producción y los niveles de tromboxano A₂ están aumentados. Aunque todavía no hay resultados concluyentes, al parecer los niveles de endotelina 1 están más elevados en las mujeres con preeclampsia, y la activación plaquetaria precede y probablemente contribuye a su desarrollo. La coagulación intravascular diseminada se halla presente con una intensidad variable en la preeclampsia, siendo los parámetros más alterados el consumo del factor VIII, la reducción de la antitrombina III y la alteración de las plaquetas. En los casos más graves se producen lesiones, en riñón, hígado, cerebro y placenta, con depósitos de fibrina.

La lesión orgánica más característica de la preeclampsia se localiza en el riñón, siendo los hallazgos de la biopsia los que permiten el diagnóstico definitivo. Con el microscopio de luz, el dato más llamativo es la tumefacción de las células endoteliales de los capilares glomerulares (endoteliosis). La luz de los capilares glomerulares suele estar disminuida por la hinchazón de las células endoteliales y mesangiales. Con microscopía electrónica pueden observarse depósitos sub-

endoteliales finamente granulares o fibrilares. Por inmunofluorescencia se aprecian, en porcentaje variable según las series, depósitos de fibrina e IgM en las paredes de los capilares glomerulares y, a veces, en el mesangio. El hallazgo de IgG, IgA y C3 es menos constante.

Se han realizado distintos intentos terapéuticos dirigidos a prevenir la aparición de preeclampsia, incluyendo restricción de sal en la ingesta, tratamiento diurético profiláctico, suplementos de calcio y dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS). En la actualidad no hay datos indicativos de que la restricción de sal en la ingesta o el tratamiento profiláctico con diuréticos modifiquen la incidencia y gravedad de la preeclampsia. Algunos estudios sugieren que la administración de suplementos de calcio (2 g/día de Ca^{++} elemento) a partir de la 20.ª semana puede reducir la incidencia de HTA en la gestación, aunque se requieren más estudios antes de disponer de datos definitivos. La administración de dosis bajas de AAS (60-150 mg/día) se ha mostrado capaz, en distintos estudios y metaanálisis, de reducir la incidencia de preeclampsia y el bajo peso del recién nacido, sin detectarse efectos secundarios ni un aumento del riesgo materno o neonatal. Aunque el número de casos es todavía limitado, algunos autores ya recomiendan su utilización, aunque sólo en poblaciones de alto riesgo.

Ante la mínima sospecha de preeclampsia se debe hospitalizar a la paciente, indicar reposo absoluto e inducir el parto en cuanto sea posible. El tratamiento de la HTA consiste en la administración de hidralazina por vía intravenosa o intramuscular, en dosis de 5-10 mg cada 20-40 min, o en perfusión continua (0,5-10 mg/h). También puede utilizarse alfametildopa, en dosis de 500-3.000 mg/día, aunque normalmente se emplea en la HTA crónica durante el embarazo. El nifedipino, un antagonista del calcio, podría en teoría utilizarse también en la preeclampsia. Están totalmente contraindicados para su uso en estas circunstancias los diuréticos porque disminuirían el volumen plasmático ya reducido en estas pacientes, el nitroprusiato sódico por la posibilidad de intoxicación fetal y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Cuando la enferma desarrolla una eclampsia verdadera con convulsiones, el fármaco de elección es el sulfato magnésico intravenoso. Se han utilizado otros anticonvulsivos, como el diazepam y el fenobarbital, pero existe poca experiencia con ellos.

Hipertensión arterial crónica de cualquier etiología

Comprende los casos de HTA previa al embarazo, a menudo ignorada por la paciente. El dato más característico es un aumento de la presión arterial en el primer trimestre del embarazo. La sospecha de HTA previa se debe confirmar con estudios que demuestren signos de lesión orgánica crónica. El conocimiento de las cifras tensionales antes del embarazo es también de gran utilidad.

La alfametildopa es el fármaco de elección en el tratamiento de la HTA crónica durante la gestación. Su seguridad y eficacia están ampliamente comprobadas, habiéndose demostrado la ausencia de efectos secundarios tras un seguimiento de 7,5 años en hijos de madres tratadas con dicho fármaco durante la gestación. La hidralazina también puede utilizarse por vía oral, reservando la forma intravenosa para los casos de mayor gravedad. Los bloqueadores beta en general son bastante seguros, especialmente el atenolol y el metoprolol. Su uso mantenido a largo plazo en la gestación se ha asociado a un retraso del crecimiento fetal y a placenta más pequeñas, por lo que no se recomienda iniciar su empleo mantenido desde el primero o segundo trimestres.

Los antagonistas del calcio son prometedores, aunque todavía hay pocos estudios. Se han empleado en las fases tardías del embarazo sin consecuencias adversas. La única indicación clara del empleo de bloqueadores alfa la constituyen los casos de feocromocitoma que, naturalmente, deben ser investigados y extirpados cuanto antes.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina están contraindicados durante la gestación, ya que en animales de experimentación se han descrito malformaciones fetales. Los diuréticos deben utilizarse con precaución y únicamente cuando su indicación sea imprescindible; están contraindicados en situaciones asociadas a una perfusión uteroplacentaria disminuida: preeclampsia, retraso del crecimiento fetal. La restricción de sodio no es aconsejable, aunque puede mantenerse si la paciente con HTA crónica ya aplicaba dicha restricción previamente al embarazo.

Hipertensión arterial crónica con preeclampsia-eclampsia sobreañadida

Es la más grave de las complicaciones del embarazo, puesto que, sobre una HTA previa, se insta una preeclampsia. El dato más característico es el empeoramiento brusco, al comienzo del tercer trimestre, tanto de la HTA como de la proteinuria, que puede incluso duplicar las cantidades eliminadas hasta entonces. El tratamiento es similar al anterior.

Hipertensión arterial transitoria o tardía

Se define como una elevación anormal de las cifras de presión arterial al final del embarazo o en el puerperio, no acompañadas de proteinuria ni edema y que vuelven a la normalidad a los 10-15 días después del parto. Es un proceso benigno que se incluye en el grupo de HTA inducida sin que se encuentren lesiones en riñón ni en otros órganos. No requiere tratamiento especial alguno.

Bibliografía especial

- BELIZAN JM, VILLAR J, GONZÁLEZ L, COMPODONICO L, BERGEL L. Calcium supplementation for prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1.399-1.405.
- CUNNINGHAM FG, LINDHEIMER MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326: 927-932.
- FERRIS TF. Pregnancy, preeclampsia and the endothelial cell. *N Engl J Med* 1991; 325: 1.439-1.440.
- IMPERIALE TF, PETRULIS AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy induced hypertensive disease. *JAMA* 1991; 266: 260-264.
- MAGULIES M, VOTO SL. Hipertensión arterial y embarazo. En: RODICIO JL, ROMERO JC, RUILOPE LM (eds). *Tratado de hipertensión*, 2.ª ed. Madrid, Fundación para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, 1993; 475-489.
- MARTÍNEZ MALDONADO M, BERL T. Función renal en el embarazo. En: MARTÍNEZ MALDONADO M, RODICIO JL, HERRERA ACOSTA J (eds). *Tratado de nefrología*, 2.ª ed. Madrid, Ediciones Norma, 1993; 505-519.
- NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE PROGRAM WORKING. Group report on high blood pressure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1.689-1.712.
- PRITCHARD JA, CUNNINGHAM FG, PRITCHARD SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: treatment of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 951-963.
- REDMAN CWG. Controlled trials of antihypertensive drugs in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 149-153.
- REMUZZI G, RUGGENENTI P. Prevention and treatment of pregnancy-associated hypertension: What have we learned in the last 10 years. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 285-305.

Enfermedades del túbulo renal

J. Rodríguez-Soriano y J. Montoliu Durán

Concepto y clasificación

Las enfermedades del túbulo renal o tubulopatías se definen como alteraciones clínicas en las que existe una disfunción tubular específica, con afectación escasa o nula de la función glomerular. Esta afirmación es válida únicamente en estadios precoces, ya que en el curso evolutivo de la tubulopatía puede también producirse una afectación glomerular secundaria. Las disfunciones tubulares pueden ser *simples* o *complejas* según se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias, respectivamente. Pueden también representar una anomalía *primaria*, casi siempre hereditaria, del transporte tubular o ser la consecuencia de un trastorno *secundario* a otras enfermedades o a administración de medicamentos y tóxicos. En general, pueden distinguirse los siguientes *tipos patogénicos*: a) trastornos de reabsorción (por defecto de captación en la membrana luminal, escape retrógrado excesivo o utilización celular alterada); b) trastornos de secreción, y c) trastornos de transporte dependientes de hormonas (por unión inapropiada de la hormona con sus receptores tubulares o transmisión inadecuada de la señal hormonal).

Glucosuria renal

Es la consecuencia de un defecto hereditario de reabsorción de glucosa en el túbulo renal y se halla definida por los siguientes criterios: a) glucosuria constante; b) glucemia normal; c) utilización normal de hidratos de carbono, y d) ausencia de otras anomalías tubulares. Clásicamente se admite que el tipo de herencia es autosómica dominante, aunque estudios más recientes sugieren una herencia autosómica recesiva. El gen anormal parece estar situado en el cromosoma 6, cerca de los genes del sistema de histocompatibilidad (HLA). El defecto tubular fundamental se sitúa en una proteína transportadora de glucosa, específica del riñón, que permite su reabsorción, unida al ion sodio, a través de la membrana luminal del túbulo proximal. La consecuencia es la disminución del "umbral" de excreción renal de glucosa, que se define como el nivel de glucemia a partir del cual la glucosuria excede 1 mg/min/1,73 m² y es, por tanto, detectable por los métodos analíticos habituales. Esto ocurre normalmente cuando la glucemia alcanza 180-200 mg/100 mL (10-11 mmol/L), pero en casos de glucosuria renal sucede aun con niveles normales de glucemia. Existen diferentes grados de gravedad: en la glucosuria renal *tipo A* tanto el umbral como el transporte tubular máximo de glucosa (Tm_g) están disminuidos, mientras que en la *tipo B* el umbral está disminuido pero el Tm_g es normal. Existe una tercera categoría, muy rara, denominada *tipo 0*, en la que no existe transporte tubular de glucosa, dado que la eliminación urinaria es igual a la cantidad filtrada por el glomérulo.

La glucosuria puede detectarse desde el nacimiento, aunque por lo general se descubre en la segunda época de la vida o incluso en la edad adulta. Es una alteración benigna, ya que los pacientes permanecen asintomáticos, con la rara excepción de mala tolerancia al ayuno o poliuria-polidipsia como consecuencia de la diuresis osmótica. La glucosuria suele manifestarse de manera continua y es de grado moderado (5-30 g/24 h), aunque puede alcanzar un grado importante (más de 100 g/24 h). En ocasiones es evidente sólo en el período posprandial. La diferenciación entre la glucosuria renal y la diabetes mellitus es esencial para evitar peligrosos errores terapéuticos. Hay que descartar también otras meliturias (pentosuria, galactosuria, etc.) o la glucosuria presente

durante el embarazo. No existe indicación terapéutica. La cantidad de glucosa presente en la orina es independiente de la cantidad de hidratos de carbono ingerida, por lo que no debe prescribirse restricción dietética alguna.

Fosfaturias

En condiciones normales se reabsorbe el 80-85% del fosfato inorgánico filtrado en el túbulo renal proximal. Esta reabsorción está fundamentalmente regulada por la acción de la hormona paratiroidea, que inhibe dicho transporte actuando a través del sistema adenilciclasa-AMP cíclico y disminuyendo la permeabilidad de la membrana luminal al fosfato inorgánico. El paso de fosfato a través de esta membrana está facilitado por un transportador específico dependiente del sodio. Esta reabsorción depende también estrechamente de la cantidad de fosfato ingerida, de manera que la eliminación urinaria aumenta o disminuye en respuesta a la cantidad ingerida. Este mecanismo de adaptación renal es independiente de la hormona paratiroidea.

Las hiperfosfaturias de origen tubular renal están causadas por una disminución de la reabsorción de fosfato y se observan tanto en estados de hiperparatiroidismo como en estados de disfunción específica del transporte de fosfato. La determinación, mediante radioinmunoanálisis, de la concentración plasmática de hormona paratiroidea permite, por lo general, deslindar el origen primariamente hormonal o tubular de la hiperfosfaturia. El raquitismo resistente a la vitamina D constituye la consecuencia clínica fundamental de la hipofosfatemia de origen renal.

Hipofosfatemia familiar

Etiología. Esta entidad constituye el defecto genético más frecuente causante de hiperfosfaturia aislada, con una incidencia de 1/20.000 nacimientos. El tipo de herencia es dominante ligada al sexo, situándose la anomalía genética, aún no identificada, entre los segmentos Xp22-31 y Xp21-3. Como consecuencia de este tipo de herencia los varones presentan formas más graves que las mujeres, y los padres afectados transmiten la enfermedad a todas sus hijas pero a ninguno de sus hijos varones, mientras que cuando es la madre lo hace al 50% de su descendencia, independientemente del sexo de ésta. Pueden también observarse casos de herencia autosómica, dominante (tipo Scriver) o recesiva (tipo Tieder o con hipercalcuria), así como casos esporádicos.

Fisiopatología. El defecto primario se sitúa en el transporte transcelular de fosfato inorgánico, tanto en la membrana luminal del túbulo proximal como en la mucosa intestinal, probablemente como consecuencia de la acción inhibitoria sobre dicho transporte de una sustancia circulante aún no identificada. Existe también un trastorno asociado del metabolismo de la vitamina D, que se traduce por una cifra normal de 1,25-(OH)₂-D₃ circulante a pesar de que la hipofosfatemia debería estimular la síntesis de este metabolito. La anomalía del metabolismo de la vitamina D contribuye a la aparición de la enfermedad ósea.

Cuadro clínico. Se caracteriza por la aparición, a los 6-12 meses de edad, de un raquitismo resistente a la administración de dosis habituales de vitamina D. Este raquitismo suele asociarse a un retraso de crecimiento importante y a deformidades óseas del tipo *genu varum* y, más raramente, *genu valgum*. Puede coexistir sordera nerviosa. En el adulto, la en-

fermedad permanece generalmente inactiva y se reduce a la presencia de talla baja y deformidades óseas residuales. En ocasiones, la osteomalacia se acompaña de calcificaciones difusas de los tendones y formación de osteófitos. El signo bioquímico cardinal es la hipofosfatemia, que se acompaña de normocalcemia y elevación de la fosfatasa alcalina. La hipofosfatemia puede constituir el único signo en mujeres portadoras de la tara genética. La tasa circulante de hormona paratiroidea es normal. La concentración plasmática de $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ está relativamente disminuida habida cuenta de la coexistencia de hipofosfatemia.

Tratamiento. El tratamiento es difícil y, para prevenir las deformidades óseas, debe iniciarse lo antes posible. Consiste en la administración oral de fosfato neutro de sodio ($1,5 \text{ g}/24 \text{ h}$) y de calcitriol [$1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$, $0,25\text{-}2 \mu\text{g}/\text{día}$] o alfacalcidol [$1-\alpha(\text{OH})\text{D}_3$, $0,5\text{-}3 \mu\text{g}/\text{día}$]. Este tratamiento requiere controles regulares de calcemia y de calciuria, así como ecografías renales periódicas, con el objeto de detectar situaciones de sobredosificación (hipercalcemia, nefrocalcinosis o hiperparatiroidismo secundario). El tratamiento debe continuarse a lo largo de toda la infancia, incluida la adolescencia, si bien puede considerarse su supresión una vez finalizado el crecimiento.

Hiperfosfatemia de origen tumoral

Existe un raro grupo de pacientes en los que el desarrollo del raquitismo u osteomalacia hipofosfatémicos se asocia a la presencia de tumores "no endocrinos" de origen fibroso o mesenquimatoso. El hecho destacable es la curación de las lesiones óseas tras la resección tumoral, lo que ha sugerido que dichos tumores secretan un factor fosfatúrico de composición desconocida pero diferente a la de la hormona paratiroidea.

Hiperfosfatemia asociada a otra tubulopatía

Lesiones de raquitismo u osteomalacia hipofosfatémicos pueden también formar parte del cuadro clínico de un conjunto de síndromes de disfunción tubular renal, como el síndrome de Fanconi o la acidosis tubular renal distal, y serán tratados en los apartados correspondientes.

Aminoacidurias

Los aminoácidos presentes en el filtrado glomerular se reabsorben de manera casi completa a lo largo del túbulo proximal, aunque la excreción urinaria de aminoácidos, por unidad corporal, es mayor en el niño que en el adulto. Los únicos aminoácidos normalmente excretados en cantidad apreciable son histidina, glicina y serina. La reabsorción tubular de aminoácidos se efectúa por un proceso de transporte activo específico. Existen sitios diferentes de transporte para aminoácidos aislados o sistemas de transporte comunes para varios aminoácidos, con mecanismos de inhibición competitiva y no competitiva para dicho transporte. En muchos casos la absorción de aminoácidos en la mucosa intestinal parece alterarse simultáneamente con el transporte tubular renal, lo que señala la existencia de mecanismos de transporte análogos en ambos órganos.

1. Un primer sistema afecta a los *aminoácidos dibásicos* (lisina, arginina y ornitina). Este sistema es deficiente en la *cistinuria*, trastorno hereditario que conduce a un defecto de reabsorción tubular renal de dichos aminoácidos dibásicos y de cistina, y en las *hiperaminoacidurias dibásicas*, sin hiperexcreción de cistina. Este aminoácido puede también ser transportado en un sitio específico, no compartido por otros aminoácidos, y su alteración da origen a un síndrome de *hipercistinuria aislada*.

2. Un segundo mecanismo de transporte es utilizado por los *aminoácidos dicarboxílicos* (ácido glutámico y ácido as-

pártico). Las anomalías de este sistema son muy poco frecuentes.

3. Un tercer sistema de transporte afecta a los *iminoácidos* (prolina e hidroxiprolina) y a la *glicina*. Está específicamente alterado en la *iminoglicinuria familiar*. La glicina también puede reabsorberse por un sistema independiente ya que existe un síndrome de *hiperglicinuria aislada*, sin iminoaciduria acompañante.

4. Un cuarto sistema de transporte afecta al conjunto de *aminoácidos neutros* (excluyendo la glicina y los iminoácidos) y aparece específicamente alterado en la *enfermedad de Hartnup*.

5. Finalmente, existe un transporte común para los *compuestos betaminados* (taurina, betalanina, betaminobutírico). Este sistema de transporte está inhibido competitivamente en individuos con betalaninemia.

En general, la presencia de hiperaminoaciduria puede depender de uno de los siguientes mecanismos:

1. *Saturación* del transporte tubular, causada por la elevación de la concentración plasmática del aminoácido o de los aminoácidos en cuestión (aminoaciduria por desbordamiento u *overflow*).

2. *Competición* entre la reabsorción de varios aminoácidos que comparten un sistema de transporte común: la elevación en sangre de uno de dichos aminoácidos satura dicho transporte para él y para los restantes aminoácidos que lo comparten (aminoaciduria específica).

3. *Anormalidad selectiva*, que conduce a una deficiencia específica en el transporte de un aminoácido o de un grupo de aminoácidos (aminoaciduria renal específica).

4. *Anormalidad generalizada*, que afecta a un grupo numeroso y heterogéneo de aminoácidos y que está generalmente causada por una disfunción no específica del túbulo proximal (aminoaciduria renal generalizada). En las dos últimas situaciones el nivel plasmático de los aminoácidos es, de forma característica, normal.

Cistinuria

Etiología. Representa un trastorno hereditario del transporte tubular renal e intestinal de cistina, lisina, arginina y ornitina. Es una enfermedad relativamente común, con una incidencia de 1/20.000 nacimientos. Se hereda con carácter autosómico recesivo, pero en cuanto a la genética molecular se distinguen al menos tres subtipos (I, II y III), sobre la base que los homocigotos presentan diferencias en el transporte intestinal de aminoácidos y a que los heterocigotos muestran intensidades variables en la excreción de cistina y aminoácidos dibásicos.

Cuadro clínico. La importancia clínica deriva de la predisposición a formar cálculos de cistina por los individuos afectados. Los cálculos se forman cuando la concentración urinaria de cistina es superior a 250 mg/g de creatinina. La solubilidad de la cistina es mayor en pH alcalino (superior a 7,5) que en pH ácido. Los cálculos pueden aparecer precozmente en la vida y variar desde arenillas hasta grandes cálculos coraliformes que moldean la pelvis renal o la vejiga urinaria. Estos cálculos son poco visibles radiológicamente, aunque pueden serlo cuando contienen también sales cálcicas.

Diagnóstico. El diagnóstico puede efectuarse por la demostración de la hiperaminoaciduria dibásica característica, y debe sospecharse ante la aparición en la orina de abundantes cristales de cistina o ante una reacción de Brandt positiva. Esta reacción consiste en el desarrollo de un color purpúrico por la presencia de cistina cuando se añade a la orina cianuro sódico y nitroprusiato potásico. Esta prueba detecta la cistina sólo en concentraciones superiores a $75\text{-}125 \text{ mg/g}$ de creatinina.

Tratamiento. Debe estar fundamentalmente dirigido a la prevención de la litiasis renal. Para ello es útil el incremento

de la ingesta de líquidos, la alcalinización constante de la orina manteniendo un pH superior a 7,5 y la disminución de la cistinuria mediante un régimen pobre en sodio. Si estas medidas son insuficientes puede también aumentarse la solubilidad urinaria de la cistina administrando penicilamina o captopril.

Síndrome de Fanconi

El síndrome de De Toni-Debré-Fanconi, o simplemente síndrome de Fanconi, designa un grupo de enfermos que presentan en común una disfunción múltiple del túbulo proximal, caracterizada por un trastorno de la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfato y con frecuencia también de bicarbonato, que se expresa clínicamente por glucosuria, aminoaciduria generalizada no específica, hiperfosfatemia y acidosis tubular renal proximal. Otras anomalías en ocasiones presentes son proteinuria de tipo tubular, hiperuricosuria, conservación inadecuada de sodio y potasio e incapacidad para concentrar la orina, con poliuria y polidipsia. Hoy día el término síndrome de Fanconi se utiliza de forma indiscriminada para designar cualquier disfunción tubular proximal compleja, sea completa o parcial, e independientemente de la etiología responsable.

Etiología. El síndrome de Fanconi está probablemente causado por un defecto enzimático no específico de la célula tubular proximal, que afectaría algún componente de importancia crítica en la función de transporte. Puede aparecer con carácter idiopático, ser secundario a enfermedades genéticas y adquiridas o estar causado por medicamentos y tóxicos (tabla 6.27).

Cuadro clínico. Depende del grado de afectación tubular y de la etiología del síndrome. En el niño, la clínica está siempre dominada por un retraso de crecimiento y por lesiones de raquitismo resistentes al tratamiento con dosis habituales de vitamina D. La poliuria está también presente y, al pasar inadvertida durante los primeros meses de la vida, puede ser causa de fiebre y deshidratación inexplicadas. En ocasiones hay debilidad muscular o, incluso, parálisis periódicas, que se atribuyen a la deficiencia potásica. En el adulto los síntomas más habituales son lesiones óseas (osteomalacia, dolor óseo, fracturas), debilidad muscular y fatiga. El estudio bioquímico revela hipofosfatemia y normocalcemia, así

como elevación de la fosfatasa alcalina si existen lesiones activas de la osteomalacia. La acidosis metabólica hiperclorémica y la hipopotasemia suelen completar el perfil bioquímico sanguíneo. En el estudio urinario destaca glucosuria, proteinuria de tipo tubular, hiperaminoaciduria generalizada, hiperfosfatemia y hiperuricosuria. El estudio funcional del equilibrio ácido-básico revela datos típicos de acidosis tubular renal proximal. Pueden existir también pérdida urinaria de sodio, con hiponatremia moderada secundaria, hipercalcemia y un defecto de concentración urinaria.

Tratamiento. Las lesiones óseas de raquitismo u osteomalacia deben tratarse con la administración combinada de sales de fosfato y metabolitos activos de la vitamina D, de manera semejante a lo recomendado en pacientes con hipofosfatemia familiar. Asimismo, el tratamiento de la acidosis metabólica corresponde al descrito para la acidosis tubular renal proximal. La administración de sales de potasio es indispensable si existe hipopotasemia. Cuando hay poliuria deben elevarse los requerimientos hídricos, en especial durante los primeros meses de la vida, en los que falta el acceso libre a dicha ingesta. La administración de L-carnitina puede ser necesaria en determinados pacientes que presentan niveles plasmáticos disminuidos y una miopatía secundaria a dicho déficit.

Síndrome de Fanconi idiopático

Puede observarse tanto en la edad adulta como en la edad infantil y puede depender de diversos tipos de herencia: autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al sexo. La mayoría de los casos son, sin embargo, esporádicos. Si bien se ha descrito una evolución crónica y persistente, sin signos de insuficiencia renal global en estos enfermos, con frecuencia, por el contrario, existe una evolución progresiva a estadios avanzados de insuficiencia renal.

Cistinosis

La cistinosis es un error congénito del metabolismo, heredado de forma autosómica recesiva, con una elevación del contenido intracelular de cistina libre, que se acumula en el interior de los lisosomas. El defecto genético parece radicar en la proteína que transporta la cistina a través de la membrana lisosomal. El resultado es la formación de cristales de cistina en todos los tejidos del organismo, con daño celular secundario progresivo. Se distinguen tres tipos: adulto, adolescente e infantil o nefropático. El tipo *adulto* es una afección benigna, con depósito de cistina en la córnea y médula ósea, pero sin anomalías renales acompañantes. El tipo *adolescente* es semejante al infantil pero de comienzo más tardío, en la segunda década de la vida, y de evolución más lenta hacia la insuficiencia renal.

El tipo *infantil* o "nefropático" es la forma más frecuente y de mayor gravedad. La clínica del síndrome de Fanconi aparece en el primer año de vida y comporta una evolución inexorable hacia la insuficiencia renal terminal en un período inferior a 10 años. Otros signos asociados son fotofobia, retinopatía periférica y un grado variable de disfunción tiroidea. El diagnóstico se establece por la demostración de cristales de cistina en diversos tejidos o, mejor, por el estudio del contenido intracelular de cistina libre en los leucocitos. Al tratamiento sintomático debe asociarse la administración de cisteamina, sustancia capaz de disminuir el contenido intracelular de cistina. Cuando se administra precozmente, puede contribuir a enlentecer la evolución hacia la insuficiencia renal. En todo caso, siempre es necesario el trasplante renal, y se ha comprobado que el riñón injertado no reproduce la enfermedad originaria. No obstante, el trasplante renal no elimina los riesgos derivados de la acumulación de cistina en otros órganos, es decir, la aparición progresiva de ceguera, lesión hepática con hipertensión portal e hiperesplenismo, diabetes mellitus e insuficiencia pancreática exocrina, mio-

TABLA 6.27. Clasificación etiológica del síndrome de Fanconi

<i>Síndrome de Fanconi primario (idiopático)</i>
Esporádico
Con transmisión hereditaria (autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al sexo [?])
<i>Síndrome de Fanconi secundario (sintomático)</i>
Enfermedades genéticas
Cistinosis
Síndrome oculocerebrorenal o de Lowe
Tirosinemia tipo I
Enfermedad de Wilson
Intolerancia hereditaria a la fructosa
Galactosemia
Glucogenosis
Deficiencia de citocromo-C-oxidasa
Enfermedades adquiridas
Mieloma múltiple
Síndrome nefrótico
Nefritis intersticial aguda
Trasplante renal
Medicamentos y tóxicos
Tetraciclina degradada, metil-3-cromona
Metales pesados (mercurio, uranio, plomo, cadmio)
Ácido maleico, lisol, tolueno
Ácido valproico
Cisplatino, ifosfamida, 6-mercaptopurina, estreptozocina

patía y atrofia cerebral. Existe la posibilidad de establecer un diagnóstico prenatal, tanto en el líquido amniótico como en una biopsia de vellosidades coriónicas.

Síndrome oculocerebrorrenal o síndrome de Lowe

El síndrome de Lowe asocia un síndrome de Fanconi a afectación neurológica, retraso mental grave y ceguera debida a catarata y glaucoma congénitos. Se trata de una entidad hereditaria, transmitida por herencia recesiva ligada al sexo. El gen causal se ha localizado en la región Xq25-q26 y parece codificar una proteína que participa en el metabolismo intracelular del fosfato de inositol.

Acidosis tubular renal

La acidosis tubular renal (ATR) representa un síndrome clínico de acidosis metabólica causada por un defecto de reabsorción tubular renal de bicarbonato y/o de excreción urinaria de ion hidrógeno. En este síndrome, a diferencia de lo que ocurre en la denominada *acidosis urémica*, la función glomerular es normal o está comparativamente menos afectada que la función tubular. Aunque desde el punto de vista etiológico responde a numerosas causas, endógenas y exógenas, desde el punto de vista clínico y fisiopatológico se puede clasificar en tres grandes categorías: a) *ATR proximal o tipo 2*; b) *ATR distal o tipo 1*, y c) *ATR hiperpotasémica o tipo 4*.

Acidosis tubular renal proximal

Etiología. La ATR proximal puede presentarse, aunque no es frecuente, como una entidad primaria, es decir, idiopática y no asociada a otra anomalía tubular, y puede adoptar un carácter transitorio o permanente. Más a menudo la ATR proximal se asocia a otras anomalías tubulares, en el contexto del síndrome de Fanconi, o está causada por la administración de fármacos o tóxicos (tabla 6.28).

Fisiopatología. En este tipo de ATR la acidosis hiperclorémica es el resultado de un defecto tubular de reabsorción del bicarbonato filtrado, mientras que son normales los mecanis-

mos distales de acidificación de la orina. El resultado es una disminución del umbral renal de excreción de bicarbonato, que normalmente oscila entre 22 mmol/L en el lactante y 26 mmol/L en el adulto. Cuando se corrige la acidosis metabólica mediante la administración exógena de alcalinos, la cantidad de bicarbonato excretada en la orina es muy abundante, pudiendo incluso exceder del 15% de la cantidad filtrada cuando la bicarbonaturia se estudia con niveles normales de bicarbonatemia, es decir, alrededor de 24 mmol/L.

Cuadro clínico. La forma *primaria transitoria* se observa en lactantes y presenta un carácter esporádico, no hereditario. Se manifiesta por un retraso de crecimiento, que responde bien a la terapéutica alcalina y que desaparece espontáneamente a los pocos años de evolución. Las formas *primarias permanentes* suelen tener un carácter familiar: existe una forma transmitida con carácter autosómico dominante que se manifiesta también con retraso de crecimiento, sin anomalías asociadas, y otra forma transmitida con carácter autosómico recesivo, en la que el enanismo se acompaña de retraso mental y anomalías oculares diversas. La clínica de las formas *secundarias* es la descrita en el síndrome de Fanconi.

Diagnóstico. El diagnóstico de una ATR proximal debe sospecharse cuando un cuadro de acidosis metabólica hipercloremica se acompaña de un hiato aniónico (*anion gap*) urinario negativo, es decir, de una concentración de cloro en la orina superior a la suma de las concentraciones de sodio y potasio. La disminución del umbral de excreción renal de bicarbonato se demuestra por el estudio de su reabsorción durante una sobrecarga intravenosa de bicarbonato sódico. Por el contrario, la función de acidificación distal, valorada por el estudio del pH de la orina y de la excreción renal de acidez titulable y amonio durante una sobrecarga ácida, es normal. En la práctica, cuando un paciente requiere más de 6 mmol/kg/24 h de bicarbonato o citrato para mantener una cifra de bicarbonato plasmático superior a 22 mmol/L y, sin embargo, es capaz de acidificar la orina por debajo de un pH 5,5 tras una sobrecarga ácida, puede afirmarse que padece una ATR proximal.

Tratamiento. Debe ir dirigido a compensar la pérdida urinaria de bicarbonato, por lo que se requiere la administración de dosis elevadas de bicarbonato (o citrato) (hasta 10-20 mmol/kg/24 h), repartidas cada 2-4 h, durante el día y la noche. Una solución de citrato bien tolerada contiene 2 g de ácido cítrico, 3 g de citrato sódico y 3,3 g de citrato potásico por 30 mL de agua. Cada mililitro de esta solución aporta 2 mmol de base, 1 mmol de sodio y 1 mmol de potasio. La administración de hidroclorotiazida puede facilitar la corrección de la acidosis con dosis menores de alcalinos, pero agrava el riesgo de hipopotasemia en pacientes afectados de síndrome de Fanconi.

Acidosis tubular renal distal

Etiología. En el niño, la ATR distal adopta casi siempre un carácter primario. La forma aislada es a menudo esporádica, aunque en algunos casos parece responder a una herencia autosómica dominante. La forma asociada a sordera nerviosa presenta un carácter familiar y se transmite por herencia autosómica recesiva. En el adulto es una entidad generalmente adquirida y a menudo aparece en el contexto de enfermedades autoinmunes (tabla 6.28).

Fisiopatología. En la ATR distal el pH urinario es inapropiadamente elevado, es decir, superior a 5,5, a pesar de coexistir una acidosis metabólica sistémica. A diferencia de lo que ocurre en la ATR proximal, la excreción urinaria de bicarbonato es de escasa magnitud y no sobrepasa el 5% de la cantidad filtrada, cuando se analiza dicha excreción con niveles normales de bicarbonatemia, es decir, alrededor de 24 mmol/L. Tras una sobrecarga ácida el pH urinario se man-

TABLA 6.28. Clasificación etiológica de la acidosis tubular renal

Acidosis tubular renal proximal (tipo 2)
Primaria (idiopática)
Esporádica (transitoria)
Con transmisión hereditaria (persistente: autosómica dominante, autosómica recesiva)
Secundaria (sintomática)
Asociada al síndrome de Fanconi
Otras enfermedades (deficiencia de vitamina D, síndrome nefrótico, tetralogía de Fallot, trasplante renal)
Acidosis tubular renal distal (tipo 1)
Primaria (idiopática)
Esporádica (persistente)
Con transmisión hereditaria (autosómica dominante, autosómica recesiva cuando se asocia a sordera nerviosa)
Secundaria (sintomática)
Enfermedades genéticas (osteopetrosis, eliptocitosis hereditaria, síndrome de Ehlers-Danlos, hiperoxaluria primaria tipo I)
Enfermedades adquiridas (enfermedades autoinmunes, trasplante renal, riñón en esponja, hipertiroidismo, malnutrición)
Medicamentos y tóxicos
Amfotericina B, sales de litio, amilorida, tolueno
Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo 4)
Estados de hipoadosteronismo primario o secundario
Estados de pseudohipoadosteronismo
Medicamentos y tóxicos
Sales de potasio, heparina, espironolactona, triamtereno, trimetoprima, indometacina y similares, captopril, ciclosporina A

tiene elevado y la excreción renal de acidez titulable y de amonio aparecen disminuidas. El defecto celular es desconocido, pero probablemente consiste en una alteración en el funcionamiento de la ATPasa transportadora de hidrógeno situada en la membrana luminal de las células intercaladas del túbulo colector.

Cuadro clínico. La *forma primaria* (o enfermedad de Butler-Albright) suele manifestarse de manera florida después de los primeros 2 años de edad, aunque con frecuencia la sintomatología está ya presente desde las primeras semanas de vida: vómitos, poliuria, deshidratación y falta de ganancia ponderal. Más adelante se hacen más evidentes el retraso de crecimiento y la poliuria. El raquitismo nunca se observa en la primera infancia, aunque sí tras muchos años de evolución sin tratamiento. La nefrocalcinosis, por el contrario, es un hallazgo precoz y puede ser detectada por ecografía aun en los casos en los que no es visible radiológicamente. Puede haber debilidad muscular e, incluso, episodios de parálisis flácida como consecuencia de la hipopotasemia. En el adulto, la sintomatología más frecuente es la litiasis renal, que puede asociarse a nefrocalcinosis o aparecer de forma aislada. Síntomas musculoesqueléticos poco definidos son también frecuentes en la edad adulta, mientras que son raros en el niño. Debe siempre investigarse la posible asociación con sordera nerviosa.

Además de la forma primaria existen casos en los que la ATR distal se asocia a otras enfermedades renales o sistémicas, especialmente de tipo autoinmune, o a la administración de fármacos o tóxicos (tabla 6.28).

Bioquímicamente se comprueba en sangre acidosis metabólica hiperclorémica y normopotasemia o hipopotasemia. La filtración glomerular es normal al inicio, pero puede disminuir como consecuencia del daño renal originado por la nefrocalcinosis. El pH urinario está, de forma característica, elevado (superior a 5,5) mientras que las excreciones de acidez titulable y de amonio se hallan disminuidas. La coexistencia de hipercalcemia e hipocitruuria determina la precipitación cálcica en el tejido renal y las vías urinarias.

Diagnóstico. El diagnóstico de una ATR distal debe sospecharse cuando la acidosis metabólica hiperclorémica se acompaña de normopotasemia o hipopotasemia y de un hialatiónico urinario positivo; es decir, de una concentración de cloro en la orina inferior a la suma de las concentraciones de sodio y potasio. En estas circunstancias, la demostración conjunta de un pH urinario elevado y de una amoniuria disminuida establece el diagnóstico.

Evolución y pronóstico. La ATR distal primaria tiene un carácter permanente es decir, el defecto de acidificación no se modifica a lo largo de la vida. Sin embargo, el pronóstico es excelente si el diagnóstico y el tratamiento son tempranos y se previene así la aparición de un grado importante de nefrocalcinosis. Sin embargo, cuando el tratamiento es tardío, no podrá evitarse la progresión de la insuficiencia renal.

Tratamiento. Debe incluir la administración de bicarbonato (o citrato) en cantidad suficiente para compensar la producción endógena de ion hidrógeno. Los niños mayores y adultos suelen requerir alrededor de 1-3 mmol/kg/24 h de bicarbonato o citrato, a la vez sódico y potásico. En lactantes y niños pequeños, estas dosis se han demostrado insuficientes, por lo que deben aumentarse hasta 5-8 mmol/kg/24 h. Una dosis correcta debe normalizar completamente el crecimiento, mantener una función glomerular normal y corregir la hipercalcemia.

Acidosis tubular renal hiperpotasémica

Etiopatogenia. Este tipo de ATR se ha identificado en pacientes con hiperpotasemia de diverso origen, incluyendo pacientes con hipoaldosteronismo, tanto primario como aso-

ciado a hiporreninemia, y pseudohipoaldosteronismo (tabla 6.28). La patogenia de esta ATR es compleja, pero depende fundamentalmente de un defecto de la amoniogénesis, causado por el hipoaldosteronismo y la propia hiperpotasemia. Existe una capacidad normal de acidificar la orina (pH urinario inferior a 5,5) tras sobrecarga ácida.

Cuadro clínico. Guarda relación con la enfermedad causal. En general, no suele asociarse a nefrocalcinosis o litiasis, y las lesiones óseas sólo aparecen en individuos con uremia avanzada. El diagnóstico de una ATR hiperpotasémica o tipo 4 se establece fácilmente ante la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica, hiperpotasemia y una capacidad intacta de acidificación urinaria con amoniuria disminuida.

Tratamiento. Dependerá estrechamente de la etiología. En general, se debe suprimir siempre los fármacos que retienen potasio e intentar normalizar la potasemia mediante resinas de intercambio iónico o diuréticos tipo furosemida. Si existe hipoaldosteronismo puede ser necesario administrar fludrocortisona. En algunos casos, debe también prescribirse bicarbonato sódico a una dosis aproximada de 1,5-2 mmol/kg/24 h.

Síndrome de Bartter

Se caracteriza por hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, hiperreninemia, hiperaldosteronismo secundario, alcalosis metabólica hipopotasémica y ausencia relativa de aumento de la presión arterial al perfundir angiotensina II. Es una enfermedad infrecuente que suele descubrirse en la infancia, aunque es posible su aparición en adultos. Existe cierta tendencia a la concentración familiar. Un hallazgo característico consiste en la *hiperplasia del aparato yuxtaglomerular*, que se demuestra por biopsia renal y que se halla presente en muchos, pero no todos, los glomérulos.

Fisiopatología. La fisiopatología de este síndrome es compleja y dista mucho de estar totalmente aclarada. En la actualidad la hipótesis más comúnmente aceptada atribuye el síndrome a un *defecto de reabsorción de cloro* (y, por tanto, de sodio) en la *porción gruesa ascendente del asa de Henle*. Secundariamente se producen pérdidas renales de cloro y sodio, reducción de volumen y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El aumento del aporte de sodio al túbulo distal y colector, junto con el estado de acusado hiperaldosteronismo, provoca un aumento de la eliminación urinaria de potasio e hidrogeniones. Como consecuencia aparecen las manifestaciones cardinales del síndrome: hipopotasemia y alcalosis metabólica. La hipopotasemia estimula la producción renal de prostaglandinas, las cuales, a su vez, interaccionan con la renina y antagonizan el efecto presor de la angiotensina II. En la figura 6.57 se resumen los mecanismos que explican los principales hallazgos del síndrome de Bartter según esta teoría.

Cuadro clínico. Los enfermos suelen presentar *polidipsia*, *poliuria* y episodios de *deshidratación*. Otros síntomas incluyen astenia, anorexia, vómitos, parestesias y convulsiones. Con frecuencia se comprueba falta de rendimiento escolar y *retraso en el crecimiento*, aunque muchos pacientes diagnosticados en la edad adulta presentaron un desarrollo perfectamente normal. La ausencia de hipertensión y de edema son características importantes de este síndrome. Algunos adultos pueden manifestar crisis de *artritis gotosa*, que se han atribuido a una disminución en el aclaramiento de ácido úrico como consecuencia de la alcalosis. El ácido úrico se encuentra elevado en aproximadamente la mitad de los casos sin azoemia. Los exámenes de laboratorio muestran *hipopotasemia* acusada y *alcalosis metabólica*, que a menudo se acompaña de hiponatremia e hipocloremia discretas. El cloro urinario es superior a 20 mEq/L. El filtrado glomerular

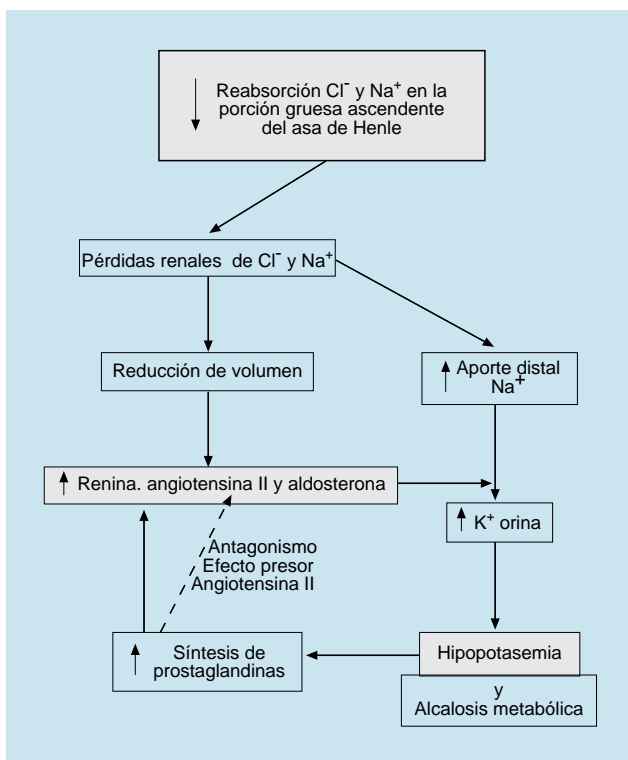


Fig. 6.57. Hipótesis de la fisiopatología del síndrome de Bartter.

suele ser normal. Se han descrito episodios transitorios de hipercalcemia, de mecanismo desconocido. Puede haber *hipomagnesemia*, hipofosforemia, hiperlipemia o hipercolesterolemia. En el 30% de los casos existe proteinuria, por lo general discreta. La *capacidad de concentración urinaria se halla disminuida*, incluso tras la administración de vasopresina exógena. También suele estar disminuida la capacidad de acidificación urinaria y, en algunos pacientes, existe una nefropatía perdedora de sal que conduce a un estado de *hiponatremia e hipovolemia*. La *renina y la aldosterona plasmáticas se hallan muy elevadas* en casi todos los pacientes y estos parámetros son de gran importancia para el diagnóstico del síndrome. Asimismo, reviste interés diagnóstico la *falta de elevación de la presión arterial tras la perfusión intravenosa de angiotensina II*. En casos muy aislados se han descrito poliglobulia y trombocitosis. Recientemente se ha demostrado un aumento de los *niveles urinarios de PGE₂*. La urografía intravenosa puede ser normal o mostrar grados variables de ureterohidronefrosis, que se ha atribuido a la poliuria, así como a la inhibición que la hipopotasemia ejerce sobre el peristaltismo ureteral y sobre la contractilidad de la vejiga urinaria. En algunos pacientes es posible observar nefrocalcinosis.

Diagnóstico diferencial. Muchos de los hallazgos del síndrome de Bartter pueden ser simulados por otros trastornos. La *toma subrepticia de diuréticos* puede causar alcalosis hipopotasémica con hiperreninemia e hiperaldosteronismo. Estos pacientes permanecen normotensos, no presentan edema y los niveles de cloro urinario son superiores a 20 mEq/L. Para confirmar el diagnóstico de pseudosíndrome de Bartter en estos casos puede ser necesario determinar los niveles de diurético en plasma y/o orina. Los *vómitos repetidos* autoinducidos o la aspiración nasogástrica prolongada también remedian muchas de las características del síndrome de Bartter, excepto en que el cloro urinario es inferior a 20 mEq/L; sin embargo, hay que considerar que la reducción prolongada de potasio, cualquiera que sea su causa, puede provocar pérdidas renales de cloro, con niveles urinarios superiores a 20 mEq/L. Algunos tipos de *diarrea*, como a veces ocurre con

el adenoma vellosa, se asocian a pérdidas de cloro relativamente mayores que las de bicarbonato y, por tanto, se presentan con una alcalosis metabólica hipopotasémica. El *abuso de laxantes*, la malabsorción y algunas causas infecciosas de diarrea son circunstancias que deben excluirse antes de establecer el diagnóstico de síndrome de Bartter. Las *nefropatías crónicas* que cursan con pérdidas urinarias excesivas de sodio y potasio son la enfermedad quística medular, el reflujo vesicoureteral, la acidosis tubular renal y la uropatía obstructiva. Todas ellas pueden ocasionar un pseudosíndrome de Bartter.

Tratamiento. Ningún tratamiento se ha consolidado como uniformemente efectivo. En principio se aportan suplementos de *cloruro potásico* (4-8 g/24h), aunque por lo común persisten las pérdidas urinarias de potasio y la hipopotasemia. La administración de *diuréticos conservadores de potasio*, como la espironolactona, suele tener un efecto limitado. En ocasiones es necesario aportar el magnesio que se pierde con la orina. Debido a que se ha comprobado un aumento en la eliminación urinaria de prostaglandinas en algunos casos de síndrome de Bartter, se ha intentado realizar un tratamiento con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas con sustancias del tipo de la *indometacina*. Estos agentes producen retención de sodio, supresión de la renina y la aldosterona plasmáticas, disminución de las pérdidas renales de potasio y mejora de la hipopotasemia. Sin embargo, el aspecto en el que son menos efectivos es precisamente en el de reducir las pérdidas renales de potasio y, además, con el paso del tiempo, algunos enfermos “escapan” a sus efectos beneficiosos. El inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, *captopril*, se ha administrado recientemente a enfermos con síndrome de Bartter con alguna mejoría en la hipopotasemia y en la resistencia vascular a la angiotensina.

Síndrome de Liddle

Es un trastorno excepcional, con incidencia familiar, que se caracteriza por un aumento de reabsorción de sodio en el túbulo distal no mediado por la aldosterona, lo que origina hipertensión, hipopotasemia, alcalosis metabólica, renina baja y aldosterona plasmática baja, como consecuencia de la expansión de volumen extracelular. No responde a los antagonistas de la aldosterona como la espironolactona, pero sí mejora con el triamtereno.

Diabetes insípida nefrogénica

Consiste en la incapacidad, parcial o completa, del riñón para concentrar la orina en presencia de niveles altos de hormona antidiurética (ADH).

Etiología. Las causas de la diabetes insípida nefrogénica pueden dividirse en: a) las que afectan la acción de la ADH en el túbulo renal y b) las que modifican de modo predominante la concentración medular de solutos. Dentro de las primeras se incluyen la *hipopotasemia*, la *hipercalcemia* y ciertos fármacos como el *metoxiflurano*, las sales de *litio*, el *propoxifeno* y la *demeclociclina*. Todas estas causas interfieren en la acción de la ADH en el túbulo renal y producen un déficit de concentración urinaria de intensidad variable. La diabetes insípida nefrogénica *hereditaria* es una enfermedad rara, transmitida en muchos casos con carácter ligado al sexo y que afecta, por tanto, de forma predominante a los varones, si bien también puede transmitirse con carácter autosómico recesivo o dominante y manifestarse en mujeres. En estos pacientes el túbulo no responde a la acción de la ADH, cuya administración no produce un aumento de los niveles urinarios de AMP cíclico, en contraste con lo que ocurre en los individuos normales. Recientemente ha podido localizarse en esta enfermedad un *defecto molecular* en el gen que re-

gula los receptores V_2 para la vasopresina, que se acoplan a la adenilciclase.

Entre las causas que modifican de modo primario la concentración de solutos se incluyen nefropatías muy variadas, como la *insuficiencia renal crónica*, la *fase diurética de la insuficiencia renal aguda*, la *uropatía obstructiva*, la *nefronoptosis*, la *poliquistosis renal*, las *nefropatías intersticiales*, el *síndrome de Fanconi* y la *drepanocitosis*. El embarazo es otra situación en la que puede aparecer diabetes insípida transitoria. Durante la gestación aumenta la concentración plasmática de vasopresina, y en pacientes con trastornos parciales de los receptores V_2 para la vasopresina puede ponerse de manifiesto una forma parcial de diabetes insípida nefrogénica que de otro modo pasaría inadvertida. En otras ocasiones, la diabetes insípida del embarazo se debe a un aumento de actividad de la vasopresina, que degrada la vasopresina endógena.

Cuadro clínico. Los defectos de concentración de escasa intensidad no producen en general manifestaciones clínicas. Si el defecto es más importante aparecen *polidipsia*, *poliuria* y *nicturia*. A veces se desarrollan episodios de *deshidratación* e *hipernatremia*, en especial en niños pequeños o cuando se encuentra alterado el estado de conciencia. Como consecuencia del aumento del volumen urinario en ocasiones se observa *hidronefrosis*.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la polidipsia psicógena y la diabetes insípida hipotalámica. La mejor manera de diferenciar estos procesos es con la *prueba de la deshidratación*. Al paciente se le niega acceso al agua y a los alimentos durante un período de varias horas, mientras se van midiendo el flujo y la osmolaridad urinarios. En la polidipsia psicógena el individuo será capaz de concentrar la orina, aunque a veces no hasta niveles máximos. En cambio, tanto la diabetes insípida hipotalámica como la nefrogénica se caracterizan por la persistencia de la hiposmolaridad urinaria y la producción de un volumen importante de orina a pesar de la deshidratación. Sin embargo, en la diabetes insípida hipotalámica estas anomalías se corrigen enseguida tras la administración exógena de vasopresina, mientras que la ADH produce un efecto nulo o mínimo en la diabetes insípida nefrogénica. Esta prueba puede combinarse con medición de

niveles circulantes de ADH por radioinmunoanálisis. El aumento de osmolaridad plasmática que acompaña a la deshidratación en la diabetes insípida hipotalámica no produce una elevación de los niveles de ADH, mientras que ésta aumenta en la diabetes insípida nefrogénica sin acompañarse de un incremento paralelo en la osmolaridad urinaria por falta de respuesta del túbulo renal a dicha hormona.

Tratamiento. Siempre que sea posible hay que tratar la enfermedad fundamental. En caso contrario, el tratamiento se limita a proporcionar las cantidades adecuadas de líquidos para prevenir episodios de deshidratación.

Paradójicamente, los *diuréticos* de tipo tiazídico pueden ser muy útiles y producir descensos importantes de la poliuria. Su mecanismo de acción parece residir en una contracción de volumen, que aumenta la reabsorción proximal de agua y solutos y disminuye el flujo tubular hacia los lugares más distales de la nefrona.

Bibliografía especial

- BARRON N, LINDHEIMER M. Water metabolism in pregnancy. *Semin Nephrol* 1984; 4: 334-343.
- BRODEHL J. Fanconi syndrome. En: CAMERON S, DAVIDSON AM, GRUNFELD J-P, KERR D, RITZ E (eds). *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford, Oxford Medical Publications, 1992; 723-740.
- DURR JA, HOGGARD JG, HUNT JM, SCHRIER RW. Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high vasopressin activity. *N Engl J Med* 1987; 316: 1.070-1.075.
- LIGHTMAN SL. Molecular insights into diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1.562-1.563.
- MONTOLIU J, CARRERA M, DARNELL A, REVERT L. Lactic acidosis and Fanconi's syndrome due to degraded tetracycline. *Br Med J* 1981; 823: 1.576-1.577.
- RODRÍGUEZ SORIANO J. Renal tubular acidosis. En: CAMERON S, DAVIDSON AM, GRUNFELD J-P, KERR D, RITZ E (eds). *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford, Oxford Medical Publications, 1992; 763-781.
- RODRÍGUEZ SORIANO J, VALLO A. Tubulopatías. En: MARTÍNEZ MALDONADO M, RODICIO JL (eds). *Tratado de nefrología*. Barcelona, Salvat, 1982; 940-1.019.
- STEIN JH. The pathogenic spectrum of Bartter's syndrome. *Kidney Int* 1985; 28: 85-93.

Malformaciones congénitas y enfermedades quísticas del riñón

M. García García y V. Torres Esbarranch

Malformaciones congénitas renales

Aproximadamente el 10% de la población nace con malformaciones del sistema urinario. Entre ellas, las formas esporádicas son más frecuentes que las hereditarias. La clasificación de las malformaciones congénitas se presenta en la [tabla 6.29](#).

Agenesia renal

La agenesia renal es la ausencia de riñón, que puede ser unilateral o bilateral. La forma más frecuente es la *unilateral*, con una incidencia aproximada de un caso por cada 1.000 nacimientos. El uréter y el hemitriángulo faltan en el 90% de los casos; en el resto se encuentra un uréter que acaba en fondo de saco ciego. En los varones es bastante frecuente ha-

TABLA 6.29. Clasificación de las malformaciones congénitas del riñón

Agenesia renal
Hipoplasia renal
Riñón enano
Oligomeganefronia
Hipoplasia renal segmentaria
Displasia renal
Riñón multiquístico
Displasia asociada a obstrucción
Displasia renal familiar
Anomalías de posición y forma
Ectopia y fusión renales
Duplicidad piélica
Riñón supernumerario
Hidronefrosis congénita

llar un testículo no descendido en el mismo lado de la agenesia. El riñón contralateral suele estar hipertrofiado y presenta una incidencia aumentada de litiasis e infecciones por su asociación a ectopia y obstrucción. El diagnóstico de agenesia renal suele ser casual. Si el riñón contralateral y los otros órganos no presentan malformaciones es posible llevar una vida totalmente normal. Hay que descartar la agenesia renal siempre que se practique una nefrectomía o una biopsia renal. El pronóstico de la agenesia unilateral depende del estado del riñón contralateral.

La *agenesia bilateral* es menos frecuente y presenta una incidencia de un caso por cada 5.000 nacimientos. La gestación cursa con grave oligohidramnios por ausencia de orina. Es incompatible con la vida, por lo que suele producir muerte fetal o poco después del nacimiento.

Hipoplasia renal

La hipoplasia renal es la disminución congénita del tamaño del riñón que contiene un número reducido de nefronas. Representa el 8,1% de las causas de insuficiencia renal terminal en el niño. Existen algunas variedades, como el riñón enano o en miniatura, la oligomeganefronia y la hipoplasia renal segmentaria.

Riñón enano

La hipoplasia puede ser asintomática si es unilateral aunque a veces los individuos presentan dolor lumbar persistente y recurrente. Hay una incidencia aumentada de infecciones urinarias, litiasis e hipertensión arterial y es al explorar estos cuadros cuando suele detectarse el riñón enano. En la pielografía se observa que el riñón y la pelvis son pequeños, con reducción del número de cálices, y que el uréter está uniformemente estrechado sin evidencia de obstrucción o estenosis. La arteriografía muestra arterias con un calibre de forma uniforme. La disminución uniforme de los vasos sanguíneos y del uréter permite el diagnóstico diferencial con las enfermedades adquiridas, en especial con la pielonefritis, en la cual la disminución del calibre vascular no es uniforme. El riñón contralateral se halla hipertrofiado para conservar el funcionalismo renal. Si no existe evidencia de que el riñón hipoplásico produce sintomatología clínica, no está indicada la nefrectomía. El riñón enano puede ser *bilateral*, en cuyo caso provoca insuficiencia renal en la infancia. En la mayoría de los casos se clasifica como oligomeganefronia.

Oligomeganefronia

La oligomeganefronia es una hipoplasia bilateral que se caracteriza por una disminución del número de nefronas, con agrandamiento de todos los elementos de las nefronas existentes. Es más común en los varones que en las mujeres, con una relación de 3:1. Los riñones son muy pequeños y contienen un reducido número de nefronas, que equivale al 20% de las habituales. Éstas presentan una hipertrofia acusada, con un tamaño aproximadamente doble del normal. La hipertrofia de las nefronas se interpreta como el resultado de la sobrecarga funcional a que están expuestas. Evolucionan hacia la insuficiencia renal crónica terminal. Por lo común no se acompaña de otras anomalías de la vía urinaria. El *cuadro clínico* cursa con poliuria y polidipsia llamativas que comienzan durante los primeros 2 años de vida. Son frecuentes los episodios de deshidratación con fiebre no explicada. El filtrado glomerular disminuye de forma progresiva y cursa con normotensión y retraso de crecimiento. El curso natural de la insuficiencia renal sigue una evolución de 10-12 años. El diagnóstico diferencial incluye la displasia renal bilateral, que se asocia comúnmente a anomalías de la vía urinaria baja, y la nefronoptosis, que ocasiona un deterioro más rápido del funcionalismo renal. El tratamiento es sintomático e incluye la diálisis y el trasplante renal en la fase terminal.

Hipoplasia renal segmentaria

La hipoplasia renal segmentaria, o riñón de Ask-Upmark, se caracteriza por una o varias muescas en la superficie renal

que marcan el plano de separación entre una porción hipoplásica y otra relativamente normal. Casi siempre es unilateral. El riñón contiene una o más zonas de hipoplasia medular y cortical, casi siempre aglomerulares, con túbulos atróficos y vasos engrosados. Se puede asociar a litiasis y, sobre todo, a hipertensión arterial.

Displasia renal

Con este término se designan las anomalías del desarrollo causadas por una alteración de la nefrogénesis normal. Representan aproximadamente la sexta parte de las malformaciones genitourinarias. La histología se caracteriza por la presentación de túbulos y glomérulos de aspecto primitivo rodeados de estroma mesenquimatoso con islotes de cartílago; también es común la presencia de quistes. La displasia renal se asocia, en el 90% de los casos, a anomalías obstructivas del tracto urinario, cuya importancia determina, por lo general, el grado de la displasia. El diagnóstico diferencial se realiza con la hipoplasia renal, la poliquistosis renal y la nefropatía adquirida. El riñón displásico es hipofuncionante y cuando la displasia es bilateral conduce al niño a la insuficiencia renal crónica terminal. Grados menos intensos de displasia bilateral pueden permitir una evolución mucho más prolongada. Si el riñón restante es normal, la displasia puede ser un hallazgo casual. A menudo se asocia a infección urinaria e hipertensión arterial. En la actualidad suelen considerarse tres formas de displasia renal: el riñón multiquístico, la displasia asociada a obstrucción y la displasia renal familiar.

Riñón multiquístico

El riñón multiquístico es una forma extrema de displasia quística renal, caracterizada porque la mayor parte del parénquima está reemplazado por quistes unidos por tejido fibroso. Constituye un riñón no funcionante de tamaño variable, que en ocasiones configura una gran masa intrabdominal. Suele asociarse a oclusión ureteropélica o a ausencia uretral. La displasia multiquística es el tipo más común de enfermedad quística en la infancia. La forma bilateral es rara y mortal en el recién nacido. La afección unilateral es la presentación más común y habitualmente ocurre como una anomalía aislada. Clínicamente se manifiesta por una masa abdominal en el recién nacido, más frecuente en el hemiabdomen izquierdo. El diagnóstico diferencial incluye la hidronefrosis, el neuroblastoma y el tumor de Wilms. La ecografía abdominal demostrará la presencia de la masa quística. El tratamiento habitual es la exéresis del riñón multiquístico. El pronóstico depende del estado del riñón y del uréter contralaterales.

Displasia renal asociada a obstrucción

Las anomalías del desarrollo renal coexisten a menudo con obstrucción congénita de las vías urinarias. La gravedad de la displasia está en relación con el tipo de obstrucción, lo que sugiere que la malformación de la vía urinaria es la responsable de la malformación renal concomitante. El tipo de obstrucción congénita urinaria con mayor frecuencia asociada a displasia renal en niños varones es la obstrucción valvular de la uretra posterior. La obstrucción grave de la vía urinaria en la primera infancia suele asociarse a displasia renal, mientras que en la obstrucción moderada detectada en la segunda y la tercera décadas no se observa dicha asociación. La coexistencia de displasia y obstrucción suele determinar que los niños evolucionen hacia la insuficiencia renal. El tratamiento consiste en actuar primero sobre la obstrucción y luego prevenir las infecciones.

Displasia renal familiar

Aunque la displasia suele considerarse una lesión esporádica, se ha descrito una incidencia familiar como componente de diversos síndromes de malformaciones múltiples (síndromes de Wiedemann-Beckwith, Meckel, Jeune, Zellwe-

ger, entre otros). Las lesiones más comunes son los microquistes en la periferia cortical, con significación funcional o sin ella. Sólo en unos pocos síndromes la afección quística renal puede tener una repercusión acusada sobre el funcionamiento renal.

Anomalías de posición y forma

Ectopia y fusión renales

La *ectopia* es el desplazamiento congénito del riñón junto con arterias renales de origen anómalo (en la ptosis renal las arterias tienen un origen normal), unilateral o bilateral. La ectopia renal puede ser simple o cruzada. La ectopia simple se caracteriza porque el riñón, el uréter y el orificio ureteral están en el mismo lado, el uréter es relativamente corto y presenta a menudo un orificio ureteral ectópico en la vagina, la uretra, la vesícula seminal o el recto. En la ectopia cruzada el uréter atraviesa la línea media. La ectopia renal se ha descrito con una incidencia de 1/800 exámenes urográficos; es más frecuente en el varón que en la mujer y 2 o 3 veces más común en el lado izquierdo que en el derecho. En el 10-20% de los casos es un proceso bilateral y en ocasiones el riñón ectópico es el único presente.

La ectopia renal se debe a un fallo en el proceso embriológico de ascenso desde su posición originariamente pélvica. Si no asciende, aparecerá el riñón ectópico pelviano; si asciende demasiado puede dar lugar a riñón torácico, y si cruza al lado opuesto ocasionará la ectopia cruzada. La ectopia se asocia con frecuencia a malformaciones de otros órganos (mielomeningocele y malformaciones cardiocirculatorias). La ectopia pélvica suele asociarse a malformaciones anorrectales y es un hallazgo frecuente en los pacientes con imperforación anal.

Los riñones ectópicos son a menudo pequeños y los pélvicos suelen ser displásicos. Hay malrotación, con el hilio en posición anterior, y en general una de las ramas arteriales mayores cruza por delante de la unión pieloureteral pudiendo causar obstrucción e hidronefrosis. Un síntoma común presente en un tercio de los casos es el dolor abdominal o en el ángulo costovertebral. También puede aparecer un dolor intermitente debido a la obstrucción urinaria discontinua. Las infecciones urinarias se presentan en un tercio de los casos. El riñón ectópico pélvico puede palpase como una masa infraumbilical. Si el riñón ectópico produce sintomatología grave y el otro es normal, se puede practicar nefrectomía.

La *fusión renal* es la unión de los riñones. La forma más común es el *riñón en herradura*, en el cual la unión se produce por delante de los grandes vasos abdominales mediante un istmo que puede ser una banda fibrosa o tejido renal funcional. La forma más frecuente consiste en la fusión de los polos superiores. Debido a la fusión, los riñones suelen estar más cerca de la línea media y, por lo común, en posición más baja. Casi siempre, la malrotación acompaña tanto al riñón en herradura como a otros tipos de fusión. La *ectopia cruzada con fusión* es la segunda forma más frecuente de fusión. Se caracteriza porque la masa renal se encuentra en un solo lado y porque, en general, el riñón ectópico es inferior y medial al riñón normal. Otra forma de fusión es el *riñón en torta*, en el cual se hallan unidos en su borde medial. La fusión renal también puede adoptar la forma de S en el denominado *riñón sigmoide*, caracterizado porque el polo superior de un riñón está unido al polo inferior del otro a través de la línea media.

Todas las variantes de fusión se caracterizan por la presencia de malrotación (pelvis en dirección ventral) y de anomalías de la vascularización. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar complicaciones como obstrucción ureteral, cálculos e infecciones de repetición. En ausencia de complicaciones, no debe instaurarse terapéutica alguna; en los casos con manifestaciones clínicas importantes se puede practicar una pieloplastia o una división del istmo.

Duplicidad píelica

Con este término se designa una anomalía caracterizada porque el riñón contiene dos pelvis que forman dos uréteres. Puede ser unilateral o bilateral, y la duplicidad ureteral, completa o parcial. En la duplicidad completa los uréteres entran por separado en la vejiga, mientras que en la incompleta, la forma más común, se unen antes y penetran por un solo punto. La prevalencia es del orden del 4% de la población y afecta con mayor frecuencia al lado izquierdo que al derecho. Uno de los orificios de entrada en la vejiga es a menudo ectópico y puede estar obstruido; asimismo, la porción intravesical puede estar dilatada y dar lugar a un quiste o un ureterocele. Casi siempre el orificio ureteral ectópico corresponde al uréter que drena el polo renal superior; habitualmente este orificio está situado por encima del esfínter interno y puede ser incontinente con reflujo. Las complicaciones clínicas que puede presentar corresponden a infecciones urinarias recidivantes, debido probablemente a obstrucción ureteral o reflujo vesicoureteral. La duplicidad también puede descubrirse de forma casual. Si el paciente presenta una clínica acusada, el tratamiento de elección es la heminefrectomía. Si todo el riñón se encuentra muy lesionado se practica la nefrectomía.

Riñón supernumerario

El riñón supernumerario es una anomalía muy rara que se caracteriza por la existencia de una masa renal sin comunicación parenquimatosa con el otro riñón, que posee pelvis y uréter propios con irrigación vascular independiente. Por lo general es más pequeño y se halla por debajo del riñón normal del mismo lado y habitualmente su uréter se une al del riñón superior. Alrededor de dos tercios de los riñones supernumerarios son sintomáticos, por lo común por las infecciones urinarias. La conducta terapéutica cuando el riñón supernumerario ocasiona manifestaciones clínicas es la nefrectomía.

Hidronefrosis congénita

La hidronefrosis congénita se produce por obstrucción de la unión pieloureteral; es el trastorno congénito más importante y frecuente de la pelvis renal. La obstrucción pieloureteral se puede producir debido a vasos aberrantes, bandas fibrosas, anomalías de inserción del uréter en la pelvis o por causas no aclaradas que se interpretan como un defecto funcional que implica una dificultad en el vaciamiento normal de la pelvis renal. Puede ser unilateral o bilateral. La obstrucción de la unión pieloureteral suele asociarse a pelvis extrarenal.

Enfermedades quísticas del riñón*

Existe un grupo heterogéneo de enfermedades, congénitas o adquiridas, con una causa genética o sin ella, que tienen en común la existencia de quistes renales. Generalmente, éstos son de origen tubular y su causa más frecuente es una alteración en los procesos de diferenciación y proliferación del epitelio tubular. La clasificación adoptada en este capítulo se muestra en la [tabla 6.30](#). A continuación se describen las enfermedades renales quísticas más importantes, exceptuando las displasias quísticas que ya han sido tratadas.

Enfermedad medular quística. Nefronoptosis

Es un grupo de enfermedades genéticamente heterogéneo. La presentación clínica y el tipo de transmisión hereditaria permiten la identificación de una forma juvenil autosómica recesiva (nefronoptosis) y de otra forma autosómica dominante en adultos (enfermedad quística medular). Se ha descrito un ligamiento genético de la forma juvenil autosómi-

* V. Torres Esbarranch

TABLA 6.30. Clasificación de las enfermedades renales quísticas

Displasias renales quísticas (véase tabla 6.29)
Enfermedad renal medular quística. Nefronoptosis
Autosómica recesiva
Autosómica dominante
Síndromes autosómicos recesivos con manifestaciones extrarrenales
Enfermedades renales quísticas con diferenciación metanéfrica
normal
Quiste simple
Riñón en esponja
Poliquistosis renal autosómica recesiva
Poliquistosis renal autosómica dominante
Esclerosis tuberosa
Enfermedad de Von Hippel-Lindau
Quistes neoplásicos
Quistes inflamatorios
Quistes de origen no tubular
Quistes parapelvicos
Divertículos pelvicaliciales

ca recesiva sin manifestaciones extrarrenales con marcadores de DNA en el brazo corto del cromosoma 2. Además, la asociación de manifestaciones extrarrenales (retinopatía pigmentaria, anomalías esqueléticas, fibrosis hepática y anomalías del SNC) permite la identificación de una amplia variedad de síndromes autosómicos recesivos. Los riñones suelen ser pequeños. Los quistes no son una característica constante y no siempre están limitados a la médula. Se desarrollan en los túbulos colectores medulares, cerca de la región corticomédular. Las membranas basales tubulares muestran diversas alteraciones, como atenuación, engrosamiento y laminación. Observaciones recientes sugieren un defecto primario de la membrana basal tubular o una forma hereditaria de nefritis intersticial autoinmune.

Aparecen poliuria, nicturia y polidipsia, a una edad media de 10 años en la forma recesiva y de 30 años en la forma dominante. La progresión a insuficiencia renal suele ocurrir a los pocos años. Excepcionalmente el comienzo de la enfermedad puede retrasarse hasta una edad más avanzada o el curso clínico puede ser más prolongado. Son más frecuentes las pérdidas excesivas de sodio que la elevación de la presión arterial. El sedimento urinario es normal y la proteinuria es de grado moderado, por debajo de 1 g/24 h. Un cuadro clínico y hallazgos histopatológicos compatibles con la enfermedad medular quística de tipo autosómico recesivo pueden asociarse a fibrosis hepática congénita u otras manifestaciones extrarrenales en los síndromes de Senior-Locken (retinopatía pigmentaria), Jeune (distrofia torácica asfixiante), Ellis van Creveld (enanismo acromélico con desarrollo defectuoso de dientes, uñas y pelo, polidactilia), Saldino-Mainzer (retinopatía pigmentaria, ataxia cerebelosa y de tronco cerebral, epífisis falángicas en cono), Laurence-Moon-Bardet (obesidad, hipogonadismo, retraso mental, polidactilia y retinopatía pigmentaria) y Alström (obesidad, diabetes, sordera, retinopatía pigmentaria).

El tratamiento es de soporte. La restricción de sodio y el uso de diuréticos generalmente no son necesarios o deben evitarse por la tendencia a la pérdida renal de sodio y a la azoemia prerrenal.

Quistes renales simples

Los quistes renales simples, solitarios o múltiples, suelen ser intrascendentes. Su frecuencia aumenta con la edad, siendo raros en niños o adultos jóvenes y muy frecuentes en individuos de edad avanzada. No son hereditarios, pero se sabe poco de la contribución de factores genéticos y ambientales a su formación. Pueden medir unos pocos milímetros o varios centímetros de diámetro. Su pared consiste en

tejido fibroso revestido interiormente por células epiteliales de origen tubular. Su contenido es un líquido seroso cuya composición química es la de un trasudado de plasma. Pueden contener uno o varios tabiques incompletos.

Generalmente son asintomáticos. Los de gran tamaño pueden causar molestias en el abdomen y en la región lumbar. Raras veces una hemorragia intraquistica o la rotura espontánea pueden causar dolor agudo de mayor gravedad. Excepcionalmente un quiste simple puede causar hematuria microscópica o macroscópica, pero casi siempre existe otra causa. Los quistes localizados en el hilio renal pueden producir la apariencia urográfica de obstrucción calicial o hidronefrosis, por lo común sin trascendencia funcional (gamagrafía renal dinámica normal antes y después de furosemida). Se han descrito casos de hipertensión nefrogénica por un quiste intrarrenal que causa compresión arterial e isquemia. Otra rara complicación, generalmente en mujeres, es la infección de un quiste, casi siempre por *Escherichia coli*. El cuadro clínico consiste en fiebre alta, dolor localizado y a menudo derrame pleural simpático.

La urografía intravenosa nunca descarta la posibilidad de que una masa renal sea maligna. El diagnóstico debe confirmarse mediante ecografía o tomografía computarizada. La punción y la aspiración para exámenes citológicos o bacteriológicos están indicadas en la evaluación de quistes que no satisfacen completamente los criterios de quiste simple. El tratamiento quirúrgico está indicado sólo cuando no es posible establecer un diagnóstico preciso por métodos menos invasivos o en caso de quistes complicados que no pueden tratarse percutáneamente de forma adecuada.

Riñón en esponja

Es un trastorno frecuente caracterizado por la dilatación de la porción terminal de los túbulos colectores con quistes limitados a las pirámides medulares y, especialmente, las papilas renales. Se considera un proceso no hereditario, pero en algunas familias se ha observado una herencia autosómica dominante. El riñón en esponja puede asociarse al síndrome de Ehlers-Danlos y a hemihipertrofia congénita. El tamaño renal es normal o ligeramente aumentado. La ectasia de los conductos papilares puede afectar una o más papilas renales en uno o ambos riñones. El intersticio medular que rodea estas dilataciones tubulares puede tener una apariencia normal o presentar grados variables de inflamación y fibrosis. La escasa frecuencia con que este trastorno se diagnostica durante la infancia sugiere que es un proceso adquirido y no una anomalía congénita.

Por lo general es un trastorno benigno y a menudo asintomático. Puede acompañarse de trastornos de las funciones tubulares, como son la capacidad de concentración, la capacidad de acidificar la orina después de la administración de cloruro amónico y la capacidad máxima de excretar potasio tras la administración intravenosa de cloruro potásico. La complicación más frecuente es la formación de cálculos en las dilataciones quísticas de los conductos papilares, responsable de episodios de hematuria microscópica o macroscópica y cólicos renales. También se ha descrito la asociación de hipercalcemia e hiperparatiroidismo primario, pero la frecuencia de estos trastornos en enfermos con nefrolitiasis, con riñón en esponja o sin éste, es similar. La frecuencia de hipertensión e infección urinaria también parece ser similar a la observada en otros enfermos con nefrolitiasis. Excepcionalmente enfermos con numerosos episodios de obstrucción y pielonefritis y múltiples intervenciones quirúrgicas pueden desarrollar insuficiencia renal. El diagnóstico se establece por la demostración urográfica de la dilatación de los conductos papilares, cuando no hay obstrucción o compresión ureteral. El grado de dilatación tubular es muy variable (*blush papilar*, estriaciones lineales y formas quísticas en ramo de flores o racimo de uvas). La presencia de cálculos renales en las papilas del riñón en esponja es característica. No existe un tratamiento específico.

Poliquistosis renal de tipo autosómico recesivo

Concepto. Se caracteriza por la asociación de quistes renales, fibrosis hepática congénita y, en ocasiones, dilatación no obstructiva de los conductos biliares intrahepáticos (enfermedad de Caroli). La fibrosis hepática congénita es un trastorno que a menudo, pero no siempre, se acompaña de poliquistosis renal de tipo autosómico recesivo; también puede ocurrir como una anomalía aislada o asociada a ciertas displasias renales y a la enfermedad medular quística de tipo autosómico recesivo.

Etiología. La prevalencia neonatal del estado homocigoto se estima entre 1:10.000 y 1:40.000. El gen de la poliquistosis renal de tipo autosómico recesivo se ha localizado recientemente en el cromosoma 6.

Anatomía patológica. Los riñones son grandes y conservan su silueta típica. Los quistes son alargados, orientados radialmente de la médula a la corteza y de tamaño uniforme. La fibrosis hepática congénita se caracteriza por la expansión y fibrosis de las áreas portales, con proliferación y dilatación quística de los conductos biliares.

Cuadro clínico. La intensidad de las manifestaciones renales y hepáticas está inversamente correlacionada y depende de la edad de presentación. La forma *perinatal* cursa con riñones muy grandes, muerte precoz por insuficiencia renal y fibrosis hepática mínima; la forma *neonatal* se presenta con hipertensión, uremia y escasa afección hepática; la forma *infantil* se manifiesta a partir de los 3 meses y cursa con manifestaciones renales y hepáticas (con posible progresión hepática tras un trasplante renal); la forma *juvenil* se presenta en adolescentes y en ella predomina la afección hepática, con hipertensión portal (con posible progresión renal tras una derivación portosistémica).

Diagnóstico. Las características ecográficas de los riñones incluyen el aumento de tamaño y de ecogenicidad (especialmente en la médula) y, a menudo, la presencia de pequeños quistes (≤ 2 cm). La asociación constante de fibrosis hepática congénita determina que el aspecto ecográfico del hígado (aumento de tamaño y de ecogenicidad) y la biopsia hepática sean de utilidad en casos dudosos.

Tratamiento. Consiste en un control estricto de la hipertensión arterial, tratamiento de las complicaciones metabólicas de la insuficiencia renal crónica y, eventualmente, diálisis y trasplante renal. Los enfermos con hipertensión portal sintomática son excelentes candidatos para un *shunt* portosistémico.

Poliquistosis renal de tipo autosómico dominante

Concepto. Es una enfermedad multisistémica de muy alta penetración y de expresión variable, que afecta predominantemente el riñón y en grado variable otras vísceras (hígado, páncreas, bazo, etc.) así como los sistemas cardiovascular (aneurismas, enfermedad valvular), digestivo (diverticulosis) y musculoesquelético (hernias).

Etiología. Es una enfermedad genéticamente heterogénea. El gen más frecuente (presente en el 85% de las familias con esta enfermedad) o PKD1 se ha localizado en el cromosoma 16p13. La prevalencia se estima entre 1:400 y 1:1.000.

Anatomía patológica. Los riñones suelen ser de gran tamaño y contienen numerosos quistes de dimensiones variables en la corteza y en la médula. Histológicamente el epitelio que reviste los quistes presenta áreas hiperplásticas de tipo papilar o polipoide. Las membranas basales pueden ser normales o estar muy engrosadas o laminadas.

Patogenia. Microdisecciones de riñones poliquísticos han demostrado numerosos divertículos en todos los segmentos tubulares. El mecanismo responsable de la formación de estas dilataciones focales de los túbulos renales podría ser una alteración de la membrana basal o del tejido conjuntivo o una proliferación primaria excesiva del epitelio tubular. Sea cual fuere el mecanismo inicial, estos divertículos se desconectan, al aumentar de tamaño, de su origen tubular y crecen de forma autónoma, supuestamente por un proceso coordinado de secreción y proliferación celulares. Factores ambientales pueden ejercer un efecto en la formación de los quistes, como se ha demostrado en diferentes modelos experimentales. Los quistes hepáticos se desarrollan por la dilatación progresiva de microhamartomas biliares, que están formados por pequeñas agrupaciones de conductos biliares rodeados por tejido fibroso.

Cuadro clínico. Los primeros síntomas pueden presentarse a cualquier edad, con mayor frecuencia entre la tercera y la quinta décadas de la vida. Consisten en dolor abdominal o lumbar, hematuria, hipertensión o, con menor frecuencia, infección urinaria, insuficiencia renal descubierta incidentalmente, o presencia de una masa abdominal. Las causas de *dolor abdominal* son muy diversas e incluyen distensión producida por los quistes, hemorragia intraquística, hematuria macroscópica con coágulos, hematoma perinéfrico, nefrolitiasis o, raras veces, hipernefroma. También puede ser causado por quistes hepáticos con alguna complicación, diverticulitis y aneurismas aórticos. La *hipertensión arterial* a menudo se desarrolla cuando la función renal es todavía normal. Parece probable que exista en la poliquistosis renal un defecto intrínseco renal responsable de retención de sodio, expansión de volumen e hipertensión. Los niveles de aldosterona y la actividad renina plasmática son normales o ligeramente elevados. A menudo, pero no siempre, los pacientes cuya poliquistosis renal autosómica dominante se ha detectado clínicamente y sobreviven el número de años suficiente desarrollan una insuficiencia renal. Entre el 5 y el 10% de los enfermos en programas de diálisis y trasplante renal padecen esta enfermedad. La *infección* de quiste renal es más frecuente en mujeres y suele estar causada por microorganismos entéricos. La palpación renal es dolorosa. Los cultivos de orina pueden ser negativos. La TC puede demostrar un quiste complicado sin signos específicos de infección. La gammagrafía con galio es positiva en aproximadamente la mitad de los casos. La gammagrafía con leucocitos marcados con ^{111}In es más sensible y específica. La mejor sugerencia de un quiste infectado es el fracaso del tratamiento con antibióticos convencionales a pesar de sensibilidades favorables *in vitro*. Uno de cada 5 pacientes desarrolla *nefrolitiasis*. La composición química de los cálculos (generalmente oxalato cálcico o ácido úrico) y la frecuencia de valores subnormales de citrato en la orina y de valores de pH urinario bajos indican la importancia de factores metabólicos, además de factores mecánicos, en la patogenia de esta complicación. En raros casos se ha observado el desarrollo de un *carcinoma* renal en individuos con poliquistosis renal autosómica dominante. La detección de esta complicación puede ser muy difícil. Es un diagnóstico que debe considerarse en enfermos con dolor y fiebre de origen desconocido, pérdida de peso, anemia, cambio significativo en la configuración del riñón o presencia de una calcificación moteada en un quiste.

La *poliquistosis hepática* generalmente es asintomática, se desarrolla más tarde que la poliquistosis renal y tiende a ser más grave en las mujeres que en los varones. Incluso los hígados más afectados contienen suficiente parénquima residual para mantener una función hepática normal.

Estudios angiográficos utilizando RM detectan *aneurismas intracraneales* en el 5-10% de los pacientes con poliquistosis renal. La mayoría de estos aneurismas son de tamaño muy pequeño, con un diámetro inferior a 6 mm, y probablemente el riesgo de rotura es muy bajo. No obstante, la incidencia de hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma intra-

craneal en la poliquistosis renal es de 5 a 10 veces superior a la observada en la población general. Otros trastornos asociados a la poliquistosis renal autosómica dominante incluyen anomalías cardiovasculares (prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica, aneurismas o disecciones aórticas, válvula aórtica bicúspide y coartación de aorta), divertículos de colon, hernias inguinales y anomalías esqueléticas congénitas.

Diagnóstico. El método de elección para el diagnóstico presintomático de la enfermedad, por su rapidez, sensibilidad, seguridad y costo, es la ecografía. Ésta no debe efectuarse antes de los 20 años de edad, debido al alto número de resultados falsamente negativos. El desarrollo de sondas de DNA hace posible el diagnóstico de la enfermedad a cualquier edad en familias con varios individuos afectados en las que se haya podido establecer el ligamiento genético.

Tratamiento. Está dirigido a la prevención de complicaciones y, si es posible, a retrasar la progresión de la insuficiencia renal. Debe prestarse especial atención a la detección precoz y al tratamiento estricto de la hipertensión, así como a la corrección de otros factores de riesgo cardiovasculares, ya que las complicaciones cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad. Deben evitarse la participación en deportes de contacto y la utilización de cinturones apretados, el abuso de opiáceos o analgésicos, las manipulaciones innecesarias del tracto urinario y el uso inadecuado de diuréticos o la restricción severa de sodio en enfermos con insuficiencia renal y pérdida renal de sodio. En enfermos con insuficiencia renal es aconsejable una restricción proteica moderada. Debido a la dificultad del diagnóstico diferencial entre pielonefritis aguda e infección de un quiste y a la posible presencia de septicemia, el tratamiento inicial es con una combinación de amplio espectro como ampicilina y un aminoglucósido. Cuando se ha aislado el microorganismo, el tratamiento debe modificarse de acuerdo con las sensibilidades *in vitro*. Los enfermos que no responden al tratamiento inicial probablemente tienen un quiste infectado, en cuyo caso el tratamiento debe modificarse con la inclusión de un agente liposoluble como ciprofloxacino, trimetoprima, cloramfenicol o metronidazol. La decompresión quirúrgica o laparoscópica de riñones poliquísticos sólo está indicada en enfermos con dolor renal crónico incapacitante. Los aneurismas intracraneales con un diámetro superior a 10 mm deben tratarse quirúrgicamente; aquellos con un diámetro inferior a 6 mm tienen un bajo riesgo de rotura y deben evaluarse anualmente. No existe acuerdo general acerca del tratamiento de los aneurismas entre 6 y 9 mm de diámetro. Los enfermos con insuficiencia renal terminal son candidatos para tratamiento con diálisis y trasplante renal.

Esclerosis tuberosa

Es una enfermedad autosómica dominante de alta penetración y expresión muy variable con, al menos, dos genes, el primero en el brazo largo del cromosoma 9 y el segundo en el brazo corto del cromosoma 16, muy cerca del gen de la poliquistosis renal autosómica dominante, que puede afectar el SNC, la piel, la retina, los riñones, el corazón y los pulmones.

La afectación renal se caracteriza por la presencia de angiomiolipomas, quistes y raramente carcinomas. Los angiomiolipomas son tumores benignos compuestos de tejido adiposo, músculo liso y vasos sanguíneos anormales. El componente muscular puede ser pleomórfico, con células intensamente eosinófilas, núcleos hipercromáticos de gran tamaño y figuras mitóticas esporádicas, lo que puede inducir a un diagnóstico erróneo de malignidad. Los angiomiolipomas pueden ser asintomáticos o causar hematuria macroscópica, dolor lumbar o abdominal, hemorragia retroperitoneal y fiebre. En ocasiones, la afectación renal por la esclerosis tuberosa puede confundirse con la poliquistosis renal, pero ge-

neralmente la presencia de angiomiolipomas y las manifestaciones extrarrenales de la esclerosis tuberosa permiten establecer el diagnóstico correcto. La distinción entre un angiomiolipoma y un carcinoma renal por tomografía computarizada, que demuestra claramente la presencia de grasa, es fácil. Los casos de carcinoma renal en pacientes con esclerosis tuberosa se caracterizan por su predominio en las mujeres, frecuente bilateralidad y, en general, buen pronóstico después de tratamiento quirúrgico. El tratamiento de los angiomiolipomas, mediante embolización arterial, enucleación o nefrectomía parcial, está indicado en el caso de complicaciones hemorrágicas graves. La nefrectomía bilateral está indicada en los enfermos con insuficiencia renal terminal.

Enfermedad de Von Hippel-Lindau

Es una enfermedad autosómica dominante con alta penetración y expresión variable, cuyo gen se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 3. Su prevalencia aproximada es 1:40.000. Puede afectar el cerebelo, el bulbo y la médula espinal (hemangioblastomas), la retina (angiomatosis y hemangioblastomas), el riñón (quistes, hemangiomas, adenomas y carcinomas), el páncreas (quistes y, raras veces, neoplasias), el hígado (hemangiomas), el epidídimo (quistes y adenomas) y las glándulas suprarrenales (feocromocitoma). Los quistes renales generalmente están revestidos por un epitelio hiperplásico, a menudo con nódulos murales de carcinoma de células claras. Los carcinomas en esta enfermedad son con frecuencia multicéntricos y bilaterales. Los quistes suelen ser asintomáticos, pero los pacientes con riñones difusamente quísticos pueden desarrollar insuficiencia renal. Los carcinomas renales y los hemangioblastomas del SNC son las principales causas de morbilidad y mortalidad.

La detección presintomática y el tratamiento precoz de las complicaciones revisten especial importancia. Cada año debe obtenerse una tomografía computarizada o una resonancia magnética del abdomen. El desarrollo reciente de marcadores de DNA a ambos lados del gen VHL permite excluir esta enfermedad en familiares no afectados y hace innecesaria en estos individuos la evaluación periódica del abdomen, el SNC y los ojos. El tratamiento quirúrgico de un carcinoma renal debe preservar tanto tejido renal como sea posible debido a la alta probabilidad de que posteriormente se desarrollen nuevas lesiones. La nefrectomía bilateral está indicada en enfermos con insuficiencia renal terminal.

Enfermedad renal quística adquirida

Es la degeneración quística del parénquima renal que ocurre en riñones con insuficiencia renal terminal, probablemente como consecuencia del estado de uremia prolongado. De alguna manera el estado urémico proporciona una señal (trastorno metabólico, acumulación de un producto tóxico o factor de crecimiento) que, directa o indirectamente, estimula la proliferación del epitelio tubular. La regresión de la enfermedad quística observada en algunos enfermos después de un trasplante renal es compatible con esta hipótesis. El epitelio que reviste los quistes es de tipo cuboide, a menudo hiperplásico y, en más del 90% de los quistes, de origen proximal. Al igual que en la poliquistosis renal autosómica dominante, los quistes se originan como dilataciones focales del túbulo renal.

Puede preceder la iniciación de diálisis y progresar independientemente del tipo de diálisis utilizado. La frecuencia aumenta con el tiempo en diálisis, siendo el mayor riesgo en pacientes varones, con nefrosclerosis o de raza negra. Afecta a más de la mitad de los enfermos mantenidos en diálisis crónica por más de 3 años. Suele ser asintomática, pero dos complicaciones pueden causar manifestaciones clínicas: hemorragia y degeneración maligna. Las hemorragias retroperitoneales, subcapsulares, intraquísticas o en el sistema colector puede causar dolor o hipotensión grave. Los carcinomas

de células renales son 4 veces más frecuentes y ocurren a una edad más temprana en esta enfermedad que en la población general. Por razones de coste no se puede justificar la evaluación indiscriminada de todos los pacientes en programas de diálisis. Obviamente, deben evaluarse aquellos que desarrollan hematuria, dolor abdominal o lumbar, fiebre, enfermedad sistémica sin explicación aparente y antes de recibir un trasplante renal. La tomografía computarizada con contraste intravenoso es mejor que la ecografía para la detección de un carcinoma en un riñón con enfermedad quística. La resonancia magnética con administración de gadolinio-DTAP o sin ella es una buena alternativa. Las lesiones sólidas de más de 2 cm de diámetro requieren tratamiento quirúrgico, generalmente una nefrectomía bilateral, debido a que los carcinomas renales en esta enfermedad son a menudo multifocales y bilaterales.

Otros quistes de origen no tubular

Los *quistes parapélvicos* están revestidos por células aplanadas, contienen un líquido cuya composición es semejante a la de la linfa y, probablemente, representan linfangiectasias. Pueden ser múltiples y bilaterales (enfermedad quística del seno renal). Por lo común son asintomáticos y se descubren incidentalmente. Los *divertículos pelvicaliciales* son cavidades quísticas que contienen orina y están revestidos por un epitelio transicional. Su situación puede ser intrarrenal, en comunicación con el fómix de un cáliz menor por medio

de un istmo estrecho (divertículo calicial), o extrarrenal, en comunicación directa con la pelvis renal (divertículo pélvico). Excepto por el desarrollo de complicaciones, como nefrolitiasis (10-50% de casos) e infección, son asintomáticos.

Bibliografía especial

- BERNSTEIN J, GILBERT-BARNES E. Congenital malformations of the kidney. En: TISHER CC, BRENNER BM (eds). Renal pathology with clinical and functional correlations. Filadelfia, JB Lippincott, 1989; 1.278-1.308.
- GABOW PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 1993; 329: 332-342.
- GARDNER KD JR, BERNSTEIN J (eds). The cystic kidney. Boston, Kluwer Academic Publishers, 1990; 1-444.
- GRANTHAM JJ. Fluid secretion, cellular proliferation, and the pathogenesis of renal epithelial cysts. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1.843-1.857.
- HUSTON J, TORRES VE, SULLIVAN PP, OFFORD KP, WIEBERS DO. Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1.871-1.877.
- RISDON RA. Development, developmental defects and cystic diseases of the kidney. En: HEPTINSTALL RH (ed). Pathology of the kidney. Boston, Little Brown, 1992; 93-167.
- TORRES VE, KING BF, HOLLEY KE, BLUTE ML, GÓMEZ MR. Atteinte rénale au cours de la sclérose tubéreuse systémique. En: HAMBURGER J (ed). Actualités néphrologiques. Flammarion Médecine-Sciences, 1993; 41-64.

Tumores del riñón y de la pelvis renal

L. Revert Torrellas y F. Solé Balcells

Los tumores renales se clasifican en benignos y malignos, así como también teniendo en cuenta el tejido de origen (parénquima, vías, metástasis en riñón o invasión por tumor vecino) (tabla 6.31).

Tumores benignos

Adenoma renal

Son los tumores benignos más frecuentes (14% de todos los tumores renales), localizados en la cortical, de pequeño tamaño (menos de 3 cm de diámetro), bien limitados, de color amarillo y constituidos por células epiteliales bien diferenciadas. Actualmente se considera que todo adenoma tiene un posible potencial de malignización, habiéndose demostrado por citometría de flujo la existencia de anomalías en el patrón de DNA, por lo que los adenomas de más de 3 cm se tratan como el carcinoma renal. Por lo general el adenoma es asintomático y se diagnostica incidentalmente por ecografía renal o en el curso de una nefrectomía por un presunto carcinoma, planteándose entonces el problema de cirugía conservadora si el tumor es pequeño.

Oncocitoma renal

Tiene su origen en los túbulos renales, y está constituido por células de citoplasma amplio con gránulos eosinófilos y núcleos pequeños, redondos y uniformes (células oncocíticas de grado I). Su tamaño varía de 5 a 12 cm y presenta un color marrón caoba característico. No suele causar manifestaciones clínicas y se descubre generalmente en forma incidental al realizar una ecografía abdominal. No presenta hemorragia ni necrosis intratumoral y se lo considera un tumor

TABLA 6.31. Clasificación de los tumores renales

	Benignos (6,5%)	Malignos (93,5%)
Parénquima		
Epitelio	Adenoma Oncocitoma	Hipernefrroma (carcinoma renal o tumor de Grawitz)
Tejido conjuntivo	Fibroma Lipoma Leiomioma Angioma o hemangioma Reninoma Angiomolipoma Nefroma mesoblástico*	Leiomiomasarcoma Liposarcoma Fibrosarcoma Hemangiopericitoma Histiocitoma fibroso maligno Rabdoidiosarcoma* Linfoma Nefroblastoma (tumor de Wilms)
Vías urinarias	Pólipo fibroepitelial benigno	Carcinoma de células transicionales
Metástasis		Origen en pulmón, útero, mama y estómago
Invasión por tumor vecino		Origen en colon, páncreas, retroperitoneo y suprarrenal

* Niños.

de muy bajo grado de malignidad, incapaz de producir metástasis. Los tumores oncocíticos con mayor grado nuclear pueden dar metástasis y se los clasifica como carcinomas renales de tipo oncocítico.

Angiomiolipoma

Es un tumor benigno del mesénquima renal, formado por vasos, músculo liso que puede ser muy atípico y grasa. Puede asentar en el riñón en forma aislada (80% de los casos) o como parte del síndrome de Pringle-Bourneville o esclerosis tuberosa y entonces el tumor es generalmente bilateral y múltiple. Puede ser asintomático pero algunos pacientes presentan lumbalgia, hematurias y palpación de una masa renal por hemorragia intratumoral. Por lo común su diagnóstico es casual al efectuar una ecografía abdominal, siendo característica la hiperecogenicidad de la zona con grasa (hallazgo no constante). La TC es también característica por la presencia de grasa intratumoral. Si el volumen del tumor es inferior a 4 cm se sigue una actitud conservadora con vigilancia periódica, y si es mayor de 4 cm o sintomático (lumbalgia, hematuria) se indica nefrectomía parcial o embolización del tumor.

Hemangioma

Es un tumor benigno congénito procedente del endotelio de los vasos. Suele ser unilateral, pero en el 12% de los casos es bilateral y se puede localizar en la zona medular. Clínicamente puede manifestarse por hematurias, a menudo intermitentes y con coágulos. Su diagnóstico debe considerarse en pacientes menores de 40 años con hematurias y en los que se han descartado una nefropatía, un cálculo o un carcinoma. En la arteriografía destaca una hipervascularización muy característica, pero no siempre permite establecer el diagnóstico. La conducta terapéutica depende de la intensidad y de la frecuencia de las hematurias y consiste en la nefrectomía total o parcial.

Tumor yuxttaglomerular (reninoma)

Es un tumor primario benigno excepcional originado en el aparato yuxttaglomerular. Tiene la particularidad de ser un tumor secretante de renina, que origina hipertensión con hiperreninismo, hiperaldosteronismo e hipopotasemia. Su tamaño oscila entre 2,1 y 4,5 cm y tiene un aspecto microscópico similar al hemangiopericitoma. Por inmunohistoquímica se ha demostrado la presencia de renina en su interior. Tiene curso benigno. Su tratamiento es quirúrgico, con el que se consigue la normalización de la presión arterial en el 75% de los casos.

Otros tumores benignos

Los *fibromas* y *leiomiomas* requieren, en razón de su tamaño y vascularización, el diagnóstico diferencial con el carcinoma renal. El *nefroma* mesoblástico congénito, o tumor de Bolande, es un tumor mesenquimatoso benigno, con aspecto citológico semejante al de los miomas uterinos, aunque no se excluye su eventual comportamiento agresivo, en especial si presenta necrosis, atipias citológicas o numerosas mitosis.

Tumores malignos

Hipernefroma

También denominado adenocarcinoma renal o tumor de Grawitz, es el tumor renal más frecuente del adulto. Representa el 2,3% de todos los tumores malignos y es más frecuente en varones que en mujeres (3:1) y entre los 50 y los 70 años.

Su desarrollo se ha relacionado con dietas ricas en grasas y colesterol, así como con agentes carcinógenos ambientales y tabaco, sin que se disponga de pruebas evidentes de la existencia de un factor etiológico claramente demostrado. La alteración cromosómica más frecuente es la desaparición

de un gen supresor en el brazo corto del cromosoma 3. Normalmente existe dicho gen supresor en cada alelo, habiéndose demostrado en los carcinomas renales familiares y en la enfermedad de Von Hippel-Lindau de transmisión hereditaria autosómica dominante la ausencia congénita de uno de los genes supresores, por lo que "los agentes carcinógenos" podrían modificar el único gen supresor existente y facilitar la aparición del carcinoma renal. Esto explica que en la enfermedad de Von Hippel-Lindau el cáncer renal sea mucho más frecuente que en la población general, tanto el múltiple (en el mismo riñón) como el bilateral (en ambos riñones), con aparición del tumor en edades más tempranas.

Existe una mayor frecuencia del cáncer renal en pacientes con insuficiencia renal en relación con el tiempo que lleven en diálisis y el desarrollo de la enfermedad renal quística adquirida.

Anatomía patológica. El adenocarcinoma renal tiene su origen en las células epiteliales del tubo contorneado proximal y, por tanto, se inicia en la cortical, con un crecimiento expansivo. En un principio, cuando es pequeño presenta una pseudocápsula fibrosa, pero al crecer invade la cápsula renal, la grasa perirrenal, metastatiza en los ganglios linfáticos locoregionales y puede formar trombos neoplásicos en la vena renal o en la cava. Puede producir metástasis a distancia, siendo a veces ésta la primera manifestación de la enfermedad, con localización preferente en pulmón y, con menor frecuencia, en hígado, esqueleto y cerebro, entre otros.

Según la localización y la invasión local o general se establecen estadios, con valor pronóstico y terapéutico. La clasificación más frecuentemente utilizada es la de ROBSON (1969). *Estadio I:* tumor confinado al riñón. *Estadio II:* extensión a grasa perirrenal. *Estadio III:* extensión a vena renal o cava (IIIa) y a ganglios linfáticos regionales (IIIb) o ambas (IIIc). *Estadio IV:* metástasis a distancia o invasión de los órganos adyacentes.

Aparte de la extensión tumoral, la malignidad se ha relacionado con el tipo celular. El tipo celular más frecuente es el de células claras, aunque también existen formas con células granulares o fusiformes. El carcinoma renal de células fusiformes (carcinoma sarcomatoide) presenta peor pronóstico, mientras que en los restantes tipos celulares el pronóstico depende más del grado de anaplasia nuclear que del tipo celular.

Como en toda neoplasia de rápido crecimiento y con necrosis, se pueden presentar áreas de calcificación distrófica de distribución irregular, a veces demostrables radiológicamente. La presencia de nódulos tumorales adicionales en el mismo riñón (¿metástasis intrarrenales?) varía entre el 16 y el 30%. La existencia de nódulos tumorales satélite debe considerarse cuando se plantea una terapéutica quirúrgica conservadora (nefrectomía parcial). La bilateralidad es poco frecuente (alrededor del 2% de los casos).

Cuadro clínico. En la actualidad, alrededor del 40% de los tumores renales se diagnostican incidentalmente al efectuar una ecografía abdominal. Estos casos presentan en general una mejor supervivencia (85% a los 5 años) por tratarse de tumores de pequeño volumen y, por tanto, de bajo estadio. En sólo el 15% de los pacientes se presenta la clásica tríada diagnóstica de hematuria, dolor y masa palpable, tratándose en la mayoría de estos casos de pacientes con enfermedad neoplásica avanzada (45% de ellos con metástasis). La hematuria es el síntoma más frecuente, siendo total, espontánea y caprichosa y generalmente indolora, si bien en caso de ser muy abundante puede provocar crisis de cólico renal por la presencia de coágulos intraureterales. El hipernefroma se denomina "tumor del internista" por presentarse en algunos casos con un cuadro clínico totalmente inespecífico como fiebre (15%), adelgazamiento, síntomas digestivos o síndrome endocrino paraneoplásico. El hipernefroma puede incrementar la secreción de algunas hormonas de origen renal y causar: a) hipercalcemia por hiperparatiroidismo ectó-

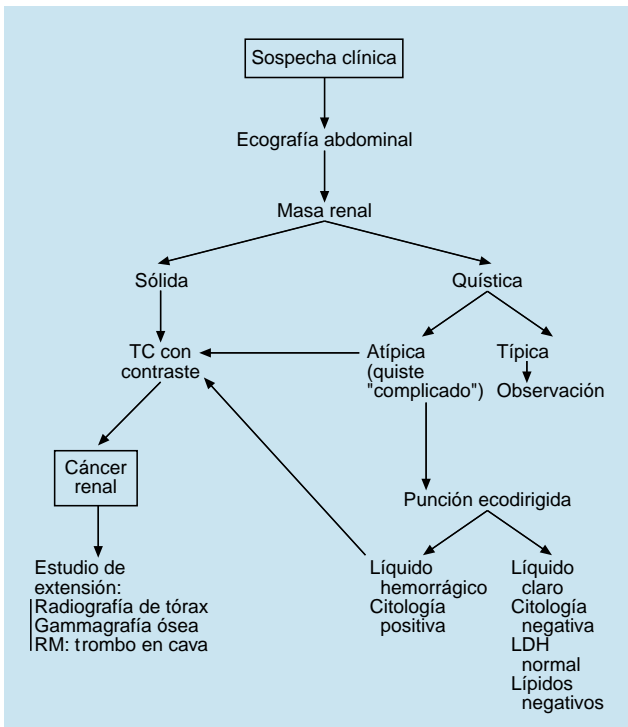


Fig. 6.58. Esquema de exploración ante la sospecha de una masa renal.

pico, liberación de PGE y factores F o por metástasis óseas; b) policitemia por aumento de la secreción de eritropoyetina; c) hipertensión arterial por liberación de renina o compresión de la arteria renal; d) síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH; e) galactorrea por liberación ectópica de prolactina, y f) ginecomastia por secreción ectópica de gonadotropina. El síndrome paraneoplásico más frecuente es la afectación hepática, con ictericia, hepatosplenomegalia, fosfatasa alcalina elevada, hipoprotrombinemia y elevación de α_2 -globulina y haptoglobina, cuadro que se presenta en el 15% de los pacientes.

Diagnóstico. El diagnóstico del carcinoma renal se realiza siguiendo el algoritmo de la figura 6.58. Actualmente las exploraciones de detección sistemática y diagnóstico de masas renales se inician con la ecografía (fig. 6.59), por lo que la urografía ha pasado a un plano totalmente secundario. La ecografía permite fácilmente el diagnóstico de las masas quísticas (quistes simples), si bien ante la presencia del denominado "quiste complicado" (tabiques, calcificaciones, contorno irregular o imágenes papilares en su pared interna) debe recurrirse a la TC con contraste (fig. 6.60) e incluso a la punción-aspiración con aguja fina, valorando la obtención de líquido hemorrágico o claro y la posible presencia de citología positiva. La arteriografía, muy utilizada anteriormente para el diagnóstico de los tumores renales, es hoy en día excepcional. También la cavografía, utilizada para precisar la existencia y la extensión de la trombosis neoplásica, ha sido prácticamente sustituida por la RM. La ecocardiografía se emplea en los casos en que se sospecha que el trombo neoplásico alcanza la aurícula derecha. El Doppler ultrasónico es útil para el diagnóstico diferencial entre un patrón tumoral hipovascularizado o hipervascularizado.

El estudio de extensión tumoral se inicia ya con la ecografía, que permite definir el volumen y la localización del tumor primitivo así como la permeabilidad o trombosis de la vena renal y la vena cava. La radiografía de tórax, la TC y la gammagrafía ósea son estudios complementarios indispensables. La definición de adenopatías por TC tiene un valor relativo, dado que masas ganglionares visibles en la TC



Fig. 6.59. Ecografía renal. Masa heterogénea de 7 x 9 cm (flechas), que ocupa el tercio medio y parte del tercio superior del riñón derecho, con áreas de necrosis y gran protrusión en el área perineal.



Fig. 6.60. TC abdominal. Gran masa tumoral en riñón derecho (flechas), con trombosis tumoral de la vena renal y de la vena cava. No se aprecian adenopatías retroperitoneales.

pueden ser de origen inflamatorio en vez de infiltración neoplásica.

Tratamiento. En la actualidad el único tratamiento curativo del carcinoma renal es la cirugía con exéresis del tumor (nefrectomía parcial) o del riñón afecto (nefrectomía radical). La nefrectomía radical consiste en la exéresis en bloque del riñón con su envoltura grasa (cápsula de Gerota) y los ganglios linfáticos locorregionales. Cuando el tumor asienta en el polo superior del riñón, es conveniente realizar la exéresis de la glándula suprarrenal homolateral. La cirugía renal conservadora de los carcinomas renales, dada la posible multifocalidad tumoral en el mismo riñón, tiene una indicación claramente restrictiva. La embolización percutánea de la arteria renal se usa para facilitar la intervención quirúrgica o como tratamiento paliativo en casos de enfermedad metastásica.

La radioterapia es totalmente inefectiva en los carcinomas renales, no teniendo indicación ni siquiera como terapia adyuvante. La quimioterapia sistémica es muy poco efectiva, puesto que el cáncer renal es un tumor resistente a los fármacos citotóxicos actualmente en uso, si bien en la actualidad se está ensayando el empleo de anticuerpos monoclonales junto con vinblastina.

Actualmente el éxito terapéutico del cáncer renal se basa en la cirugía radical, sobre todo en casos de diagnóstico precoz, lo que significa tumor localizado, sin extensión local ni a distancia. Por ello debe hacerse hincapié en la necesidad

TABLA 6.32. Relación entre los estadios clínicos y la supervivencia en el hipernefroma

	Supervivencia (%)	
	5 años	10 años
Estadio I	67	56
Estadio II	51	28
Estadio III	33,5	20
Estadio IV	13,5	3

de realizar una ecografía renal a todo paciente mayor de 40 años que presente un cuadro clínico poco definido. En la **tabla 6.32** se indica la relación entre los diferentes estadios clínicos del hipernefroma y la supervivencia.

Nefroblastoma (tumor de Wilms)

El nefroblastoma es un tumor renal de origen embrionario. Se trata de un tumor maligno que, con los tratamientos actuales, tiene un grado de curaciones próximo al 85%. Su incidencia es de 7,8 por millón de niños menores de 15 años, con muy pequeñas variaciones geográficas o raciales. Es el tumor sólido abdominal más frecuente en niños y la quinta lesión maligna en la infancia.

Se describe una forma hereditaria (15-20%), en la que hay antecedentes familiares y en la que el tumor suele ser bilateral. El promedio de edad es en estos casos de 2,5 años en el momento del diagnóstico. En los restantes casos (esporádicos) el diagnóstico es algo más tardío (3-5 años). La niñas resultan ligeramente más afectadas que los varones. Se han descrito casos asociados a aniridia, hemihipertrofia, disgenesia gonadal y retraso mental. La presentación bilateral se observa entre el 5 y el 10% de los casos, simultánea o sucesivamente.

Anatomía patológica. El aspecto macroscópico y el tamaño son muy variables, sobre todo si han sido previamente tratados con citostáticos. En el 10% de los casos son multicéntricos. Con frecuencia cursa con hemorragia intratumoral o necrosis y puede comprimir las cavidades renales, pero en general no las invade ni ulcera. El aspecto histológico es muy polimorfo, pero básicamente está constituido por células epiteliales, formando túbulos o glomérulos renales de aspecto embrionario, rodeados de una estroma formada por células fusiformes, a veces con diferenciación fibroblástica, muscular lisa o muscular estriada. Asimismo, se pueden observar áreas indiferenciadas (blastomatosas) muy celulares e integradas por células redondas y pequeñas de aspecto primitivo. La anaplasia (núcleos grandes e hiper cromáticos y mitosis atípicas) se correlaciona con un peor pronóstico.

Las metástasis más corrientes del tumor de Wilms se localizan en pulmón, hígado y ganglios linfáticos. Puede invadir la vena renal (20%) y, a través de trombos, extenderse a la vena cava y alcanzar el corazón derecho.

El tumor rabdoide y el sarcoma de células claras, que en el pasado se consideraron como variantes del tumor de Wilms, hoy en día, por su historia natural y peor pronóstico, se considera que constituyen tipos tumorales separados. El sarcoma de células claras, a diferencia del tumor de Wilms, tiende a dar metástasis óseas y el tumor rabdoide puede asociarse a tumores embrionarios de fosa posterior como el meduloblastoma.

Cuadro clínico. El síntoma más frecuente es el aumento del abdomen y/o la palpación de una masa abdominal (90%). Puede existir también hematuria (25%) o febrícula (18%). El estado general del niño suele ser aparentemente bueno. Puede existir dolor por distensión o infiltración e, incluso, puede llegar a simular un abdomen agudo en caso de rotura tumoral. Puede cursar con hipertensión arterial, cuya frecuencia varía del 10 al 60%. Se ha comprobado que existen células tumorales capaces de secretar renina.

Diagnóstico. Mediante radiografía simple se observa una masa renal homogénea, de bordes lisos, redondeados y generalmente sin calcificaciones. La urografía permite observar la distorsión calicial y pélvica típica. En el 5-10% de los casos puede existir anulación funcional del riñón, por obstrucción de vías, por invasión de pedículo o por sustitución del parénquima renal por tejido tumoral. La ecografía proporciona información sobre la consistencia del parénquima tumoral y permite diagnosticar la invasión de la vena cava y la existencia de metástasis ganglionares y hepáticas, además de observar la presencia del riñón contralateral y su estado. La combinación de urografía y ecografía permite establecer el diagnóstico de tumor de Wilms en el 95% de los casos. Para determinar el estadio tumoral son necesarias también la radiografía de tórax y la TC. En ocasiones se utilizan también la venocavografía, la arteriografía o la gammagrafía ósea.

Diagnóstico diferencial. Hoy en día es difícil confundirlo con procesos quísticos o dilataciones de vías, ya que la ecografía es categórica en este sentido. En niños pequeños debe diferenciarse del nefroma mesoblástico congénito (tumor de Bolande). El diagnóstico diferencial con el neuroblastoma se facilita con las determinaciones bioquímicas (catecolaminas, ácido vanililmandélico).

Tratamiento. El pronóstico de esta neoplasia ha cambiado radicalmente, hasta situarse en las altas tasas de curación actuales próximas al 85%.

Según la extensión tumoral se clasifican en diversos estadios. *Estadio I:* tumor limitado al riñón y completamente extirpado. *Estadio II:* tumor que se extiende más allá del riñón, pero que ha sido extirpado completamente. *Estadio III:* queda tumor residual intrabdominal, propagado por contigüidad, no por vía hemática. *Estadio IV:* metástasis hematógenas o penetración del tumor en el hígado. *Estadio V:* tumor bilateral. Dependiendo del estadio tumoral se establecen distintas pautas terapéuticas, que combinan la exéresis del tumor con la radioterapia y la quimioterapia con actinomicina D, doxorubicina, vincristina y ciclofosfamida.

Tumores uroteliales de las vías urinarias superiores (pelvis y uréter)

Estos tumores, poco frecuentes, representan alrededor del 5% de todos los tumores renales. Como factores etiológicos se señalan la nefropatía endémica de los Balcanes, la nefropatía por abuso de analgésicos (fenacetina) y el hábito de fumar cigarrillos (3,8 de riesgo relativo), citándose asimismo la influencia de factores ocupacionales (industrias de tintes, petroquímica y plásticos).

En el 90% de los casos son carcinomas del epitelio de transición (carcinoma transicional), siendo raros los otros tipos tumorales (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, etc.). Asientan en cualquier localización a lo largo de la mucosa del aparato urinario: cálices, pelvis, uréter, vejiga e incluso uretra. Pueden ser únicos, pero a menudo son múltiples, existiendo varios tumores por siembra a lo largo de la vía urinaria. Los tumores con células de alto grado de malignidad tienden a ser más agresivos y a invadir el parénquima renal o la pared ureteral y metastatizar por vía linfática o vascular. Por lo general son tumores de aspecto papilar, muy friables y vascularizados, por lo que sangran con facilidad, siendo la hematuria el síntoma revelador más frecuente, a veces con coágulos y crisis esporádicas de cólico renal.

La ecografía, normalmente la primera exploración que se realiza ante una hematuria, es poco reveladora, si bien permite descartar que dicha hematuria puede tener su origen en una litiasis. La urografía intravenosa sigue siendo la exploración básica, al demostrar un defecto de repleción calicial, pélvico o ureteral. En muchas ocasiones es necesario recurrir a la pielografía retrógrada o ascendente para una mejor definición de la imagen lacunar, descartando gracias a la cistos-

copia la existencia de un tumor vesical concomitante. La toma de orina a través del catéter ureteral con estudio de Papanicolaou o un "cepillado" de la vía urinaria puede permitir un examen citológico complementario, de gran valor para establecer el grado celular del tumor. Los actuales ureteroscopios rígidos y flexibles disponibles permiten observar la luz ureteral y pielocalicial, pudiendo contribuir al diagnóstico e incluso al tratamiento por vía endoscópica. La TC complementa el diagnóstico de la pielografía ascendente y permite conocer el grado de invasión al parénquima o al tejido extraureteral, así como la posible infiltración linfática local-regional.

El único tratamiento eficaz es el quirúrgico, siendo generalmente de tipo conservador (simple exéresis del tumor), ya sea por cirugía abierta o mediante técnicas endoscópicas intraureterales o por nefroscopia translumbar; es especialmente útil el láser en el tratamiento de los tumores papilares superficiales de bajo grado. En los tumores de grado alto se recurre a la cirugía radical de exéresis (nefroureterectomía), siendo obligada la extirpación de todo el uréter, aunque el tumor sea calicial o de pelvis renal, debido a la frecuencia de siembras tumorales a lo largo de aquél. El tratamiento de los casos localmente avanzados o metastásicos se complementa con varios ciclos de quimioterapia, la misma utilizada para los tumores uroteliales de vejiga.

Sarcoma renal

Es un tumor maligno del riñón poco frecuente, del que existen distintas variedades (leiomioma, fibrosarcoma,

liposarcoma o rhabdomyosarcoma, entre otros). Suelen ser clínicamente silentes y, en general, se diagnostican en fase avanzada, con mal pronóstico. En muchos casos no se trata en realidad de un tumor renal sino de la invasión renal por un tumor sarcomatoso retroperitoneal. La recidiva local y las metástasis son frecuentes, a pesar de la cirugía radical de exéresis y de una quimioterapia sistémica complementaria con CIVADIC (cisplatino, vinblastina, doxorubicina y ciclofosfamida).

Bibliografía especial

- ALGABA F. Atlas de patología de los tumores urogenitales. Barcelona, Pulso Ediciones, 1992; 13-28.
- DE KERNION JB, BELLDEGRUN A. Renal tumors. En: WALCH PC, RETIK AB, STAMEY TA, DARRACOT E (eds). Campbell's Urology, vol. II. Filadelfia, WB Saunders, 1992; 1.053-1.144.
- DUCKETT H, RIFKIN RA, BELLDEGRUN A. Biological response modifiers in metastatic renal cell carcinoma. Curr Opin Urol 1992; 2: 339-343.
- ROSENBERG SA. Immunotherapy and gene therapy on the cancer. Cancer Res 1991; 51: 50.745-50.795.
- SOLÉ-BALCELLS F. The natural history of renal cell carcinoma today. Teaching Course I. European Association of Urology 1992; 1-26.
- SOLÉ-BALCELLS F, VILLAVICENCIO H. Advances in the diagnosis of renal cell carcinoma. Curr Opin Urol 1991; 1: 25-29.

Enfermedades de las vías urinarias

L. Revert Torrellas y F. Solé Balcells

En este capítulo se describen diversas afecciones que afectan principalmente las vías urinarias y que pueden ser de interés general, incluida la tuberculosis del riñón y de las vías urinarias.

Tuberculosis del riñón y de las vías urinarias

Etiología y patogenia. La tuberculosis (TBC) puede afectar todo el aparato urinario y, con frecuencia, el urogenital. En el tracto urinario la enfermedad suele localizarse en el riñón, pero se disemina rápida y fácilmente por vía canalicular a las vías excretoras, cuyas lesiones son las que determinan la evolución. Aunque su frecuencia ha disminuido de forma notable, la TBC se halla lejos de su desaparición, y en los últimos años se ha registrado un aumento de su incidencia, especialmente en pacientes con SIDA. Predomina en los varones y su mayor incidencia se sitúa entre los 30 y los 50 años. El 4-8% de los pacientes con TBC pulmonar presentan TBC urinaria, que aparece a los 5-8 años de aquélla. En los países donde se ha controlado la TBC bovina, la lesión renal es una complicación de la pulmonar; el bacilo alcanza el riñón por vía hematogénica e inicialmente suele producir una afección bilateral, aunque es posible que ésta sea mucho más evidente en uno de los riñones. Las lesiones del tracto urinario (pelvis, uréter, próstata, uretra, epidídimo) ocurren por vía canalicular, en forma secundaria a la infección renal. Las manifestaciones renales de la TBC son muy variables y dependen de la resistencia del microorganismo infectante y de los mecanismos de defensa del huésped.

Anatomía patológica. Existen dos formas de afección, la miliar y la caseosa. La primera puede aparecer en el curso de

una TBC miliar generalizada y se caracteriza por la presencia, en el parénquima renal y especialmente en la corteza, de pequeños nódulos grisáceos de alrededor de 1 mm de diámetro. Estos nódulos corresponden a pequeños granulomas con necrosis central. La forma caseosa (forma cavitaria o ulcerativa) se caracteriza por la destrucción del parénquima renal, que es reemplazado de manera progresiva por material caseoso. El proceso se origina de manera focal en la médula, destruye la pirámide y la papila adyacentes y puede ulcerar la mucosa que reviste los cálices renales y así extenderse por vía canalicular a las vías urinarias (pelvis, uréter, vejiga y uretra). La afectación de las vías urinarias puede dar lugar, con el tiempo, a estenosis cicatrizales.

Más de la mitad de los pacientes tuberculosos urinarios presentan simultáneamente una TBC genital, y en todo varón con una epididimitis crónica debe descartarse la TBC con lesión renal asociada. ALKEN ha esquematizado los diversos tipos y la localización de la TBC renal (fig. 6.61).

Cuadro clínico. Las manifestaciones generales, como la fiebre, sólo aparecen en la afección renal que acompaña a la TBC miliar. El 75% de los pacientes cursan con sintomatología de afectación del tracto urinario inferior en forma de disuria, polaquiuria y nicturia, con leucocituria y hematuria. Otras veces, la primera manifestación es un cólico nefrítico por coágulos o cálculos formados secundariamente a la obstrucción. En ocasiones, la primera manifestación es una epididimitis tuberculosa (bilateral en el 50% de los casos); puede estar engrosado todo el epidídimo o bien la cabeza y la cola. En el 5% de los casos cursa como un brote agudo de orquitis, con fiebre, dolor y tumefacción. Otra forma de presentación no infrecuente consiste en una leucocituria persistente.

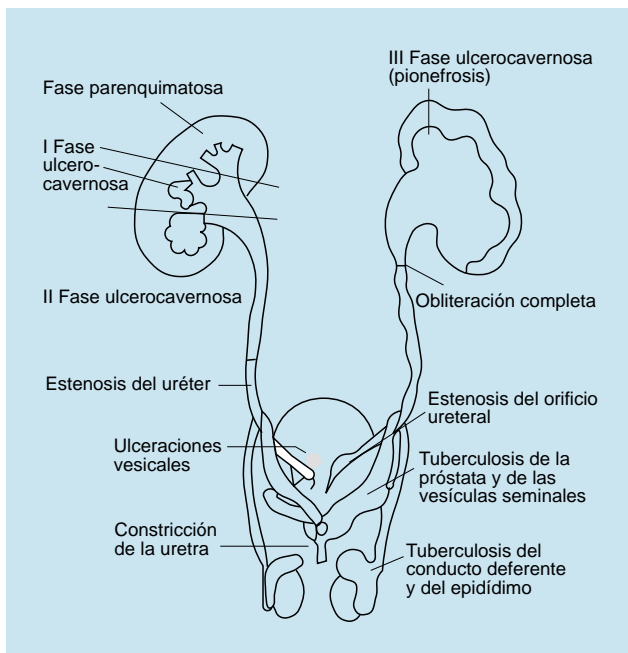


Fig. 6.61. Formas de la tuberculosis urogenital (ALKEN).

En los casos diagnosticados tardíamente la clínica puede ser la de una nefropatía intersticial crónica con poliuria y polidipsia, incapacidad de concentración e insuficiencia renal. Las complicaciones más frecuentes aparecen cuando el diagnóstico es tardío y consisten en litiasis renal, secundaria a la obstrucción, e infección bacteriana sobreañadida. La litiasis aparece en el 7-18% de los pacientes, y la sobreinfección en el 12-50%. Otra complicación muy poco frecuente es la hipertensión arterial secundaria a un riñón *máscic*.

Exploraciones complementarias. El examen clínico debe ser completo e incluir el epidídimo, los conductos deferentes, la próstata y las vesículas seminales en el varón. En la mujer se requiere una exploración genital. No obstante, la prueba fundamental para el diagnóstico de TBC renal y del tracto urinario es la demostración del bacilo de Koch (BK) en la orina. El carácter intermitente de esta baciluria impone la repetición de los exámenes bacteriológicos por análisis directo de la orina para detectar el BK. El cultivo de la orina en medio de Löwenstein es obligatorio y permite un crecimiento lento del BK, con aparición de colonias a las 3-8 semanas. En la TBC del epidídimo y de la próstata hay que investigar el BK en el espermatozoides y en el primer chorro de la orina tras efectuar un masaje prostático.

Examen radiológico. La urografía intravenosa con nefrotomografía, cistografía y uretrografía miccional son imprescindibles para valorar la intensidad y la extensión de las lesiones, que pueden clasificarse en cuatro grupos:

1. Riñón *máscic* con calcificación total de éste y del uréter correspondiente. En la misma radiografía pueden observarse calcificaciones suprarrenales, mesentéricas o imágenes sugestivas de espondilitis tuberculosa.

2. Ulceraciones del parénquima renal con imágenes de necrosis de una o varias papilas o de cavitación.

3. Estenosis de la vía excretora que puede localizarse en: a) los cálices, originando imágenes en bolas; si progresa puede dejar una zona muda; b) la pelvis, que queda reducida a una cavidad retráctil y anfractuosa; c) el uréter, en forma de lesiones de estenosis segmentarias, y d) la vejiga, donde provoca irregularidades focales de la mucosa en las fases iniciales y reducción del tamaño y retracción en las formas avanzadas.

4. Lesiones múltiples. Si el diagnóstico es precoz las lesiones son incipientes y unilaterales, pero si es tardío suelen ser

múltiples, bilaterales y en diversas localizaciones (riñón, pelvis, uréter, vejiga, próstata, uretra).

Evolución y pronóstico. Depende del diagnóstico precoz y de la extensión y localización de las lesiones. El pronóstico de la afectación unilateral renal o ureteral es mejor que el de las formas que afectan la vejiga urinaria y producen su retracción, ya que ésta provoca lesiones obstructivas bilaterales. La litiasis y la infección sobreañadida representan formas de larga evolución y de mal pronóstico. La presencia de insuficiencia renal es propia de las formas avanzadas y, aunque exista un componente obstructivo que pueda corregirse, siempre es indicativa de progresión a corto o largo plazo.

Tratamiento. Pueden plantearse dos tratamientos: médico, que deben efectuar todos los pacientes, y quirúrgico.

Tratamiento médico. Debe aconsejarse reposo mientras existan manifestaciones generales. La terapéutica durará 6 meses. En los primeros 2 meses se asocian tres fármacos: rifampicina, 600 mg/día, isoniazida, 300 mg/día, y pirazinamida, 25 mg/kg/día en una sola dosis por la mañana. En los 4 meses siguientes se reducirá a dos fármacos, rifampicina, 600 mg/día, e isoniazida, 300 mg/día. Si se sospecha un BK resistente es obligatorio utilizar etambutol, 25 mg/kg/día durante 3 meses asociado a los otros tres fármacos. En pacientes con SIDA es aconsejable después del tratamiento seguir una profilaxis crónica con isoniazida, 300 mg/día. En caso de lesiones obstructivas se puede asociar prednisona, 1 mg/kg/día durante 2 meses.

Tratamiento quirúrgico. Las indicaciones de cirugía son actualmente muy limitadas en el tratamiento de la TBC genitourinaria. En primer lugar porque el tratamiento médico precoz evita la aparición de lesiones obstructivas, y en segundo lugar porque se ha demostrado que las lesiones excluidas (TBC quística, anulación renal vesical) se esterilizan tras el tratamiento médico. La estenosis ureteral se soluciona colocando un catéter permanente en doble J mientras dura el tratamiento médico, y si éste fracasa, recurriendo a la cirugía.

Enfermedades de la pelvis renal y del uréter

Los tumores del riñón y de la pelvis renal ya han sido abordados.

Litiasis ureteral

Siempre es secundaria a una litiasis renal; suele manifestarse con un cólico nefrítico y puede causar hidronefrosis (véase Litiasis renal y Uropatía obstructiva).

Fibrosis retroperitoneal

Se trata de una fibrosis del tejido retroperitoneal que provoca la compresión de ambos uréteres, con clínica de obstrucción de las vías urinarias, distensión y hidronefrosis bilateral y, en algunos casos, un cuadro de anuria mecánica. Se distinguen dos formas: una idiopática (enfermedad de Ormond) y otra secundaria a fármacos (metisergida y alfametildopa), traumatismos, aneurisma de aorta abdominal, irradiación, colitis ulcerosa, neoplasias o linfomas. Suele iniciarse en la zona del promontorio sacro y extenderse lateralmente alrededor de los uréteres. En ocasiones se asocia a vasculitis cutánea y subcutánea, con formación de nódulos, placas de eritema y lesiones de angitis. Es más frecuente en el varón que en la mujer, en una proporción 2:1, y predomina en la quinta y la sexta décadas de la vida.

Clínicamente, sus manifestaciones son muy variables, dependiendo de la localización del proceso. El dolor es el síntoma más común; es poco intenso, se localiza en la zona lumbar y sacra y se acompaña de molestias abdominales, lo que motiva múltiples exploraciones digestivas. Con frecuen-

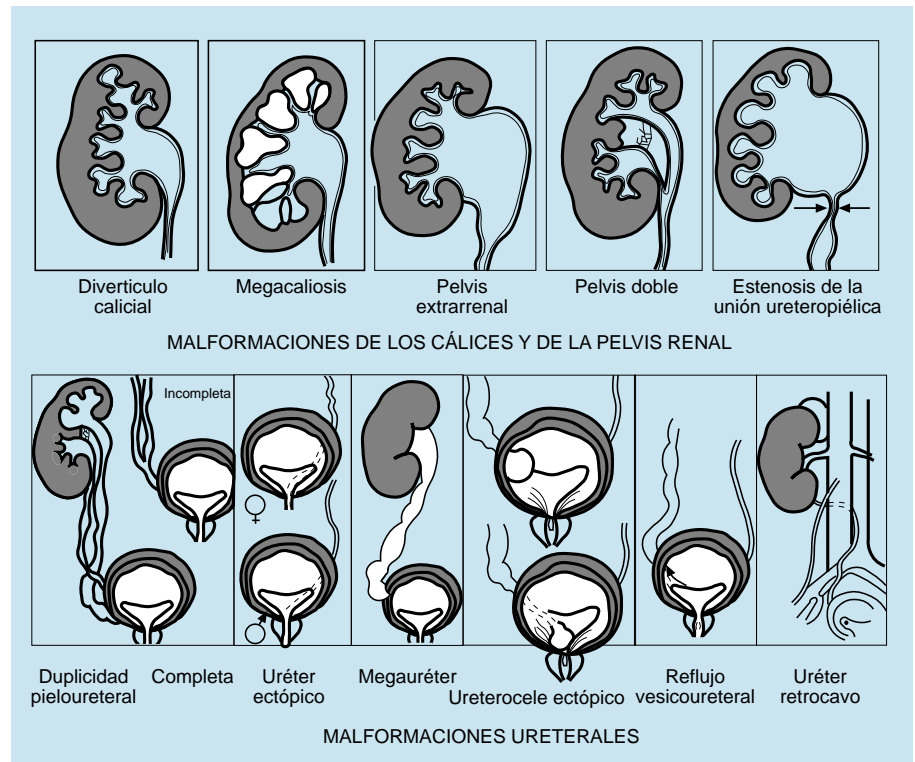


Fig. 6.62. Malformaciones de los cálices, la pelvis renal y los uréteres.

cia hay febrícula y pérdida de peso, con anemia y VSG acelerada. Las manifestaciones renales suelen ser tardías y corresponden a las de una insuficiencia renal de tipo obstructivo o anuria. La fibrosis puede afectar la vena cava inferior y, de forma excepcional, producir síntomas de compresión de este vaso. La radiología revela hidronefrosis bilateral con desplazamiento de los uréteres hacia la línea media; la compresión es máxima en la zona del uréter inferior.

La ecografía es útil para establecer el diagnóstico de hidronefrosis bilateral, con dilatación de los uréteres. La TC con contraste es la exploración más rentable; en las formas idiopáticas revela el grosor de la placa de fibrosis, su extensión y sus límites.

El tratamiento es el específico del proceso desencadenante; en las formas idiopáticas está indicada la prednisona, 1 mg/kg/día durante 45 días. Los casos resistentes requieren cateterismo ureteral, colocando un catéter en doble J, o tratamiento quirúrgico.

Anomalías de los cálices renales, de la pelvis y del uréter

La **figura 6.62** resume las principales malformaciones de los cálices y la pelvis renal y del uréter.

Divertículo calicial

Es una cavidad redondeada, en conexión con un cáliz, y revestida de urotelio. El diagnóstico se realiza por urografía intravenosa y generalmente no conduce a proceso patológico alguno, si bien en ciertos casos favorece la formación de cálculos por la estasis urinaria.

Megacaliosis

Descrita por PUIGVERT en 1963, es una anomalía calicial caracterizada por la existencia de cálices grandes (megacálices) sin obstrucción de la vía. No requiere tratamiento, pero esta anomalía debe diferenciarse de la dilatación calicular obstructiva.

Pelvis extrarrenal y pelvis doble

La pelvis extrarrenal no suele causar afección alguna, si bien la estasis predispone a la litiasis y a la infección. La pel-

vis doble o bífida (10%) es sólo una variante de la normalidad.

Estenosis de la unión ureteropielíca

De origen congénito, ocasiona una dilatación progresiva del sistema colector, hidronefrosis e, incluso, pérdida de la función renal. La causa suele ser una lesión intrínseca, disminución de la luz en la unión ureteropielíca por desarrollo embriológico deficiente, o extrínseca, por la presencia de un vaso arterial anómalo. Raras veces se debe a reflujo vesicorenal grado IV, que elonga y acoda el uréter, causando dicha obstrucción.

Actualmente constituye la anomalía demostrada con mayor frecuencia en el riñón fetal mediante las ecografías realizadas en el curso del embarazo, lo que permite un tratamiento precoz del recién nacido, antes de que la obstrucción deteriore la función renal. Otras veces la anomalía se descubre por la palpación de una masa abdominal asintomática. La ecografía establece el diagnóstico diferencial con el tumor de Wilms y, en casos de ser bilateral, con el riñón poliquístico. En el adulto, la mayoría de las veces se diagnostica por crisis de cólico renal intermitentes, generalmente asociadas a aumentos de la diuresis. Para el diagnóstico, además de la ecografía, son fundamentales la urografía y el renograma isotópico bajo diuresis forzada.

El tratamiento es quirúrgico (pieloplastia), con exéresis del segmento estenótico y reanastomosis ureteropielíca. Actualmente, en muchas ocasiones también puede realizarse la corrección a través de una nefrostomía percutánea.

Duplicidad pieloureteral

Es la anomalía más frecuente del sistema colector y puede ser completa (dos uréteres, con distinto meato ureteral) o incompleta (un solo meato ureteral que drena ambos uréteres). La duplicidad completa se acompaña a menudo de reflujo vesicorenal en el uréter con desembocadura intravesical más alta, por carecer de trayecto intramural como mecanismo antirreflujo.

Uréter ectópico

Consiste en la desembocadura anómala del uréter en el trigono, el cuello vesical o la uretra prostática en el varón y en

el trigono, la uretra o el vestíbulo en la mujer. En ésta puede causar incontinencia urinaria si el orificio ectópico se encuentra situado por debajo del esfínter vesical. En algunos casos ocasiona una uropatía obstructiva y requiere tratamiento quirúrgico, que consiste en la reimplantación del uréter en la vejiga, si existe función renal aceptable, o exéresis del riñón y del uréter si existe atrofia renal por la obstrucción.

Megauréter

Se caracteriza por la existencia de un segmento adinámico en el uréter distal que se comporta generalmente como un elemento obstructivo y que es responsable de la dilatación suprayacente. El tratamiento es quirúrgico.

Ureteroceles

Consiste en una dilatación congénita del uréter intramural submucoso con estenosis hidrostática intraureteral y la consiguiente repercusión sobre el parénquima renal. Existen dos formas distintas de ureterocel: el ortotópico, situado en la desembocadura normal del meato ureteral, y el ectópico, de mayor gravedad, cuando el ureterocel corresponde a un meato ureteral de desembocadura anómala. Puede ser asintomático y descubrirse incidentalmente al realizar una exploración urológica o causar dolor lumbar, trastornos miccionales (polaquiuria, tenesmo, disuria), litiasis, infección y prolapso uretral en el caso del ureterocel ectópico. Los ureteroceles sintomáticos o responsables de repercusión sobre el aparato urinario superior requieren tratamiento quirúrgico.

Uréter retrocavo

Es una anomalía del trayecto del uréter lumbar derecho, de origen embrionario, que provoca ureterohidronefrosis. Esta anomalía se descubre en el adulto y su clínica consiste en dolor lumbar o cólicos nefríticos, infección, hematuria y litiasis urinarias. El diagnóstico se efectúa mediante urografía intravenosa. El tratamiento es quirúrgico cuando ocasiona manifestaciones clínicas.

Enfermedades de la vejiga urinaria

A continuación se describen algunas de las principales enfermedades de la vejiga urinaria, con excepción de las cistitis infecciosas y de los tumores de la vejiga que se describen en los capítulos correspondientes.

Extrofia vesical

Se trata de una grave anomalía congénita, caracterizada por la falta de cierre de la membrana cloacal en el feto, quedando la vejiga abierta en la pared abdominal. Se acompaña de diastasis de pubis y, en el hombre, de abertura de la uretra por su parte dorsal a lo largo de todo el pene (epispatias); en la mujer se aprecian un clitoris hendido y una uretra totalmente abierta. Es una anomalía invalidante, pero no incompatible con la vida, debiendo procederse tempranamente al tratamiento reparador quirúrgico, que consiste en el cierre de la placa extrófica y en la reconstrucción uretral.

Cistitis

Es una inflamación de la vejiga de intensidad y gravedad variables, que clínicamente se caracteriza por disuria, polaquiuria y dolor hipogástrico. Su etiología es múltiple: *a)* infecciosa, siendo la causa más frecuente, en general, los bacilos gramnegativos y de mayor incidencia en la mujer; *b)* química (ciclofosfamida, cantaridina y balsámicos); *c)* por radiación; *d)* mecánica, por cateterismo, cistoscopias, cuerpos extraños y perforaciones de órganos próximos (divertículos de sigma), y *e)* etiología no filiada (cistitis intersticial, cistitis eosinófila).

Cistitis química

Existen dos causas fundamentales de cistitis química: la administración de fármacos por vía oral o parenteral, en particular ciclofosfamida, y los lavados vesicales con clorohexidina o oxicianuro de mercurio. La cistitis química por ciclofosfamida está causada por un metabolito de dicho fármaco (la acroleína). La cistitis suele ser dependiente de la dosis y es más frecuente en los tratamientos continuados que en los intermitentes. Se manifiesta clínicamente en forma de hematurias, en ocasiones difíciles de controlar, que pueden originar coágulos y, por consiguiente, un síndrome miccional. El tratamiento consiste en la suspensión inmediata del fármaco.

Cistitis por radiación

Es una complicación que puede aparecer tras la irradiación de neoplasias pelvianas (vejiga, próstata, aparato genital femenino, intestino). Su frecuencia depende de la dosis de radiación, presentándose en el 5-10% de las irradiaciones en la zona pelviana. Se manifiesta precozmente en el curso del tratamiento, en forma de disuria, polaquiuria y, en ocasiones, hematuria; puede acompañarse de síndrome rectal. La forma tardía aparece al cabo de meses o incluso años y obliga al diagnóstico diferencial con una recidiva del propio tumor. El tratamiento es sintomático; los glucocorticoides pueden mejorar el cuadro álgico y el síndrome urinario.

Cistitis intersticial

Es una afección vesical de causa desconocida, mucho más frecuente en la mujer (9:1), que produce una inflamación vesical grave, con síntomas miccionales muy acusados, orina estéril y citología urinaria negativa. Los hallazgos cistoscópicos más característicos son la aparición de puntos sangrantes en la mucosa a la distensión vesical y, con menor frecuencia, la presencia de úlceras en la mucosa vesical (úlceras de Hunner). Por biopsia vesical se puede encontrar un aumento del número de mastocitos, hallazgo que algunos autores consideran de carácter específico, así como infiltrados inflamatorios perineurales y perivascular. Actualmente la teoría más aceptada es que se debe a la desaparición parcial de la capa protectora de la mucosa vesical, formada por glucoaminoglucanos, y que actúa como barrera de defensa. Los tratamientos sintomáticos propuestos incluyen antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, heparina subcutánea, pentosanpolisulfato sódico (para recuperar la capa protectora), antihistamínicos y nifedipino. El tratamiento local consiste en la sobredistensión vesical y en instilaciones endovesicales de dimetilsulfóxido, pero los resultados no son concluyentes. Dentro del tratamiento quirúrgico cabe considerar la denervación vesical y la ampliación o sustitución vesical en casos de vejiga retráctil.

Cistitis eosinófila

Esta entidad, descrita en 1960, es una granulomatosis vesical. Aparece en pacientes jóvenes, de 20-30 años, con antecedentes de asma bronquial. Se debe a un mecanismo inmunológico mediado por anticuerpos IgE frente a un antígeno a veces exógeno, como fármacos o alimentos. Clínicamente se presenta en forma de síndrome vesical, cistalgia y hematuria aislada. La orina es hemática, sin bacteriuria, y contiene eosinófilos. Las exploraciones complementarias revelan la presencia de eosinófilos en sangre, y en la urografía intravenosa se aprecia una vejiga normal o pequeña con imágenes pseudotumorales. En la cistoscopia la mucosa aparece inflamada, con lesiones proliferantes poliposas; en la biopsia se observa una infiltración por eosinófilos de todas las capas vesicales. Cursa en brotes y puede originar cistitis retráctil. El tratamiento con glucocorticoides puede mejorar el cuadro clínico.

Cervicotrigonitis (cistopatía endocrina)

Es frecuente en mujeres posmenopáusicas y se caracteriza por un síndrome miccional intenso, con orinas claras, demostrándose por cistoscopia la zona trigonal inflamada e

hipervascularizada, a veces con placas blanquecinas tipo leucoplasia. Mejora con tratamiento estrogénico dada la relación existente, desde el punto de vista embriológico, entre dicha zona de mucosa vesical y la mucosa vaginal.

Divertículos vesicales

Son hernias de la mucosa vesical producidas por separación de las fibras del detrusor, debido a hiperpresión endovesical con obstrucción uretroprostática. Se trata de verdaderos sacos que comunican con la vejiga por un estrecho orificio, por lo que predisponen a la infección, a la formación de cálculos y a la aparición de tumores epiteliales en su interior. A veces requieren tratamiento quirúrgico (sección endoscópica del cuello diverticular o exéresis quirúrgica del divertículo), sin olvidar de tratar la lesión obstructiva causal.

Cálculos vesicales

Muchos cálculos vesicales se forman en el riñón, emigran a la vejiga y quedan retenidos en ella sin ser expulsados por la micción, debido a la presencia de una obstrucción de las vías urinarias inferiores (hipertrofia de próstata, esclerosis de cuello, esclerosis de uretra). Sin embargo, hay cálculos que se forman en la propia vejiga urinaria. En los países occidentales, su incidencia es inferior al 10% y aparecen en varones de la tercera edad con afección prostática. Los cálculos se producen como consecuencia de la estasis urinaria y de la infección; por esta razón, la mayoría de ellos están constituidos por fosfato amónico magnésico. Otras causas son los cuerpos extraños, como sondas vesicales colocadas durante largo tiempo. En los países en vías de desarrollo hay áreas con litiasis vesical endémica, como por ejemplo el sudeste asiático, el Oriente Medio y algunas zonas de África central. Clínicamente se manifiestan por disuria, polaquiuria, piuria y hematuria. Es característica la interrupción de la micción por efecto valvular del cálculo. El diagnóstico se efectúa por ecografía vesical o por urografía. El tratamiento consiste en la extracción por litotripsia o por extracción quirúrgica.

Enfermedades funcionales de la vejiga

Enuresis nocturna

Se caracteriza por la pérdida involuntaria de orina durante el sueño a una edad en que la mayoría de los niños presentan continencia; su frecuencia disminuye con la edad (12,4% de enuréticos a los 4 años y sólo 2% a los 14 años). Rara vez es el síntoma de una malformación urológica, como válvula uretral o estenosis de la uretra. La supuesta responsabilidad de la espina bífida no se ha demostrado, siendo una simple coincidencia. Rara vez los niños enuréticos presentan una lesión orgánica, por lo que la enuresis nocturna debe considerarse como un trastorno funcional a causa fundamentalmente de una inmadurez temporal del tronco cerebral. Durante la noche, no se ha adquirido todavía el entrenamiento suficiente para captar la sensación de repleción vesical (alteraciones del EEG durante el sueño). Además, existen causas psicológicas ambientales y familiares que pueden contribuir a su presentación (enuresis secundaria). El tratamiento fundamental es el "entrenamiento", despertando al niño varias veces durante la noche, e insistir en la comprensión familiar y el apoyo psicológico. En algunos casos se recurre a la imipramina, por su acción sobre el SNC y sus propiedades anticolinérgicas, a dosis iniciales de 20 mg/día que pueden incrementarse hasta 40-50 mg/día. Actualmente se recurre asimismo a la hormona antidiurética en inhalación nasal con resultados satisfactorios.

Vejiga neurógena

Recibe esta denominación una alteración en la función vesical de causa neurológica. En ocasiones la causa es conocida: malformación medular (mielomeningocele), lesión medular por fractura vertebral, accidente vascular cerebral, en-

fermedad de Parkinson, amputación de recto, entre otras. En otros casos las molestias miccionales son el primer signo de la afección neurológica: neuropatía periférica de la diabetes, esclerosis múltiple, compresión medular por metástasis vertebral, etc.

La sintomatología depende del nivel de la lesión. Si existe una interrupción de las conexiones cerebrales con el centro medular de la micción (SII-SIV) (lesión de neurona motora superior o supranuclear), aparece una vejiga autónoma espástica, caracterizada por micciones involuntarias. Cuando la lesión asienta en el propio centro de la micción o en sus vías periféricas (lesión de neurona motora inferior o infranuclear), el paciente presenta pequeñas contracciones vesicales, ineficaces y sin capacidad de lograr el vaciado vesical total, con vejiga atónica y flácida. Generalmente existe una combinación de lesiones supranucleares e infranucleares, siendo variable la sintomatología con el tiempo y en relación con la localización de las lesiones neurológicas. Factores intercurrentes, como infección y presencia de litiasis, pueden modificar totalmente el síndrome miccional. En toda vejiga neurógena es esencial un estudio urodinámico, que permite conocer la presión del detrusor en el relleno vesical, el valor de la prensa abdominal, la resistencia uretral y la electromiografía del esfínter externo, datos fundamentales para planificar el tratamiento. El tratamiento fundamental es el de la lesión neurológica responsable del trastorno miccional y, en todo caso, evitar las complicaciones obstructivas e infecciosas. La medicación anticolinérgica (bromuro de propanetelina, 5 mg/8 h, clorhidrato de oxibutina, 5 mg/8 h), los relajantes esfinterianos (diazepam, baclofeno), los cateterismos intermitentes, la reeducación vesical e incluso la neurocirugía son factores básicos en el tratamiento sintomático de estos pacientes.

Incontinencia urinaria

La pérdida de orina en forma involuntaria puede deberse a causas congénitas, como el uréter ectópico. La incontinencia de orina más frecuente de causa adquirida en la mujer es la incontinencia urinaria de esfuerzo o de estrés debida a la debilidad del sistema esfinteriano por alteración posparto; si la pérdida es importante puede ser necesaria la corrección quirúrgica para restituir a la uretra el ángulo uretrovesical perdido. Hay que diferenciar la verdadera incontinencia de orina de estrés de la pérdida involuntaria de orina por micción no inhibida, que se debe a contracciones involuntarias del detrusor al llenarse la vejiga; las contracciones pueden corregirse con medicación anticolinérgica (oxibutina). En el varón, la incontinencia de orina debe hacer sospechar la existencia de vejiga distendida por obstrucción (micción por rebosamiento) o lesiones de carácter neurológico.

Enfermedades de la próstata

Hiperplasia nodular de la próstata

También conocida como *adenoma de la próstata*, es una afección extraordinariamente frecuente en el varón senil, consistente en un aumento del volumen de la parte periuretral de la glándula prostática, que comprime y atrofia la zona periférica y causa obstrucción de la luz uretral. Se debe a un desequilibrio estrógeno-testosterona, siendo por tanto una afección hormonodependiente, que da lugar a una hiperplasia de los tejidos glandular (adenoma), muscular y conjuntivo de la próstata, por lo que, desde un punto de vista histopatológico, se trata de la formación de nódulos de hiperplasia adenofibromiomatosa. Provoca un síndrome clínico de *prostatismo*, caracterizado por polaquiuria, principalmente nocturna, disuria, disminución de la potencia del chorro y goteo posmiccional. La obstrucción puede llegar a condicionar la existencia de residuo posmiccional, dilatación de las vías urinarias superiores e insuficiencia renal, así

como frecuentes infecciones urinarias, formación de divertículos vesicales y litiasis vesical secundaria.

El tacto rectal es fundamental para el diagnóstico; se percibe una próstata de volumen aumentado, lisa, regular, renitente, homogénea y no dolorosa. El antígeno prostático específico (PSA) en sangre tiene normalmente valores inferiores a 4 ng/mL, si bien puede estar aumentado (hasta 10 ng/mL) según el volumen de la glándula. Cifras de PSA superiores a 10 ng/mL hacen sospechar la existencia de carcinoma prostático. Las ecografías renal, vesicoprostática, abdominal y transrectal son fundamentales. Esta última permite, al determinar sus diámetros, calcular el volumen de la glándula. En casos de duda frente al diagnóstico de adenocarcinoma de la próstata se recurre a la biopsia transrectal ecodirigida.

Los resultados del tratamiento médico con el inhibidor de la 5- α -reductasa, finasteride (5 mg/día), para frenar el crecimiento celular de la próstata no son suficientemente concluyentes. Las técnicas quirúrgicas estándar son la resección endoscópica transuretral y la adenomectomía prostática por vía retropúbica.

Afecciones de los genitales

Micropene

El verdadero micropene puede ser debido a alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario, con hipogonadismo. En todos los casos debe realizarse un estudio del cariotipo y medir los niveles de testosterona sérica antes y después de estimulación con gonadotropina coriónica humana (HCG). Si se trata de un micropene por hipogonadismo, el tratamiento con testosterona es generalmente eficaz.

Criptorquidia

Se trata de una anomalía de migración del testículo, que queda retenido a lo largo de su trayecto normal, ya sea en la cavidad abdominal o bien, con mayor frecuencia, en el conducto inguinal. En el recién nacido la criptorquidia se acompaña generalmente de un conducto peritoneovaginal permeable, a modo de hernia inguinoscrotal congénita. El tratamiento médico se basa en la administración de HCG, que es eficaz en el 35% de los casos. Si no se obtiene éxito o se trata de testículos de situación muy alta, debe recurrirse a la orquidopexia, siendo recomendable realizarla entre los 2 y los 4 años, a fin de evitar una alteración de la línea germinal del testículo.

Torsión del cordón espermático

Se debe a la normal movilidad del testículo en el escroto, lo que puede provocar una torsión del eje longitudinal del cordón espermático, con isquemia y necrosis secundaria del testículo. Causa dolor agudo escrotoinguinal, con aumento de volumen del testículo, que al principio se edematiza. Si transcurren más de 6 h desde el inicio del cuadro doloroso, hay riesgo de que la isquemia testicular cause lesiones testiculares irreversibles. El tratamiento es quirúrgico.

Varicocele

Consiste en la presencia de venas espermáticas izquierdas dilatadas con sensación de "saco de gusanos" a la palpación escrotal. Se debe a un reflujo en la vena espermática izquierda, que desemboca directamente en la vena renal como consecuencia de la falta de válvulas a lo largo de su trayecto. Con frecuencia provoca oligoastenospermia. En el varicocele se aconseja el tratamiento mediante la ligadura de la vena espermática, con lo que se consigue mejorar la calidad del eyaculado.

Orquiepididimitis

La mayoría de los casos son de origen infeccioso. Se distinguen varias causas: *a)* venéreas, en particular gonococia; *b)* víricas, como la parotiditis, responsable de azoospermia si es bilateral; *c)* tuberculosa, con tendencia a la fistulización, y *d)* asociada a prostatitis aguda y crónica y a infecciones urinarias.

Priapismo

Es la erección dolorosa continuada del pene sin estimulación sexual. En la mayoría de los casos es de causa desconocida (idiopática), pero a veces se debe a afecciones hematológicas (anemia de células falciformes, leucemia), es secundaria a una relación sexual prolongada o aparece como secuela de la inyección de medicaciones vasoactivas (papaverina y prostaglandina) en el pene para la obtención de erección artificial en casos de disfunción eréctil. El tratamiento quirúrgico consiste en la punción-aspiración y el lavado con suero fisiológico heparinizado del cuerpo cavernoso o en la creación de una fistula entre el cuerpo esponjoso y el cavernoso por punción a través del glande.

Induración plástica del cuerpo cavernoso

Descrita por LA PEYRONIE en 1743, es una afección benigna, caracterizada por fibrosis y engrosamiento del tejido conjuntivo del pene. La causa es desconocida, aunque a veces se asocia a la fibrosis de la aponeurosis palmar o enfermedad de Dupuytren. Causa desviaciones del pene en erección, a veces con dolor, que dificultan la relación sexual. En muchas ocasiones, después de una fase sintomática se produce una mejoría clínica espontánea. Los tratamientos propuestos (vitamina E, paraminobenzoato potásico, ultrasonidos, inyección de glucocorticoides) son poco eficaces, debiendo recurrirse al tratamiento quirúrgico en los pocos casos en que la situación clínica lo requiere.

Afecciones de la uretra masculina

Válvulas de la uretra posterior

Se trata de una malformación congénita caracterizada por la existencia de unos pliegues mucosos que tienen su punto de origen en el *veru montanum*, creando un obstáculo a la micción. No impiden el cateterismo uretral, pero provocan dilatación de la uretra posterior, con hipertrofia del detrusor, formación de trabéculas y divertículos y, posteriormente, presencia de una vejiga distendida, de paredes finas, con repercusión sobre el aparato urinario superior. En algunos casos el diagnóstico se sospecha en el curso de la gestación al demostrarse que el feto presenta hidronefrosis bilateral y una vejiga de gran volumen. El diagnóstico de certeza se establece en el niño mediante la cistouretrografía miccional. El tratamiento consiste en la destrucción de dichos pliegues mucosos por vía endoscópica.

Hipospadias

Es una anomalía congénita (1 de cada 300 recién nacidos) caracterizada por el desarrollo incompleto de la uretra anterior. El orificio uretral se sitúa en un nivel distinto a lo largo de la parte ventral del pene (hipospadias balánico, peneano y perineoscrotal). Esta situación anómala del meato uretral generalmente condiciona una obstrucción miccional. El tratamiento es quirúrgico.

Epispadias

Es asimismo una anomalía congénita de la uretra, caracterizada por su desembocadura en la parte dorsal del pene. Es una malformación muy poco frecuente.

Estenosis del meato uretral

Aunque se trata de una alteración poco frecuente, debe revisarse el meato uretral en todo recién nacido. Si se demuestra un orificio estenótico se debe proceder con sumo cuidado a su dilatación.

Alteraciones adquiridas de la uretra

La más frecuente de las afecciones de la uretra del adulto es la estenosis uretral, debida a procesos infecciosos (uretritis), a lesiones de la mucosa en el curso de sondajes vesicales o como consecuencia de traumatismos pelvianos. La estenosis se debe a la retracción fibrosa de la uretra, formándose una zona de calibre reducido con irregularidad de su luz. El sondaje uretral es generalmente difícil, lo que obliga a recurrir, en los casos de retención aguda de orina, a la evacuación vesical por punción suprapúbica. La retención crónica de la orina, por la dificultad de la evacuación vesical, puede ser responsable de infección urinaria recidivante y persistente. El tratamiento depende de la importancia de la estenosis e incluye desde las dilataciones uretrales periódicas hasta la reparación quirúrgica, ya sea por vía endoscópica (uretrotomía interna) o por cirugía reparadora (uretroplastia).

Afecciones de la uretra femenina

Son mucho menos frecuentes que las de la uretra masculina. La estenosis congénita del meato uretral es extraordinariamente rara. Los divertículos de la uretra femenina pueden ser congénitos o adquiridos, secundarios estos últimos a infección de glándulas uretrales. Pueden provocar la pérdida de gotas de orina posmicción o infectarse y comportarse a modo de absceso periuretral. Se diagnostican por inspección vaginal, por palpación y por uretrografía retrógrada. El tratamiento quirúrgico consiste en la exéresis de las paredes del divertículo y el cierre del orificio uretral resultante.

Bibliografía especial

- BAUER SB, PERLMUTTER AD, RETIK AB. Anomalies of the upper urinary tract. En: WALCH PC, RETIK AB, STAMEY TA, DARRACOT E (eds). Campbell's Urology, vol II. Filadelfia, WB Saunders, 1992; 1.357-1.424.
- PASTERNAK MS, RUBIN RH. Urinary tract tuberculosis. En: SCHRIER R, GOTTSCHALK C (eds). Diseases of the kidney. Boston, Little Brown, 1993; 909-928.
- SOLÉ BALCELLS F, GOSALBEZ R. Obstrucciones del tramo urinario inferior en la infancia. Barcelona, Artes Gráficas FMSA, 1968.

Uso de fármacos en la insuficiencia renal

J.M. Tabernero Romo

La actividad de la mayoría de los fármacos está relacionada con la concentración que alcancen en los lugares de acción. Dicha concentración determinará que se consiga el efecto deseado o, por el contrario, que no haya efecto o que éste sea tóxico.

Los niveles que alcanza un fármaco en las diferentes partes del organismo están condicionados por los procesos de su incorporación al organismo (biodisponibilidad), así como por su distribución y su eliminación.

Son numerosos los medicamentos utilizados habitualmente en la clínica que se eliminan de forma exclusiva por vía renal. Por otra parte, la mayoría de los fármacos emplean, aunque sea de forma parcial, el riñón como vía de eliminación. No es, por tanto, difícil suponer que en la insuficiencia renal crónica (IRC), la eliminación de las sustancias que utilizan esta vía resulte seriamente afectada. La IRC no sólo provoca modificaciones significativas en la eliminación de los fármacos, sino que también afecta otros procesos cinéticos, como la biodisponibilidad, la distribución, la unión a proteínas y el metabolismo.

Procesos cinéticos en la insuficiencia renal

Biodisponibilidad. La biodisponibilidad se define como la fracción de la dosis administrada que alcanza la circulación sistémica del paciente.

Aunque no se ha estudiado suficientemente la absorción intestinal de los diferentes fármacos en la insuficiencia renal, existen datos que permiten concluir que algunos de ellos presentan modificaciones en su absorción gastrointestinal.

Los enfermos urémicos pueden presentar náuseas, vómitos, edema de la mucosa e incluso peritonitis (diálisis peritoneal) que dificultan el funcionamiento gastrointestinal y favorecen un retardo en el vaciamiento gástrico y en el tránsito intestinal. Uno de los productos más usados en la IRC avanzada, el hidróxido de aluminio, puede modificar la absorción de determinados fármacos. Por un lado, el aluminio re-

trasa o disminuye la velocidad del vaciado gástrico, lo que retarda la absorción intestinal y, en consecuencia, el efecto terapéutico, como ha sido demostrado para la isoniazida. Por otro lado, al ser un antiácido eleva el pH gástrico, lo que dificulta la absorción del hierro o de los ácidos débiles, como el fenobarbital, el ácido acetilsalicílico o la warfarina. Este tipo de productos pueden quelar en el intestino determinadas sustancias, como la digoxina o las tetraciclinas, convirtiéndolas en no absorbibles.

Ciertos medicamentos, como los diuréticos, presentan un menor efecto en la IRC, cuando se administran por vía oral debido a una menor absorción.

Dada la importancia de la interferencia que los antiácidos del tipo del hidróxido de aluminio presentan sobre la biodisponibilidad de algunos fármacos en la IRC, se aconseja tomarlos una hora después de la administración de aquéllos con el fin de no provocar modificaciones importantes en su absorción.

Los medicamentos que se absorben en el tracto gastrointestinal se incorporan a la circulación sistémica a través de la vena porta, y los que tienen un alto coeficiente de extracción hepática pueden experimentar una importante degradación (metabolización), que da lugar a un descenso significativo en los niveles que alcanzan en el torrente circulatorio y condiciona, en consecuencia, su biodisponibilidad. Este fenómeno se denomina *efecto del primer paso*. Como quiera que los procesos de biotransformación o metabolización de ciertos fármacos pueden estar alterados en la IRC, la efectividad del efecto del primer paso se reduce y, por consiguiente, su biodisponibilidad se incrementa de forma significativa (p. ej., propranolol, lidocaína, fenacetina, entre otros).

Distribución. La distribución de los fármacos en el organismo se expresa a través del volumen de distribución. El volumen de distribución (Vd) de un medicamento o el "volumen aparente de distribución" no es un parámetro que refleje necesariamente el volumen fisiológico real en el que se distribuye el medicamento. Se trataría del tamaño necesario de

un compartimiento para poder explicar la cantidad total de fármaco en el organismo si estuviera presente en él a la misma concentración a la que se encuentra el plasma. Este parámetro relaciona la cantidad total de fármaco presente en el organismo (Ab) y sus niveles en plasma (P_x) una vez alcanzado el equilibrio de distribución en los diferentes órganos y tejidos a los que tiene acceso.

$$Vd = \frac{Ab}{P_x}$$

Un volumen aparente de distribución mayor que el compartimiento plasmático (mayor de 3 L) sólo indica que el fármaco está también presente en tejidos o líquidos extravasculares.

El volumen aparente de distribución de una sustancia está condicionado por sus propiedades fisicoquímicas, es decir, su solubilidad lipídica, estado de ionización, peso molecular, etc., y por su capacidad para unirse a las proteínas plasmáticas y tisulares. Los fármacos de baja liposolubilidad, elevado grado de unión a las proteínas plasmáticas y baja proporción de unión a las proteínas tisulares, presentan, en general, un volumen aparente de distribución bajo. Por el contrario, los medicamentos muy liposolubles, que se unen en baja proporción a las proteínas plasmáticas y ampliamente a los tejidos, presentan elevados valores del volumen aparente de distribución. En ocasiones, la distribución de un fármaco se considera como si el organismo en su conjunto se comportara como un solo compartimiento en el que aquél se distribuye en mayor o menor grado (modelo monocompartimental). Sin embargo, para la mayoría de los medicamentos la situación se adapta más a la realidad si se considera el cuerpo constituido por dos o más compartimientos. El primero de ellos, considerado como un volumen de equilibrio rápido, se denomina compartimiento central. Por lo general está compuesto por la sangre y por los órganos y tejidos que tienen un flujo sanguíneo elevado. El fármaco requiere un período de tiempo más prolongado para acceder a los restantes órganos o tejidos, que constituyen el segundo compartimiento, denominado periférico. La suma de los volúmenes de ambos compartimientos constituye el volumen aparente de distribución. Habitualmente se acepta que los medicamentos se incorporan y se eliminan del organismo a través del compartimiento central (fig. 6.63).

La insuficiencia renal conduce a una serie de modificaciones en los procesos de distribución. El aumento de los niveles de un fármaco, por ejemplo un antibiótico, en la circulación sistémica provoca un incremento de su accesibilidad a los diferentes órganos y tejidos. En la figura 6.64 se muestran los niveles de amikacina en el fluido intersticial obtenidos en 3 pacientes con distinto grado de deterioro de la función renal que recibieron una misma dosis por vía intravenosa. Cuanto más deteriorada se halla la función renal, más elevadas son las concentraciones de antibiótico en el fluido intersticial.

El grado de unión de los fármacos a las proteínas se encuentra distribuido en la IRC, lo que origina una modifica-

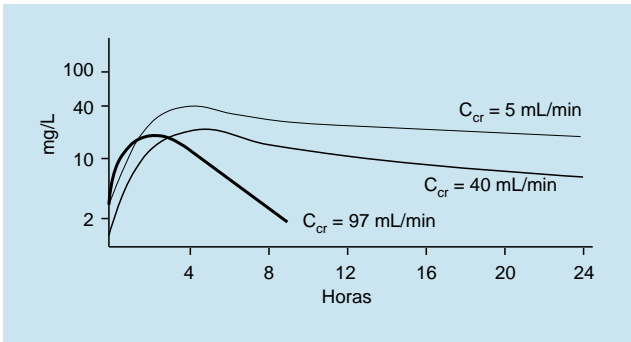


Fig. 6.64. Concentraciones de amikacina en el líquido intersticial de pacientes con diferente grado de función renal. C_{cr}: aclaramiento de creatinina. (Tomada de LANAJO JM et al.)

ción de su distribución. Los medicamentos se unen a las proteínas plasmáticas, tanto a la albúmina como a las globulinas. En general los fármacos que son ácidos, como la fenitoína y los barbitúricos, se unen sobre todo a la albúmina, mientras que los que son bases, como la lidocaína o la quinidina, se unen en mayor proporción a las globulinas. La unión a las proteínas, y en especial a la albúmina, se encuentra afectada en la insuficiencia renal, bien porque la tasa de proteínas está disminuida o bien por un descenso de la afinidad de los medicamentos por ellas. Por esta razón, la mayoría de los fármacos que presentan una unión anormal a las proteínas en la uremia son ácidos, mientras que en el caso de las bases, dicha unión es en general normal (tabla 6.33).

Se han descrito anomalías estructurales de la albúmina en la IRC para explicar la alteración de la unión de los fármacos a las proteínas. No obstante, en la actualidad se tiende a creer que el descenso de la unión a proteínas se debe a un desplazamiento competitivo de los medicamentos de sus puntos de unión a la albúmina por otras sustancias de carácter endógeno acumuladas en la insuficiencia renal. Se ha implicado a los ácidos grasos libres, pero no se ha podido confirmar. Se acepta que son moléculas de tamaño pequeño o mediano, que disminuyen con la diálisis o con la hemoperfusión.

El descenso de la unión a las proteínas plasmáticas da lugar a un aumento de fármaco no unido, o activo, disponible para su distribución en los tejidos, lo que incrementa el volumen de distribución y, por consiguiente, el efecto farmacológico puede ser mayor que el esperado para cualquier concentración plasmática de dicha sustancia.

La influencia del descenso de la unión a las proteínas es mayor en el caso de fármacos que tienen una unión muy elevada, como el diazóxido. Una reducción de la unión a proteínas desde el 99 al 95% provoca un incremento de 5 veces en la concentración del fármaco libre. Por el contrario, si el grado de fijación proteica se reduce del 55 al 50% no se produce modificación significativa en la concentración del medicamento libre.

Algunos fármacos, como la digoxina, presentan en la IRC una alteración en su unión a los tejidos, con lo que se produce una reducción del volumen de distribución y una menor actividad del medicamento.

Diversas situaciones pueden conducir en la IRC, sobre todo en su fase terminal, a un estado de hiperhidratación, lo

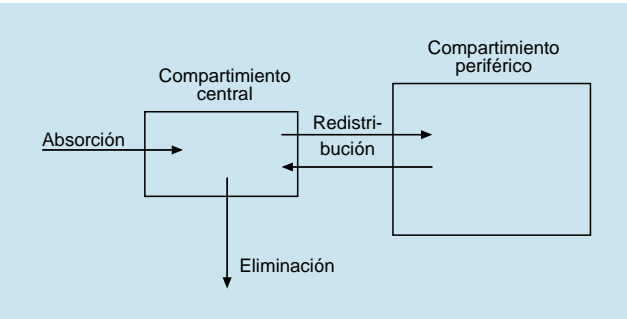


Fig. 6.63. Esquema del modelo bicompartimental.

TABLA 6.33. Fármacos cuya unión a las proteínas disminuye en la uremia

Barbitúricos	Penicilina G sódica	Diazepam*
Cefalosporinas	Fenilbutazona	Mofina*
Clofibrato	Difenilhidantoína	Triamtereno*
Cloxacilina	Furosemida	
Diazóxido	Salicilatos	

* Son bases, y los restantes, ácidos.

que determina un aumento del volumen de distribución de los fármacos ampliamente distribuidos en los fluidos extracelulares, como los antibióticos.

Eliminación. Una vez que el medicamento administrado se ha distribuido por todo el organismo, las concentraciones plasmática y corporal total descienden de forma exponencial. La constante de eliminación (K_e) es la fracción de la cantidad total de fármaco en el organismo que se elimina en la unidad de tiempo y es una función del aclaramiento del medicamento $\times (C_x)$ y de su volumen de distribución (V_d):

$$K_e = \frac{C_x}{V_d}$$

La constante de eliminación se expresa a menudo como la vida media de un medicamento, concepto de gran utilidad en clínica. La vida media ($t_{1/2}$) se define como el tiempo requerido para que la cantidad total de un fármaco presente en el organismo o en el plasma descienda a la mitad y es una función de la constante de eliminación:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_e}$$

Teniendo en cuenta que K_e depende de C_x y de V_d , se puede expresar:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 V_d}{C_x}$$

La vida media constituye un parámetro esencial para conocer el tiempo que tarda un paciente en alcanzar el estado de equilibrio desde que se inicia o se cambia un régimen posológico de dosis múltiples. Cuando un fármaco se administra de forma crónica, se acumula en el organismo hasta que la velocidad de administración iguala a la de eliminación. Cuando esto ocurre, la concentración de fármaco en plasma se mantiene constante entre unos niveles máximos y mínimos, lo que significa que se ha alcanzado el estado de equilibrio. El tiempo requerido para que una sustancia alcance el estado de equilibrio está determinado sólo por su vida media. En general se considera que un fármaco alcanza la situación de equilibrio cuando transcurren aproximadamente 5 veces el valor de su vida media de eliminación.

Además, la vida media resulta útil para determinar el tiempo que tarda el fármaco en ser totalmente eliminado del organismo al interrumpir el tratamiento. Se acepta que, una vez transcurridas 4 o 5 vidas medias, se ha eliminado en su totalidad.

Uno de los parámetros fundamentales en la valoración de la vida media de un fármaco es su aclaramiento. Éste se define como la cantidad de plasma que es eliminada de un medicamento en la unidad de tiempo. Debido a que concentraciones plasmáticas de fármaco se correlacionan bien con sus niveles en los tejidos, se utiliza el aclaramiento plasmático de un medicamento para expresar el aclaramiento corporal. Aunque los fármacos pueden eliminarse del organismo por diferentes vías, como sudor, bilis, saliva, aire espirado, etc., los sistemas habitualmente implicados en la eliminación de fármacos son el hígado y el riñón, por lo que se habla de aclaramiento renal (C_{renal}) y aclaramiento hepático ($C_{hepático}$). Ambos sistemas son aditivos y la suma de ambos corresponde al aclaramiento plasmático total:

$$C_{total} = C_{renal} + C_{hepático}$$

De lo expuesto se infiere que, según la vía de excreción utilizada, los fármacos pueden distribuirse en tres grupos:

1. Fármacos que se eliminan casi exclusivamente por el riñón. Se trata de sustancias que no sufren procesos de inactivación metabólica y que se excretan inalterados a través del riñón, como los antibióticos aminoglucósidos.

2. Fármacos que se eliminan por procesos extrarrenales. Se trata de sustancias que son metabolizadas ampliamente o que utilizan otras vías de excreción. Cuando los medicamentos sufren procesos de biotransformación, hay que considerar la posibilidad de acumulación de los metabolitos producidos.

3. Fármacos de comportamiento intermedio. A este grupo pertenece la mayoría de los medicamentos. Se eliminan por riñón pero también por procesos extrarrenales.

Metabolismo. El metabolismo o biotransformación de los fármacos se produce, sobre todo, en el hígado. A través de las reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis, conjugación y acetilación hepáticas, diversos medicamentos son transformados en otros productos químicos, por lo general más hidrosolubles, que pueden eliminarse con mayor facilidad por vía renal. Estos metabolitos suelen presentar menor actividad farmacológica. No obstante, algunos metabolitos son tan activos como sus respectivos fármacos inalterados, como ocurre en el caso de la procainamida, el clofibrato, el diazepam, la imipramina, el enalapril, la metildopa y la rifampicina, entre otros. Este hecho debe tenerse en cuenta ya que sus metabolitos contribuyen en ocasiones de forma importante a la actividad farmacológica.

En la uremia, los distintos procesos metabólicos hepáticos pueden sufrir alguna alteración que modifique los niveles y comportamientos cinéticos de determinados fármacos (tabla 6.34). En líneas generales, los procesos de oxidación son normales en la insuficiencia renal. Hay algunas excepciones, como es el caso del propranolol o la clonidina, cuyo metabolismo disminuye, lo que determina que los niveles plasmáticos sean superiores a los alcanzados en condiciones normales. La situación opuesta se plantea con la fenitoína, cuya metabolización se incrementa debido a un aumento del volumen de distribución y a un descenso en el grado de unión a las proteínas plasmáticas.

Los mecanismos de reducción e hidrólisis suelen estar disminuidos en la uremia. La acetilación puede ser normal o reducirse, y la conjugación en general es normal.

Excreción renal. Numerosos fármacos se eliminan por el riñón, bien en su totalidad, sin sufrir transformación alguna, bien parcialmente, debido a que una parte se ha metabolizado. El riñón elimina los medicamentos por filtración glomerular y por secreción tubular. La repercusión del deterioro de la función renal sobre la eliminación de un fármaco depende del porcentaje de éste que se elimina por este órgano. En el caso de sustancias cuya eliminación renal es escasa o nula, la vida media no suele experimentar cambios importantes. En los fármacos que se eliminan por el riñón sin modificación, la vida media se alarga a medida que se reduce la función renal (fig. 6.65). Cuando la reducción de la función renal es moderada, la vida media no experimenta cambios importantes; sólo cuando el filtrado glomerular es inferior a 50 mL/min se produce un aumento de la vida media. Para la mayoría de los fármacos eliminados por riñón se ha establecido una correlación muy estrecha entre el filtrado glomerular y el aclaramiento plasmático del medicamento (fig. 6.66).

La valoración de la filtración glomerular, fundamental al considerar la eliminación de los fármacos en la insuficiencia

TABLA 6.34. Modificación del metabolismo hepático en la insuficiencia renal

Fármaco	Tipo de metabolismo	Modificación
Propranolol	Oxidación	Reducción
Fenitoína	Oxidación	Aceleración
Antipirina	Oxidación	Aceleración
Vitamina D	Oxidación	Reducción
Cortisol	Reducción	Reducción
Ácido paraminosalicílico	Acetilación	Reducción
Insulina	Hidrólisis	Reducción
Cefalotina	Hidrólisis	Reducción

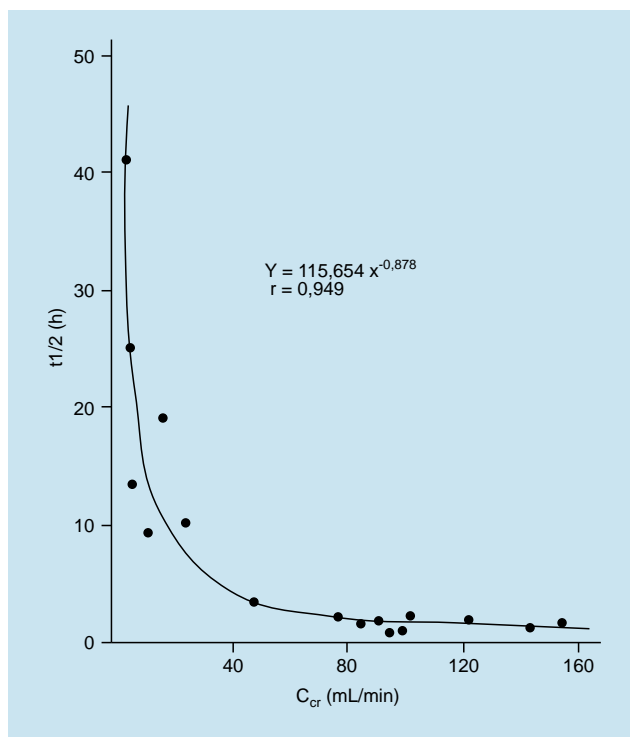


Fig. 6.65. Correlación entre la vida media de fosfocina sérica ($t_{1/2}$) y el aclaramiento de creatinina (C_{cr}) en pacientes con distinto grado de función renal. (Tomada de TABERNEIRO et al.)

renal, se ha de basar en el aclaramiento de creatinina como método más práctico en la clínica diaria. Este método plantea algunos problemas en circunstancias concretas, como en el síndrome nefrótico o en la insuficiencia renal avanzada, en las que el aclaramiento puede ser superior al real. Se han propuesto algunas fórmulas para calcular el aclaramiento de creatinina (C_{cr}) evitando la recogida de la orina, basadas en que la eliminación de la creatinina es directamente proporcional a la masa corporal e inversamente proporcional a la

edad. Una de estas fórmulas se debe a COCKCROFT y GAULT y es la más utilizada:

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{edad en años}) (\text{peso en kg})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Aunque puede ser útil, no supera a la determinación clásica del aclaramiento de creatinina.

Modificación de las pautas posológicas en la IRC

La disminución de la función renal puede conducir, si no se modifican las pautas posológicas, a la acumulación de fármacos que se excretan por el riñón. Para evitarlo es necesario modificar de forma significativa alguno de los parámetros que definen un régimen posológico de dosis múltiples, que son: dosis de choque, dosis de mantenimiento e intervalo posológico o frecuencia de administración. Este concepto es particularmente cierto para medicamentos con un estrecho margen de seguridad, como los glucósidos cardíacos, los antiarrítmicos y antibióticos aminoglucósidos. Los métodos generales de corrección de la posología se basan en reducir la dosis o en prolongar los intervalos de acuerdo con las variaciones que experimenta la constante de eliminación del fármaco en cuestión. Las posibilidades de corrección son:

1. Incremento del intervalo posológico, sin modificación de la dosis de choque ni de la de mantenimiento. Esta pauta suele utilizarse en aquellos medicamentos cuyo intervalo posológico, en pacientes con función renal normal, es relativamente corto, como las penicilinas, los aminoglucósidos y las cefalosporinas. La dosis de choque suele ser la habitual o se calcula a partir de la concentración sérica deseada y del volumen de distribución (V_d):

$$\text{Dosis de choque} = \text{concentración sérica (mg/L)} \times V_d (\text{L/kg})$$

Con este método se consiguen niveles máximos y mínimos superiores e inferiores a los márgenes terapéuticos de seguridad y, por ello, los enfermos pueden presentar durante cierto tiempo niveles infraterapéuticos. Por fortuna, muchos agentes antimicrobianos muestran un efecto "postantibiótico". Aplicando este sistema terapéutico se evitan las concentraciones constantes a lo largo del tiempo y, por consiguiente, la toxicidad, como ocurre en el caso de los aminoglucósidos.

2. Dosis de choque e intervalo posológico constantes y modificación de la dosis de mantenimiento. Este método de corrección se aplica a medicamentos que presentan una vida media plasmática muy elevada, como los glucósidos cardíacos, las sulfamidas, etc. De esta forma es más fácil mantener niveles constantes, que es el objetivo deseado para determinadas sustancias como los antiarrítmicos o los anti-convulsivos. Este método se supone que es más efectivo desde un punto de vista terapéutico aunque puede, a su vez, ser más tóxico.

3. Reducción de la dosis de mantenimiento y prolongación del intervalo posológico, manteniendo la dosis de choque. Esta modificación de la posología se puede aplicar en pacientes con insuficiencia renal grave, en los cuales la vida media es muy prolongada. Este método, como el anterior, presenta el inconveniente de que las dosis empleadas no son las habituales, lo que facilita los errores, y de que no siempre es deseable mantener una concentración sérica estable.

Diálisis y comportamiento de los fármacos

El tratamiento actual de la IRC terminal incluye la utilización de la diálisis. Este método terapéutico permite eliminar del organismo determinados productos tóxicos que se acumulan en la IRC, pero también parte de los fármacos que es-

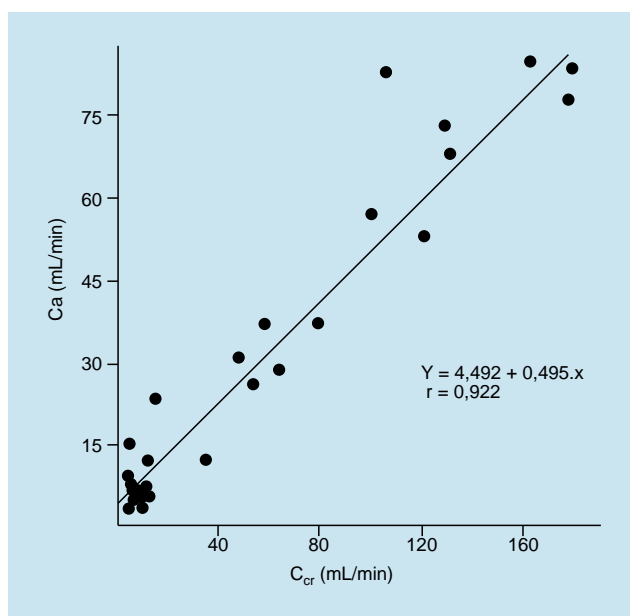


Fig. 6.66. Relación lineal entre el aclaramiento de amikacina (C_a) y el aclaramiento de creatinina (C_{cr}).

tán presentes en él. Esta nueva vía de eliminación sustituye parcialmente a la renal.

Los medicamentos se eliminan sobre todo por difusión. La capacidad de eliminación varía en razón inversa a la raíz cuadrada de su peso molecular. La ultrafiltración, al promover el transporte convectivo, favorece la eliminación de los fármacos, sobre todo de aquellos que presentan mayor peso molecular en comparación con los que se eliminan mediante difusión.

Aparte del peso molecular, la diálisis es influida por otros factores, como la unión a proteínas y el volumen de distribución. Los fármacos que se unen poco a las proteínas y entran rápidamente en equilibrio con el espacio extravascular son los que se dializan con mayor facilidad. Se ha descrito para determinados medicamentos, como algunos barbitúricos, una relación inversa entre su aclaramiento por diálisis y el grado de unión a proteínas.

El volumen de distribución influye sobre el aclaramiento de los fármacos mediante diálisis. Los que tienen un volumen de distribución elevado, favorecido por la lipofilia, presentan una eliminación reducida, aunque se dialicen con facilidad. Esto se debe a que el fármaco presente en el plasma constituye sólo una pequeña parte del total acumulado en el organismo. En líneas generales, las sustancias con elevado volumen de distribución presentan aclaramientos bajos en diálisis. Los métodos utilizados con mayor frecuencia son la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

Hemodiálisis. Los fármacos que tienen un peso molecular inferior a 500 se dializan con bastante facilidad; no obstante, el aclaramiento será influido positivamente por el aumento de flujo tanto de sangre como del líquido de diálisis.

Con la introducción de nuevos tipos de dializadores con membranas más permeables, como las de poliacrilonitrilo o de polisulfona, se obtienen aclaramientos superiores a los habituales. Un ejemplo característico es el de la vancomicina. Utilizando un dializador convencional, con una dosis semanal de vancomicina se mantenían niveles terapéuticos a pesar de someterse a tres diálisis. Con los dializadores de membranas de alta permeabilidad (poliacrilonitrilo, polisulfona) es necesario suplementar un 50% la dosis para mantener los niveles terapéuticos durante la semana.

Diálisis peritoneal. La diálisis peritoneal es menos eficaz que la hemodiálisis para eliminar los fármacos del organismo, aunque permite extraer aquellos de mayor peso molecular. Se ha demostrado que no existe una extracción importante de fármacos en la diálisis peritoneal crónica. En general, si un fármaco no se elimina mediante hemodiálisis es poco probable que lo haga por diálisis peritoneal. Por el contrario, la hemodiálisis puede eliminar fármacos que la diálisis peritoneal no extrae.

Uso práctico de los fármacos en la IRC

En la práctica clínica se han de seguir una serie de pasos para realizar una terapéutica correcta en los enfermos con alteración de la función renal:

1. Medir la función renal.
2. Ajustar la dosis del fármaco, si fuera preciso estableciendo la dosis de choque, el intervalo posológico y las dosis de mantenimiento.
3. Monitorizar los niveles sanguíneos del fármaco en los casos en que tengan un margen terapéutico estrecho.
4. Utilizar sólo los fármacos que se conocen bien en sus aspectos farmacocinéticos, interacciones con otros medicamentos, sobrecargas metabólicas, interferencias en pruebas de laboratorio, capacidad de eliminarse por diálisis, etc.

El uso de las tablas que expresan las modificaciones farmacocinéticas que experimentan los fármacos más usuales en la IRC son de gran utilidad (tablas 6.35 y 6.36).

Fármacos antiinfecciosos (tabla 6.35)

Un factor a tener en cuenta al prescribir un antibiótico es el denominado efecto postantibiótico (EPA) que representa el período de tiempo durante el cual el crecimiento bacteriano es inhibido a pesar de que las concentraciones de antibiótico hayan descendido por debajo de la CMI. Los antibióticos que actúan sobre la pared celular (betalactámicos) tienen EPA sobre los cocos grampositivos, pero no frente a los gramnegativos. De los antibióticos que actúan sobre la síntesis de proteína o del DNA, los mejor estudiados son los aminoglucósidos y presentan EPA tanto sobre las bacterias grampositivas como gramnegativas. La existencia de EPA apoya la prolongación del intervalo posológico reduciendo el número de dosis.

Aminoglucósidos. Son antibióticos de gran eficacia, pero presentan nefrotoxicidad y ototoxicidad, cuando se superan los límites tolerables. La adaptación de su régimen posológico consiste en mantener la dosis de choque y alargar el intervalo posológico, con lo que se evitan niveles estables y, por tanto, la toxicidad. Estos fármacos se eliminan por hemodiálisis y diálisis peritoneal.

Se recomienda administrarlos en hemodiálisis, a la dosis habitual, al terminar la diálisis, con el fin de mantener niveles terapéuticos adecuados en el período interdialítico. Para evitar la concentración elevada causada por la administración intravenosa, se recomienda diluir el fármaco en 100 mL de suero y perfundirlo en 30-60 min.

La diálisis peritoneal, aunque de menor eficacia que la hemodiálisis, elimina, para este tipo de medicamentos y durante un período dialítico de 48 h, un 20-25% de la dosis administrada, que habrá que suplementar durante la sesión de diálisis.

Penicilinas y cefalosporinas. Al ser eliminados en un gran porcentaje por vía renal, la vida media plasmática de estos medicamentos se prolonga en la insuficiencia renal. No obstante, raras veces las cefalosporinas causan toxicidad, y las penicilinas requieren dosis muy altas para que aparezcan efectos tóxicos (superiores a 15 millones U/día en la IRC acusada). Con estos fármacos se debe alargar el intervalo posológico, como se indica en la tabla 6.35, teniendo en cuenta que una de las dosis debe coincidir con la posdiálisis, debido a que la mayoría de ellos se dializan.

Otros. *Vancomicina.* Se utiliza ampliamente en el tratamiento de enfermedades causadas por estafilococos. Hay que tener en cuenta el gran alargamiento de la vida media plasmática, que obliga a administrar una dosis semanal. Si se emplean membranas de alta permeabilidad se debe suplementar la dosis en un 50%.

Trimetoprima y sulfametoxazol. No deben utilizarse para tratar infecciones urinarias en la IRC, ya que su concentración en orina depende del filtrado glomerular. Para su uso en otras infecciones deben adaptarse al grado de IRC con el fin de evitar efectos tóxicos.

Antifúngicos. Al ser eliminados por vía hepática no suelen modificarse las dosis ni el intervalo posológico. No obstante, hay que tener presente la nefrotoxicidad de la amfotericina B. El ketoconazol produce una interacción muy importante con la ciclosporina A y potencia su toxicidad. El fluconazol, que se elimina en un 80% por vía renal, debe administrarse aumentando el intervalo posológico.

Antituberculosos. Se debe alargar el intervalo posológico del etambutol, el fármaco que más se elimina por vía renal. La isoniazida sólo requiere una modificación de la dosis en la IRC grave.

Fármacos hipotensores y cardiovasculares (tabla 6.36)

Hipotensores. Muchos de los agentes hipotensores se eliminan a través del hígado, por lo que no es necesario introducir cambios en su régimen posológico. El diazóxido y el ni-

TABLA 6.35. Fármacos antiinfecciosos*

Fármaco	Vía de eliminación	t 1/2(h)		Ajuste para IRC				
				Método de ajuste	Filtrado glomerular			Suplemento posdiálisis
		1 (h)			D (%)			
		> 50	50-10		< 10			
Aminoglucósidos								
Amikacina	R	2,2	30	I	12-18	24-36	48	Sí (H, P)
Gentamicina	R	2,0	24-48	I	8-12	12-24	24-48	Sí (H, P)
Netilmicina	R	2,5	24-52	I	8-12	12-24	36-48	Sí (H, P)
Estreptomicina	R	2,5	100-110	I	24	24-72	72-96	Sí (H, P)
Tobramicina	R	2,5	56	I	8-12	12-24	24-48	Sí (H, P)
Cefalosporinas								
Cefaclor	R (Hep)	0,75	2,8	I	8	12-24	24-48	No (H)
Cefamandol	R	1,4	11	I	6	6,9	9	
Cefazolina	R	1,4-2	18-36	I	6	6	8-12	Sí (H, P)
Cefoperazona	Hep	2,9	2,9	I	NC	NC	NC	No (H, P)
Cefotaxima	R (Hep)	0,9	15	I	8	8-12	24	Sí (H, P)
Cefoxitina	R	0,7	13-22	I	8	8-12	24	Sí (H, P)
Ceftazidima	R	0,8	13-25	I	8	24-48	48-72	Sí (H, P)
Ceftriaxona	R (Hep)	0,7	12-24	I	8	8	24	No
Cefuroxima	R	11	17	I	6	12	24	Sí (H, P)
Cefalotina	R (Hep)	0,6	3-18	I	6	6	12	Sí (H, P)
Moxalactam	R	1,2	18-23	I	8	12-24	24-48	No (H, P)
Aztreonam	R	2,2	6,8	I	8	12	24	Sí (H, P)
Penicilinas								
Ampicilina	R	1,5	7-20	I	6	6-12	12-16	Sí (H)
Amoxicilina	R	0,9-2,3	5-20	I	6	6-12	12-16	Sí (H)
Azlocilina	R (Hep)	0,9 (?)	5	I	6	6-8	8	
Carbenicilina	R	1,5	10-20	I	8	12-24	24-48	Sí (H)
Cloxacilina	R (Hep)	0,5	0,8	D	NC	NC	NC	No (H)
Mezlocilina	R (Hep)	0,7 (?)	2,6-5,4	I	6	8	8	No (H)
Penicilina G	R (Hep)	0,5	6-20	I	6	8-12	25-50	Sí (H)
Piperacilina	R		3,3-5	I	6	8	8	Sí (H)
Cloramfenicol	Hep	5	5	D	NC	NC	NC	No (H, P)
Ciprofloxacino	Hep (R)		6-9	I	12	12-24	24	No (P)
Ácido clavulánico	Hep	3	3	D	NC	NC	50-75	Sí (H, P)
Eritromicina	Hep	1,2-2,6	5	D	75	50	25	No (H, P)
Imipenem	Hep (R)	2,5 (?)	4	D	100	75	25	Sí (H)
Metronidazol	Hep	14	15-21	D	NC	NC	50	Sí (H)
Norfloxacino	Hep (R)	5 (?)	8	I	12	12-24	Evitar	No (H)
Vancomicina	R	6-8	240	I	24-72	72-200	240	No (H, P)
Trimetoprima	R	8-15	24	I	12	18	24	Sí (H)
Sulfametoxazol	R	9-11	20-50	I	12	18	24	Sí (H)
Tetraciclinas								
Doxicilina	Hep (R)	14-25	15-36	I	12	12-18	18-24	No (H, P)
Minociclina	Hep	12-15	15-18	D	NC	NC	NC	No (H, P)
Antimicóticos								
Amfotericina B	Hep	24	24	I	NC	NC	NC	No (H, P)
Ketoconazol	Hep	3,3	3,3	D	NC	NC	NC	No (H, P)
Miconazol	Hep	24	24	D	NC	NC	NC	No (H, P)
Fluconazol	R	30	98	I	24	48-72	96	Sí (H, P)
Tuberculostáticos								
Etambutol	R (Hep)	4	10	I	24	24-36	48	Sí (H, P)
Isoniazida	Hep (R)	2-4	4-6	D	NC	NC	65-100	Sí (H, P)
Rifampicina	Hep (R)	2-5	2.5	D	NC	NC	NC	No (H)
Antivíricos								
Aciclovir	R (Hep)	3	20	I	12	24	48	Sí (H)
Ganciclovir	R	3	12	D, I	12	24	48	Sí (H, P)

*Información tomada, básicamente, de BENNET et al, 1980, modificada de acuerdo con otras fuentes.

IRC: insuficiencia renal crónica; Hep: hepática; R: renal; H: hemodiálisis; P: diálisis peritoneal; NC: no cambia; I: Intervalo entre dosis; D: dosis, porcentaje de reducción.

troprusiato, excelentes vasodilatadores, requieren un conocimiento de su farmacología y un manejo adecuado. El diazóxido, al unirse a las proteínas en un porcentaje superior al 90%, presenta un aumento de la fracción libre en la IRC avanzada. La dosis se debe reducir un 25-50%, para evitar una hipotensión grave, sobre todo si se utiliza después de diálisis. El nitroprusiato sódico produce un metabolito, el tiocianato, que se acumula en la IRC si el filtrado glomerular es inferior a 10 mL/min y puede producir intoxicación. Esto ocurre cuando la perfusión de nitroprusiato sódico se mantiene durante varios días consecutivos y las dosis utilizadas

son superiores a 2 µg/kg/min. El atenolol, que se elimina por el riñón, requiere un aumento del intervalo posológico.

Digitálicos. Debido a la prolongada vida media que alcanza la digoxina en la IRC (hasta 5 o 6 días), se recomienda, manteniendo la dosis de choque, reducir la de mantenimiento, que se puede combinar con el alargamiento del intervalo posológico. Cuando se mantienen niveles terapéuticos estables no tóxicos, puede producirse intoxicación como consecuencia de la hipopotasemia posdiálisis. Para evitar esta complicación, se recomienda utilizar líquido de diálisis con mayo-

TABLA 6.36. Fármacos hipotensores y cardiovasculares*

Fármaco	Vía de eliminación	t 1/2(h)		Ajuste para IRC				
				Método de ajuste	Filtrado glomerular			Suplemento posdiálisis
					1 (h)		D (%)	
		> 50	50-10		< 10			
Hipotensores								
Clonidina	R	6-23	40	D	NC	75	50	No
Metildopa	R (Hep)	1-4	8-16	D	NC	75	50	Sí (H, P)
Prazosina	Hep (R)	(?)	(?)	D	NC	NC	NC	No
Captopril	R (Hep)	4-6 (?)	20-30	D	NC	NC	NC	Sí (H)
Enalapril	Hep	20-40	40-60	D	NC	75	50	Sí (H)
Atenolol	R	(?)	30	I	24	48	96	Sí (H)
Metoprolol	Hep	2-4	2-4	D	NC	NC	NC	Sí (H)
Propranolol	Hep	2,5	2,5	D	NC	NC	NC	No
Bisoprolol	R, H	11	24	I	24	48	96	No (P)
Hidralazina	Hep	2-4	7-16	I	6	8	12-24	No
Minoxidilo	Hep	3-4	4	D	NC	NC	NC	Sí (H)
Nitroprusiato	Hep	< 10 min	< 10 min	D	NC	NC	NC	Sí (H, P)
Diazóxido	R (Hep)	17-30	> 30	D	NC	NC	50	Sí (H, P)
Glucósidos cardíacos								
Digoxina	R (Hep)	36-44	8-120	D	100	50	10-25	No
Digitoxina	Hep (R)	60-210	210	D	NC	NC	75	No
Diuréticos								
Amilorida	R	1-2 (?)	8-144	D	75	50	Evitar	(?)
Furosemda	R	0,5-1,1	2,4	D	NC	NC	NC	No
Tiazidas	R	1-2	4-6	D	NC	NC	Evitar	(?)
Indapamida	R	2,5	14-18	D	NC	NC	NC	No
Clortalidona	R (Hep)	36-54	(?)	D	NC	NC	50	(?)
Espironolactona	Hep	10-35	10-35	D	75	50	Evitar	(?)
Antiarrítmicos								
Procainamida	R (Hep)	2,5-5	5-59	I	4	6-12	8-24	Sí (H)
Amiodarona	Hep	—	3-100	D	NC	NC	NC	No
Lidocaína	Hep	1-2-2,2	1,3-3	D	NC	NC	NC	No
Quinidina	Hep (R)	3,5-9	4-12	D	NC	NC	NC	No
Diltiazem	Hep	(?)	(?)	D	NC	NC	NC	No
Nifedipino	Hep	1-6	1-6	D	NC	NC	NC	No (H)
Verapamilo	Hep	2-4	2-4	D	NC	NC	NC	No

*Información tomada, básicamente, de BENNET et al, 1980, modificada de acuerdo con otras fuentes.

Hep: hepática; R: renal; H: hemodiálisis; P: diálisis peritoneal; NC: no cambia; I: intervalo de dosis; D: dosis, porcentaje de reducción.

res niveles de potasio, a fin de no tener que reducir la dosis. Aunque la vida media de la digitoxina se incrementa ligeramente en la IRC, es necesaria una leve reducción de la dosis debido a su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas.

Diuréticos. El diurético más indicado en la IRC es la furosemina por ser el más eficaz en estas circunstancias y asociarse a escasa toxicidad. Ésta sólo se produce con dosis superiores a 2.000 mg/día. Los otros diuréticos se deben evitar en la IRC avanzada en razón de su ineficacia, como las tiazidas, la indapamina y la clortalidona, o de su toxicidad, como la amilorida y la espironolactona, que causan hiperpotasemia, y el ácido etacrínico, que produce ototoxicidad.

Antiarrítmicos. La mayoría de estos fármacos no experimentan modificaciones posológicas. La procainamida da lugar, al metabolizarse en el hígado, a un metabolito, la N-acetilprocainamida, que tiene una potencia similar a la del fármaco original y se acumula en la IRC, por lo que debe aumentarse el intervalo posológico.

Analgésicos y antiinflamatorios

La mayoría de los analgésicos (codeína, fentalino, metadona, morfina, naloxona, pentaxocina) son metabolizados en el hígado, por lo que no suelen requerirse modificaciones de las dosis habituales. No obstante, hay que tener en cuenta ciertas consideraciones acerca del comportamiento de algunos de ellos en la IRC. La morfina presenta un efecto depresor sobre el aparato respiratorio más intenso en los pacientes urémicos, debido a que en éstos disminuye su unión a las proteínas. La utilización de ácido acetilsalicílico debe realizarse con prudencia. Dosis del orden de 200 mg/día ya

ejercen un efecto antiagregante plaquetario, que potencia el trastorno funcional de las plaquetas de los enfermos urémicos.

Los antiinflamatorios no esteroideos, como la indometacina, la fenilbutazona, el ibuprofeno, el naproxeno y el diclofenaco sódico, presentan un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas y se eliminan por vía hepática. Sus dosis se deben reducir en las fases más avanzadas de la insuficiencia renal o evitar su uso, más que por el efecto tóxico *per se*, por la inhibición que su acción farmacológica puede producir en las prostaglandinas, con lo que se deteriora la función renal. El alopurinol es efectivo en el tratamiento de la gota. Como consecuencia de su eliminación por vía renal debe utilizarse con precaución, reduciendo las dosis a la mitad o a un tercio en la IRC acusada, pues el riesgo de poliarteritis asociados a este fármaco es mayor.

Psicofármacos: sedantes, hipnóticos y antidepresivos

Los pacientes en fase avanzada de IRC y, sobre todo, los sometidos a tratamiento dialítico suelen presentar problemas emocionales que requieren el uso de psicofármacos.

Los diazepóxidos, fármacos que en general se metabolizan en el hígado, son eficaces y bastante seguros en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio leve o moderado. Se utilizan a las dosis habituales; no obstante, se puede producir un efecto sedativo superior al esperado. En los enfermos que llevan mucho tiempo en tratamiento con hemodiálisis pueden causar encefalopatía.

Los barbitúricos deben evitarse en la IRC, sobre todo el fenobarbital que se elimina vía renal, por la gran dependencia que crean y porque en hemodiálisis pueden favorecer el desarrollo de osteomalacia.

Los antidepresivos tricíclicos, amitriptilina, imipramina y nortriptilina, no suelen presentar efectos secundarios debidos a la insuficiencia renal. Al ser metabolizados por vía hepática, las dosis habituales se pueden mantener sin cambio. Sin embargo, algunos de ellos, como la imipramina, producen metabolitos activos que se eliminan por vía renal y pueden retenerse en la IRC, lo que obliga a una posología más ajustada. Todos estos fármacos son anticolinérgicos y pueden causar retención urinaria.

Bibliografía especial

- BENNET WM. Guide to drug dosage in renal failure. Clin Pharmacokinetics 1988; 15: 326-354.
- GAMBERTOGGIO JG, AWEKA FT, BLYTHE WB. Use of drug in patients with renal failure. En: SCHRIER RW, GOTTSCHALK CW (eds). Diseases of the kidney, 5.ª ed. Boston, Little Brown, 1993; 3.211-3.268.
- GAULT MH, FINE A. Uso de fármacos en los pacientes renales y tratamiento de las intoxicaciones comunes mediante diálisis y hemoperfusión. En: LEVINE DZ (ed). Manual de cuidados del paciente renal. México, Interamericana, 1985; 123-138.
- LANAO JM, NAVARRO AS, DOMÍNGUEZ GIL A, TABERNERO JM, RODRÍGUEZ IC, GONZÁLEZ A. Amikacin concentrations in serum and blister fluid in healthy volunteers and in patients with renal impairment. J Antimicrob Chemoter 1983; 12: 481-488.
- SÁNCHEZ A, SÁNCHEZ MP, DOMÍNGUEZ-GIL A, TABERNERO JM, GÓMEZ JC. Effect of renal impairment on distribution of ofloxacin. Antimicrob Agents Chemoter 1990; 34: 455-459.
- TABERNERO JM, MARINO E, DOMÍNGUEZ GIL A, FERNÁNDEZ A, GONZÁLEZ A, YUSTE M. Accesibilidad de fosfocina al fluido intersticial en pacientes con IRC. Nefrología 1981; 1: 127-132.

Bibliografía general

- BRENNER BM, LAZARUS JM. Acute renal failure, 2.ª ed. Nueva York, Churchill Livingstone, 1988.
- BRENNER BM, Rector FC. The kidney, 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1991.
- CAMERON S, DAVISON AM, GRÜNFELD JP, KERR D, RITZ E. Oxford Textbook of clinical nephrology. Oxford, Oxford University Press, 1992.
- CAMERON S, GLASSOCK RJ. The nephrotic syndrome. Nueva York, Marcel Dekker, 1988.
- DAUGIRDAS JT, ING TS. Handbook of dialysis. Boston, Little Brown, 1988.
- HEPTINSTALL RH. Pathology of the kidney, 4.ª ed. Boston, Little Brown, 1992.
- LLACH F, VALDERRÁBANO F. Insuficiencia renal crónica. Madrid, Ediciones Norma, 1990.
- MAHER JF. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989.
- MARTÍNEZ MALDONADO M, RODICIO JL, HERRERA ACOSTA J. Tratado de nefrología, 2.ª ed. Madrid, Ediciones Norma, 1993.
- NARINS RG. Maxwell and Kleemans's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism, 5.ª ed. Nueva York, McGraw Hill, 1994.
- SCHRIER RW. Manual of nephrology, 3.ª ed. Boston, Little Brown, 1990.
- SCHRIER RW, GOTTSCHALK CW. Diseases of the kidney, 5.ª ed. Boston, Little Brown, 1993.
- SELDIN DW, GIEBISCH G. The kidney. Physiology and pathophysiology. Nueva York, Raven Press, 1985.
- SUKI WN, MASSRY SG. Therapy of renal diseases and related disorders, 2.ª ed. Boston, Kluwer Academic Publishers, 1991.
- TISHER CC, BRENNER BM. Renal pathology, 2.ª ed. Filadelfia, JB Lippincott, 1989.
- WALSH PC, RETIK AB, STAMEY TA, VAUGHAN ED. Campbell's urology, 6.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1992.



Volver al índice