

Revista Médica MD

ISSN 2007-2953

Especial Nefrología



Carpe Diem
1 m * 1 m
Óleo
2014

Artículo original

Incidencia de daño renal agudo en los ingresos no seleccionados por nefrología y evolución en su seguimiento

Artículo de revisión

TGF- β y otras moléculas profibróticas en enfermedad renal crónica
Daño renal agudo y manejo de la sobrecarga de volumen

Directorio editorial

Dirección General

Alvaro López Íñiguez

Editor en Jefe

Javier Soto Vargas

Editores por sección

Edición literaria

Norma Gisel De León Peguero

Roberto Miranda de la Torre

Liliana Martínez Vázquez

Luis Daniel Salgado Lozada

Trabajos Originales

Rafael Antonio Cansino Vega

Rubén Daniel Esqueda Godoy

Medicina Interna

Sarai Delgado Pelayo

Martín Alejandro Gallegos Ríos

Luis Miguel Morfín Plascencia

Jorge Casal Sánchez

Cirugía

Victor Hugo Sainz Escárrega

Emmanuel Mercado Núñez

Pediatría

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso

Francisco Jaffet Ramírez Ramírez

Claudia Gómez Elías

Ginecología y Obstetricia

Rosa María Hernández Vega

Casos Clínicos

Sulei Bautista González

Diego Antonio Preciado Estrella

Damían Arellano Contreras

Traducción Literaria

Enrique Daniel Gallo Sandoval

David Enrique Carmona Navarro

Tania Fernández Chávez

Comité de diseño

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso

Adriana Valle Rodríguez

Andrea Castro Gallegos

Carlos Miguel González Valencia

Alberto Álvarez Gutiérrez

Jesús Rodríguez Salcido

Erik Zamudio López

Comité de difusión y divulgación

Evelin del Rocío López Íñiguez

Jesús Gerardo Tostado Sánchez

Respaldo académico institucional

OPD Hospitales Civiles de Guadalajara

Director General

Dr. Héctor Raúl Pérez Gómez

Director Hospital Civil de Guadalajara HCFEA

Dr. Benjamín Becerra Rodríguez

Director Hospital Civil de Guadalajara HCJIM

Dr. Francisco Martín Preciado Figueroa

Subdirector General de Enseñanza e Investigación

M.S.P. Víctor Manuel Ramírez Anguiano

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCFEA

Dr. Claudia Margarita Ascencio Tene

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCJIM

Dr. José Víctor Orozco Monroy

Centro Universitario de Ciencias de la Salud

Rector

Dr. Jaime Andrade Villanueva

Secretario Académico

Mtro. Rogelio Zambrano Guzmán

Secretario Administrativo

Mtra. Saralyn López y Taylor

Coordinador de la Carrera de Medicina

Dr. Eduardo Gómez Sánchez

REVISTA MEDICA MD, Año 6, Número 2, noviembre 2014 a enero 2015, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-09114361800-203. ISSN: ISSN 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. Fecha de última modificación 31 de enero de 2015.

Con respaldo académico del OPD Hospitales Civiles de Guadalajara y del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Miembro de la Asociación Mexicana de Editores de Revistas Biomédicas. Indizada y compilada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas de Latinoamérica IMBIOMED, en el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal LATINDEX, Medigraphic Literatura Biomédica, en el Índice de Citaciones Latinoamericanas (INCLAT) y en E-revistas Plataforma Open Access de revistas electrónicas españolas y latinoamericanas.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Revista Médica MD.

Editorial	Páginas	Reporte de caso	Páginas
Mensaje del Comité Editorial	91	Daño renal agudo por necrosis tubular aguda con dismorfismo eritrocitario: Reporte de caso y revisión	161
Enfermedad renal crónica en poblaciones en desventaja Guillermo Garcia-Garcia y Vivekanand Jha	92	Rubio-Reynoso Ricardo, Chávez-Iñiguez Jonathan Samuel, López-Iñiguez Alvaro, Valerdi-Contreras Lorena, Martin-Nares Eduardo, Ontiveros-Mercado Heriberto y Castro-Gallegos Estefanía.	
Artículos originales		Daño renal agudo secundario a disección aórtica como manifestación extrarrenal de poliquistosis renal, presentación de caso	166
Incidencia de pacientes con daño renal agudo en los ingresos no seleccionados y evolución acorde a su consulta por nefrología	96	Reyna-Raygoza José Raúl, Núñez-Gómez Fernando Enrique, López-Iñiguez Alvaro, Rubio-Reynoso Ricardo y Chávez-Iñiguez Jonathan Samuel.	
Albarrán-López Paulina, Chávez-Iñiguez Jonathan y García-García Guillermo		Daño renal agudo secundario a rhabdomiolisis por hipofosfatemia severa, reporte de caso.	170
Artículos de revisión		Guillermo-Navarro Blackaller, Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez	
TGF-β y otras moléculas profibróticas en enfermedad renal crónica	104	Imagen clínica	
Jorge Fernando Topete-Reyes.		Riñón en herradura	175
Daño renal agudo y manejo de la sobrecarga de volumen	111	Celina M. Rodriguez-Álvarez, Edgar Solís-Vargas, Benjamín Gómez-Navarro.	
Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez		Flash MD	
Enfermedad renal crónica durante el embarazo	119	Síndrome nefrótico	176
Ibarra-Hernández Margarita, Jiménez-Alvarado Patricia María, Albarrán-López Paulina y Botello-Ramírez Saúl Andrés.		Guillermo Navarro-Blackaller, Lizbeth Sarai Parra-Cortes	
Enfermedad renal asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	126		
Mario González-Gámez, Diego Luis Carrillo-Pérez y Eduardo Carrillo-Maravilla.			
Síndrome hepatorenal	134		
Varela-Jiménez Ricardo Emilio, Jiménez-Vega Aldo Rodrigo, Carrillo-Pérez Diego Luis, Carrillo-Maravilla Eduardo y Rodríguez-Ramírez Sonia.			
Hiponatremia: abordaje diagnóstico y tratamiento	141		
Jiménez-Vega Aldo Rodrigo, Carrillo-Pérez Diego Luis y Carrillo-Maravilla Eduardo.			
Alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica	151		
Trujillo-Cuellar Hernando, Sierra-Lara Martínez J Daniel y Osorno-Solís Lucía.			



Mensaje del comité editorial

Estimado lector:

En la actualidad las enfermedades crónico-degenerativas implican uno de los mayores retos para el sistema de salud, ya que día con día aumentan el número de nuevos casos. La contribución que estas enfermedades tienen a la morbimortalidad general es elevada y sus complicaciones generan un costo elevado para el sistema de salud.

Dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentran aquellas que afectan el riñón, razón por la cual en esta ocasión la Revista Médica MD tiene el honor de presentarte el número especial de Nefrología, una de las ramas de la medicina interna que se ocupa del estudio de la estructura y la función renal, tanto en la salud como en la enfermedad, incluyendo la prevención y tratamiento de sus padecimientos. El Comité Editorial y el Comité Directivo agradecen el apoyo brindado para la coordinación de este número especial al Dr. Guillermo García García Jefe del servicio de Nefrología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde y al Dr. Jonathan Samuel Chávez Iñiguez médico adscrito a este servicio. En esta ocasión contamos con una participación especial en nuestra Editorial donde el Dr. Guillermo García García y el Dr. Vivekanand Jha en donde discuten el panorama al que se enfrenta el World Kidney Day Steering Committee el próximo 12 de Marzo en el marco del Día Mundial del Riñón que se enfocara a la Enfermedad Renal Crónica en poblaciones en desventaja.

También encontraras un trabajo original sobre daño renal agudo y el seguimiento por el servicio de Nefrología en un día de hospitalización realizado en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. A su vez, encontraras artículos de revisión de suma relevancia como el manejo hídrico del daño renal agudo, el síndrome hepatorenal, el abordaje y manejo de hiponatremia, la enfermedad renal crónica asociada a infección por VIH, una revisión sobre los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica y la enfermedad renal crónica durante el embarazo.

Por último reconocemos infinitamente y agradecemos el trabajo de todos los colaboradores de este número ya que gracias a ellos, volumen a volumen, se ha logrado elevar el prestigio y la calidad de esta nuestra publicación; agradecemos también a ti lector por contribuir con estos logros y continuar con nosotros en este camino.

“Si quieres ser sabio, aprende a interrogar razonablemente, a escuchar con atención, a responder serenamente y a callar cuando no tengas nada que decir.”

Johann Kaspar Lavater



ATENTAMENTE
Comité Directivo y Editorial





Enfermedad renal crónica en poblaciones en desventaja

Guillermo Garcia-Garcia^a y Vivekanand Jha^b En nombre del World Kidney Day Steering Committee*

a.Servicio de Nefrología, Hospital Civil de Guadalajara Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal. Mexico

b.Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India, George Institute for Global Health, New Delhi, India and University of Oxford, UK

Correspondencia:

World Kidney Day, International Society of Nephrology, Rues de Fabriques 1B, 1000, Brussels, Belgium

Contacto al correo electrónico: info@worldkidneyday.org

*Miembros del World Kidney Day Steering Committee: Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, William G. Couser, Timur Erk, Elena Zakharova, Luca Segantini, Paul Shay, Miguel C. Riella, Charlotte Osafo, Sophie Dupuis, Charles Kernahan

“De todas las formas de desigualdad, la injusticia en el acceso a la salud es la más impactante e inhumana.”

Dr. Martin Luther King, Jr.

El 12 de marzo del 2015 se cumple el 10mo aniversario del Día Mundial del Riñón (en inglés *World Kidney Day*, WKD), una iniciativa conjunta de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Federación Internacional de Fundaciones Renales. Desde su creación en 2006, WKD se ha convertido en el esfuerzo más exitoso alguna vez organizado, con el objetivo de incrementar el conocimiento y sensibilizar a los responsables de tomar decisiones y al público en general sobre la importancia de la enfermedad renal. Cada año, WKD nos recuerda que la enfermedad renal es frecuente, peligrosa y tratable. El tema del WKD 2015 es la Enfermedad Renal Crónica (ERC) en poblaciones en desventaja. Este artículo revisa los vínculos clave que existen entre la pobreza y la ERC y las consiguientes implicaciones en lo que respecta a la prevención de la enfermedad renal y el cuidado de los pacientes renales en estas poblaciones.

La ERC se reconoce cada vez más como un problema global de salud

pública y un determinante clave de resultados adversos en salud. Existen pruebas convincentes que demuestran que las comunidades en situación de desventaja, por ejemplo, aquellas con bajos recursos, las minorías étnicas o raciales y/o entornos de poblaciones nativas o socialmente en situación de desventaja, sufren de un marcado aumento en la carga de ERC no reconocida ni tratada. Aunque la totalidad de la población de algunos países calificados como de bajo o mediano ingreso puede considerarse en situación de desventaja, una discriminación adicional basada en factores locales crea una situación de extrema desventaja en ciertos grupos poblacionales (campesinos, aquellos que viven en ciertas áreas rurales, mujeres, adultos mayores, minorías religiosas, etc.). El hecho de que aún en los países desarrollados, las minorías raciales y étnicas padecen una carga desproporcionada de ERC y peores resultados, sugiere que queda mucho por aprender más allá de los factores de riesgo tradicionales que contribuyen a las complicaciones asociadas a la ERC.¹

Alrededor de 1.2 billones de personas viven en situación de extrema pobreza en el mundo. La pobreza afecta negativamente los hábitos saludables, el acceso al cuidado de la salud y la exposición a factores ambientales, todos los cuales pueden contribuir a determinar las disparidades que existen en el cuidado a la salud (Tabla 1).² Los pobres son más susceptibles a la enfermedad, debido a que carecen de acceso a bienes y servicios, en particular agua limpia y sanitización, información sobre comportamientos preventivos, nutrición adecuada y reducido acceso al cuidado de la salud.³

ERC en países desarrollados

En los EE.UU., las minorías étnicas tienen una incidencia mayor de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y pese a presentar tasas de prevalencia similares en estadios precoces de la ERC,⁴ desarrollan peores resultados en lo que respecta a la progresión a la IRCT, la cual es 1.5-4 veces mayor^{2,5,7} entre las minorías (por ej., afroamericanos, latinos y poblaciones nativas). La pobreza aumenta aún más la disparidad en las tasas de IRCT, siendo los afroamericanos los que presentan el mayor riesgo.⁸ En el Reino Unido, las tasas de IRCT tratada son más altas en los grupos étnicos minoritarios y con mayor exclusión social.⁹ Similarmente en Singapur, la prevalencia de ERC es mayor entre la población malaya e hindú en comparación con la población china, explicado en el 70 y el 80% de los casos por factores socioeconómicos y conductuales.¹⁰

La incidencia de IRCT es también mayor entre las poblaciones nativas en situación de desventaja en los países desarrollados. Los pueblos originarios de Canadá experimentan tasas de IRCT 2.5-4 veces mayores que las de la población general.¹¹ En Australia, el incremento en el número de aborígenes que inician terapia renal de reemplazo (TRR) durante los últimos 25 años excede 3.5 veces el de la población no nativa, debido en gran parte a la desproporcionada (>10 veces) diferencia en la IRCT debido a la nefropatía asociada a la diabetes tipo 2, una enfermedad atribuida fundamentalmente a estilos de vida que incluyen una inadecuada nutrición y el sedentarismo.¹² Las poblaciones aborígenes también tienen una mayor

Tabla 1. Posibles mecanismos mediante los cuales la pobreza incrementa la carga de enfermedad

Conductas Saludables	Acceso al cuidado de la Salud	Factores Biológicos	Factores Medioambientales
Falta de información sobre conductas preventivas	Falta de acceso al cuidado de la salud	Bajo peso al nacer	Aumento de la exposición a contaminación ambiental
Falta de conocimiento sobre como responder mejor ante un intercurso de salud	Gran distancia geográfica hasta los proveedores de salud	Predisposición genética	Incremento de la exposición a enfermedades comunicables
Preconceptos sobre la salud y hábitos no saludables	Falta de recursos económicos	Perfil de riesgo biológico acumulativo	Carencia de agua limpia y sanitización
		Nutrición inadecuada	

incidencia de IRCT debida a glomerulonefritis e hipertensión.¹³ Comparado con la población general de EE, UU, la incidencia de IRCT es mayor en Guam y Hawai, donde la proporción de poblaciones nativas es alta, nuevamente debido principalmente a la IRCT por nefropatía diabética.¹⁴ Los pueblos nativos norteamericanos tienen una mayor prevalencia de albuminuria y una mayor tasa de incidencia de IRCT.¹⁵⁻¹⁸ Alrededor del 60% de todos los casos incidentes de IRCT en esta población se han atribuido a la diabetes tipo 2.

ERC en países en vías de desarrollo

Los factores relacionados a la pobreza, tales como las enfermedades infecciosas secundarias a sanitización insuficiente, inadecuada provisión de agua potable, contaminantes ambientales y alta concentración de vectores transmisores de enfermedades, continúan jugando un rol importante en el desarrollo de ERC en países emergentes. Aunque las tasas de nefropatía diabética están aumentando, la glomerulonefritis y la nefritis intersticial se encuentran entre las principales causas de ERC en muchos de estos países. Vale la pena remarcar la emergencia de la nefropatía asociada al HIV como la mayor causa de ERC en el

África Sub-Sahariana.¹⁹

Una alta prevalencia de ERC de etiología desconocida se ha diagnosticado en comunidades agrícolas de América Central, Egipto, India y Sri Lanka. Los individuos de sexo masculino son afectados desproporcionadamente y la presentación clínica sugiere que se trata de una nefritis intersticial, la cual ha sido confirmada en las biopsias renales realizadas. La fuerte asociación con el trabajo agrícola ha llevado a suponer que los factores responsables podrían ser la exposición a agroquímicos, la deshidratación que sufre el individuo durante sus tareas y el consumo de agua contaminada.²⁰ Adicionalmente, el uso de tratamientos tradicionales con hierbas es usual y se lo asocia frecuentemente con el desarrollo de ERC entre los pobres.^{21,22} En México, la prevalencia de ERC entre los pobres es 2-3 veces más alta que en la población general, y la etiología es desconocida en el 30% de los pacientes con IRCT.²³⁻²⁶

Bajo peso al nacer y riesgo de ERC en las poblaciones en desventaja

La asociación entre el bajo peso al nacer, debido principalmente a factores

nutricionales, y la enfermedad renal se ha descrito en poblaciones en situación de desventaja. La frecuencia de bajo peso al nacer es más del doble en la población aborigen que en la no aborigen de Australia. La alta prevalencia de albuminuria en esta población se ha vinculado al bajo número de nefronas en relación al bajo peso al nacer.^{27,28} Estudios morfométricos de biopsias renales realizadas en aborígenes han mostrado glomerulomegalia, tal vez secundaria a la reducción en el número de nefrones, situación que podría predisponer a glomerulosclerosis.^{29,30} También se ha encontrado correlación entre el bajo peso al nacer y la presencia de ERC en afroamericanos y caucásicos pobres que viven en el sudeste de EE.UU.³¹ Similarmente, en una cohorte en India, se describió que el bajo peso al nacer y la malnutrición temprana se asociaron con el desarrollo posterior de síndrome metabólico, diabetes y nefropatía diabética.³² El hallazgo de una alta prevalencia de proteinuria, presión arterial elevada y ERC de etiología desconocida en niños del Sur de Asia podría también explicarse por este mecanismo.^{33,34}

Disparidades en el acceso a la Terapia Renal de Reemplazo Renal (TRR)

Un análisis reciente muestra que globalmente recibían tratamiento dialítico 2.6 millones de personas en el año 2010, 93% de ellos en países de ingreso medio y alto. En contraste, el número de personas que requerían TRR se estimaba que era de 4.9-9 millones, sugiriendo que al menos 2.3 millones morían prematuramente debido probablemente a la falta de acceso a la TRR. Aún cuando la diabetes y la hipertensión incrementan la carga de ERC, la provisión actual de TRR se vincula principalmente a dos factores: el producto nacional bruto per capita y la edad, sugiriendo que la pobreza es la mayor desventaja que influye en el acceso limitado a la TRR. Para el 2030, se proyecta que el número de personas que estarán bajo TRR en el mundo se incrementará a 5.4 millones. La mayor

parte de este incremento ocurrirá en los países en vías de desarrollo de Asia y África.³⁵

El acceso a la TRR en el mundo emergente depende mayormente del gasto en el cuidado de la salud y la fortaleza económica de cada país; la relación entre el ingreso per capita y acceso a la TRR es casi lineal en los países de ingreso bajo y medio.^{19,36} En América Latina, la prevalencia de la TRR y las tasas de trasplante renal se correlacionan significativamente con el ingreso nacional bruto y el gasto en salud,³⁷ mientras que en India y en Pakistán, menos del 10% de todos los pacientes con IRCT diagnosticada tienen acceso a la TRR.³⁸

Adicionalmente, los países en vías de desarrollo tienen bajas tasas de trasplante debido a una combinación de bajos niveles de infraestructura, barreras geográficas, carencia de una legislación en materia de muerte cerebral, restricciones religiosas, culturales y sociales, e incentivos comerciales que favorecen a la diálisis.³⁹

También se observan diferencias en la utilización de las modalidades de la terapia renal de reemplazo entre las poblaciones nativas y no nativas en los países desarrollados. En Australia y Nueva Zelanda, la proporción de pacientes que reciben diálisis domiciliaria es considerablemente menor en los grupos nativos. A fines del año 2007, en Australia, 33% de los pacientes no-aborígenes que requerían TRR recibían terapias dialíticas domiciliarias, en contraste con el 8% de los pueblos nativos. En Nueva Zelanda, la diálisis domiciliaria la utilizaba el 62% de la población no-nativa, pero sólo el 42% de los isleños Maorí y del Pacífico.¹² La tasa de trasplante renal es también más baja entre las comunidades que viven en situación de desventaja. La probabilidad de trasplante renal entre los pacientes Maorí e isleños del Pacífico es 25% menor que en los europeos de Nueva Zelanda, y la proporción de los nativos que lograron un trasplante y tienen un riñón trasplantado funcionando, es menor entre los australianos aborígenes (12%) comparados con los no-aborígenes (45%). En el Reino Unido, los

individuos caucásicos de áreas socialmente excluidas, sudasiáticos y de raza negra, tienen una menor probabilidad de recibir un trasplante renal anticipado o proveniente de un donante vivo, que sus homólogos caucásicos en mejor situación económica.⁹ Un estudio multicéntrico encontró que, comparado con los pacientes de raza blanca, la posibilidad de recibir un trasplante para un paciente aborígen era menor en un 77% en Australia y Nueva Zelanda, y en un 66% en los pacientes pertenecientes a las poblaciones nativas canadienses.⁴⁰

Las disparidades en el cuidado renal son más evidentes en las naciones en vías de desarrollo. Datos de la India muestran que hay menos nefrólogos y servicios de nefrología en los estados más pobres. Como resultado, los pacientes que viven en estos estados están expuestos a recibir menor atención.⁴¹ En México, la fragmentación del sistema de salud ha resultado en un acceso desigual a la TRR. En el estado de Jalisco, las tasas de aceptación y de prevalencia en las poblaciones económicamente en mejor situación y con cobertura de salud es más alta (327 pmp y 939 pmp respectivamente) que en pacientes sin cobertura de salud (99 pmp y 166 pmp, respectivamente). La tasa de trasplante también es dramáticamente diferente, siendo de 72 pmp para aquellos con cobertura de salud y de 7.5 pmp para aquellos sin ella.⁴²

La relación bidireccional entre pobreza y ERC

Además de tener una mayor carga de enfermedad, los pobres tienen recursos limitados para cubrir los costos del tratamiento. Una gran proporción de pacientes están obligados a solventar los costos elevados del tratamiento de la IRCT con su propio peculio, lo que los empuja a la pobreza extrema. En un estudio realizado en la India, más del 70% de los pacientes que recibían un trasplante renal debían asumir costos catastróficos en salud.⁴³ Así, familias enteras sufren el impacto de esta situación, incluyendo la pérdida de empleos e interrupciones en la educación de los niños.

Resultados

Las tasas de mortalidad entre aquellos que reciben TRR son más altas en aborígenes, minorías y poblaciones sin cobertura de salud, aún después de ajustar para comorbilidades. El riesgo relativo de muerte en diálisis es de 1.4 para los aborígenes australianos o maoríes de Nueva Zelanda en relación a la de los grupos no aborígenes.⁴⁴ Los pacientes provenientes de las poblaciones nativas canadienses bajo TRR, alcanzan los objetivos para tensión arterial y metabolismo mineral menos frecuentemente que el resto de los pacientes.⁴⁵ En los EE.UU., vivir en barrios predominantemente afroamericanos se asoció con mayor tasa de mortalidad que la esperada en diálisis y mayor tiempo en lista de espera.⁴⁶ Similarmente, los pacientes afroamericanos en diálisis peritoneal (DP) tuvieron mayor riesgo de muerte o de falla de la técnica comparados con los de raza blanca.⁴⁷

En México, la mortalidad en DP es tres veces más alta entre la población sin cobertura de salud comparada con los pacientes mexicanos que reciben tratamiento en los EE.UU., y la tasa de supervivencia es significativamente menor que la de la población mexicana que tiene cobertura.⁴⁸ En la India, casi dos tercios de los pacientes no pueden continuar su tratamiento dialítico más allá de los 3 primeros meses, debido a razones financieras.⁴⁹

Resumen

El incremento en la carga de ERC en poblaciones que viven en situación de desventaja se debe tanto a factores globales como a temas poblacionales específicos. El bajo nivel socioeconómico y el pobre acceso a los servicios de salud, contribuyen a las disparidades en el cuidado de la salud y exacerbaban los efectos negativos propios de la predisposición genética o biológica. La provisión de un cuidado renal adecuado sobre estas poblaciones requiere un enfoque en dos aspectos: por un lado, expandir el acceso a diálisis a través del desarrollo de alternativas de bajo costo que puedan practicarse en localidades remotas y por el otro, la implementación y la evaluación de

estrategias de prevención costo-efectivas. El trasplante renal debe promoverse a través de expandir los programas de trasplante con donante fallecido y el uso de medicamentos inmunosupresores genéricos de bajo costo. El mensaje del WKD 2015 es que un ataque coordinado contra las enfermedades que conducen a la IRCT, incrementando el acceso de la información a la comunidad, aportando mejor educación, y mejorando las oportunidades económicas y el acceso a la medicina preventiva para aquellos que presentan riesgo más alto, puede terminar la inaceptable relación existente hoy entre la ERC y la situación de desventaja en que viven muchas comunidades.

Referencias bibliográficas

- Pugsley D, Norris KC, García-García G, Agodoa L. Global approaches for understanding the disproportionate burden of chronic kidney disease. *Ethn Dis*. 2009; 19[Suppl 1]: S1-1-S1-2
- Crews DC, Charles RF, Evans MK, Alan B, Zonderman AB, Powe NR. Poverty, race, and CKD in a racially and socioeconomically diverse urban population. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:992-1000
- Sachs JD. Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. WHO. 2001
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63:793-808
- Hsu CY, Lin F, Vittinghoff E, Shlipak MG. Racial Differences in the Progression from Chronic Renal Insufficiency to End-Stage Renal Disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2902-2907
- Norris K, Nissenson AR: Race, gender, and socioeconomic disparities in CKD in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1261-1270
- Bruce MA, Beech BM, Crook ED, Sims M, Wyatt SB, Michael F, Flessner MF, Taylor HA, Williams DR, Akybekova EL, Ikizler TA. Association of socioeconomic status and CKD among African Americans: The Jackson Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:1001-1008
- Volkova N, McClellan W, Klein M, Flanders D, Kleinbaum D, Soucie JM, Presley R. Neighborhood poverty and racial differences in ESRD incidence. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:356-64.
- Caskey FJ. Renal replacement therapy: can we separate the effects of social deprivation and ethnicity? *Kidney Int Supplements* 2013; 3:246-249
- Sabanayagam C, Lim SC, Wong TY, Lee J, Shankar A, Tai ES. Ethnic disparities in prevalence and impact of risk factors of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2564-2570
- Gao S, Manns BJ, Culleton BF, Tonelli M, Quan H, Crowshoe L, Ghali WA, Svenson LW, Hemmelgarn BR. Prevalence of chronic kidney disease and survival among Aboriginal people. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 2953-2959
- McDonald S. Incidence and treatment of ESRD among indigenous peoples of Australasia. *Clin Nephrol* 2010; 74 Suppl 1: S28-S31
- Collins JF. Kidney disease in Maori and Pacific people in New Zealand. *Clin Nephrol* 2010; 74 Suppl. 1:S61-S65
- Weil EJ, Nelson RG. Kidney disease among the indigenous peoples of Oceania. *Ethn Dis*. 2006; 16 suppl 2:S24-S30
- United States Renal Data System: USRDS 2006 Annual Data Report. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2013
- Kasiske BL, Rith-Najarian S, Casper ML, Croft JB. American Indian heritage and risk factors for renal injury. *Kidney Int*. 1998; 54:1305-1310
- Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH. An epidemic of proteinuria in Pima Indians with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1998; 54:2081-2088
- Scavini M, Shah VO, Stidley CA, Tentori F, et al. Kidney disease among the Zuni Indians: The Zuni Kidney Project. *Kidney Int* 2005; 68 Suppl 97:126-131
- Jha V, García-García G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AYM, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013; 382:260-72
- Almaguer M, Herrera R, Orantes CM. Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Agricultural Communities. *MEDICC Review* 2014; 16:9-15
- Ulasi II, Ijoma CK, Onodugo OD, Arodiwe EB, et al. Towards prevention of chronic kidney disease in Nigeria; a community-based study in Southeast Nigeria. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:195-201
- Otieno LS, McLigeo SO, Luta M. Acute renal failure following the use of herbal medicines. *East Afr Med J*. 1991; 6:993-998
- Obrador GT, García-García G, Villa AR, Rubilar X, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Mexico and comparison with KEEP US. *Kidney Int* 2010; 77 suppl 116:S2-S8
- Gutiérrez-Padilla JA, Mendoza-García M, Plascencia-Pérez S, Renoirte-López K, et al. Screening for CKD and Cardiovascular Disease Risk Factors Using Mobile Clinics Jalisco, Mexico. *Am J Kidney Disease* 2010; 55:474-484
- García-García G, Gutiérrez-Padilla AJ, Chavez-Iniguez J, Perez-Gomez HR, Mendoza-García M, Gonzalez-De la Peña MM, Tonelli M. Identifying undetected cases of CKD in Mexico. Targeting high-risk populations. *Arch Med Res* 2013; 44:623-627
- Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int* 2005; 68 suppl 97:11-17
- Hoy W, McDonald SP. Albuminuria: Marker or target in indigenous populations. *Kidney Int* 2004; 66 Suppl 92:S25-S31
- McDonald SP, Maguire GP, Hoy WE: Renal function and cardiovascular risk markers in a remote Australian Aboriginal community. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1555-1561
- Hoy WE, Samuel T, Mott SA, Kincaid-Smith PS, Fogo AB, Dowling JP, Hughson MD, Sinniah R, Pugsley DJ, Kirubakaran MG, Douglas-Denton, Bertram JF. Renal biopsy findings among Indigenous Australians: a nationwide review. *Kidney Int* 2012; 82:1321-1331
- Hoy WE, Hughson MD, Zimanyi M et al. Distribution of volume of individual glomeruli in kidneys at autopsy: association with age, nephron number, birthweight and body mass index. *Clin Nephrol* 2010; 74 Suppl 1: S105-S112
- Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ. Low birth weights contribute to high rates of early-onset of chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med*. 2000; 160:1472-1476
- Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004; 350: 865-875
- Jafar TH, Chaturvedi N, Hatcher J et al. Proteinuria in South Asian children: prevalence and determinants. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1458-1465
- Jafar TH, Islam M, Poulter N et al. Children in South Asia have higher body mass-adjusted blood pressure levels than white children in the United States: a comparative study. *Circulation* 2005; 111: 1291-1297
- Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Patrice HM, Okpechi I, Zhao M, Lv J, Garg AX, Knight J, Gallagher M, Kotwal S, Cass A, Perkovic V. Worldwide access to treatment for end stage kidney disease: a systematic review (submitted)
- Barsoum R.S. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med* 2006; 354:997-999
- Cusumano AM, García-García G, Gonzalez-Bedat MC et al. Latin American Dialysis and Transplant Registry: 2008 prevalence and incidence of end-stage renal disease and correlation with socioeconomic indexes. *Kidney Int Supplements* 2013; 3:153-156
- Jha V. Current status of end-stage renal disease care in India and Pakistan. *Kidney Int Supplements* 2013; 3:157-160
- García García G, Harden PN, Chapman JR. World Kidney Day 2012. The Global role of kidney transplantation. *Lancet* 2012; 379:e36-e38
- Yeates KE, Cass A, Sequist TD, McDonald SP, Jardine MJ, Trpeski L, Ayanian JZ. Indigenous people in Australia, Canada, New Zealand and the United States are less likely to receive renal transplantation. *Kidney Int*. 2009; 76: 659-664
- Jha V. Current status of chronic kidney disease care in South-east Asia. *Semin Nephrol* 2009; 29:487-496
- García-García G, Monteón-Ramos JF, García-Bejarano H, Gomez-Navarro B, Hernandez-Reyes I, Lomeli AM, et al. Renal replacement therapy among disadvantaged populations in Mexico: a report from the Jalisco Dialysis and Transplant Registry (REDTJAL). *Kidney Int*. 2005; 68 Suppl 97:S58-S61
- Ramachandran R, Jha V. Kidney Transplantation Is Associated with Catastrophic Out of Pocket Expenditure in India. *PLoS ONE* 2013; 8: e67812
- McDonald SP, Russ GR. Burden of end-stage renal disease among indigenous peoples in Australia and New Zealand. *Kidney Int* 2003; 63, Suppl 83:S123-S127
- Chou SH, Tonelli M, John S. Bradley JS, Gourishankar S, Hemmelgarn BR. Quality of Care among Aboriginal Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; : 58-63
- Rodriguez RA, Sen S, Mehta K, Moody-Ayers S, Bacchetti P, O'Hare AM: Geography matters: Relationships among urban residential segregation, dialysis facilities, and patient outcomes. *Ann Intern Med* 2007; 146:493-501
- Mehrotra R, Story K, Guest S, Fedunyszyn M. Neighborhood location, rurality, geography and outcomes of peritoneal dialysis patients in the United States. *Perit Dial Int*. 2012; 32(3): 322-331
- García-García G, Briseño-Rentería G, Luquin-Arellano VH, Gao Z, Gill J, Tonelli M: Survival Among Patients with Kidney Failure in Jalisco. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1922-1927
- Parameswaran S, Geda SB, Rathi M, Kohli, HS Gupta KL, Sakhuja V, Jha V. Referral pattern of end-stage renal disease patients and its impact on outcome at a public sector hospital. *National Medical Journal of India* 2011; 24: 208-13

Incidencia de daño renal agudo en los ingresos no seleccionados por nefrología y evolución en su seguimiento

Albarrán-López Paulina, Chávez-Iñiguez Jonathan y García-García Guillermo.

Autor para correspondencia

Albarrán-López Paulina, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Acalde, Servicio de nefrología
Calle Hospital #278 SH Centro CP 44280, Guadalajara, Jal. México. +52 33 39424400 ext 49272 y 49312
Contacto al correo electrónico: payu@live.com.mx

Palabras clave: Daño renal agudo, hospitalización, referenciado.

Keywords: Acute kidney injury, hospitalization, referenced.



Incidencia de daño renal agudo en los ingresos no seleccionados por nefrología y evolución en su seguimiento

Albarrán-López P, Chávez-Iñiguez J, García-García G.

Resumen

Introducción

El daño renal agudo es un problema común y grave en los pacientes hospitalizados. Frecuentemente no es detectado y valorado por el servicio de Nefrología, lo que resulta en una atención inadecuada, evolución tórpida y mayor morbilidad, siendo común que se refiera únicamente a los pacientes con daño renal agudo más severo

Material y Métodos

Realizamos una cohorte prospectiva de los expedientes electrónicos de pacientes ingresados en un día de hospitalización. Se dio seguimiento a sus valores de Creatinina sérica hasta su muerte o alta hospitalaria. Dicotomizamos la presencia o ausencia de daño renal agudo acorde a KDIGO. Se excluyeron los pacientes menores a 15 años, e ingresados a nefrología u obstetricia. Se utilizaron prueba T Student y χ^2 para la identificación de diferencias, considerando significativa una $p=0.05$.

Resultados

Se evaluaron 402 pacientes. 127 (32%) desarrollaron daño renal agudo. Hubo predominio en hombres (65%), con edades entre 60-80 años, diabéticos (43%) y se asoció mayormente a casos médicos (56%). Una tendencia relacionada a mayor edad cuando se estadificó por grupos etarios, con sepsis 46 (36.2%) e hipovolemia 38 (29.9%) como las etiologías más frecuentes. Acorde a la referencia a Nefrología se consultó al 11% de todos los casos de DRA, el estadio KDIGO 3 en el 100% de los pacientes, con una mortalidad del 43% (6 pacientes), en general, aquellos pacientes referenciados tenían mayor mortalidad, mayor edad, más comorbilidades y eran los casos más severos de DRA, a pesar de esto, su CrS al alta no fue diferente entre los pacientes referenciados a Nefrología y los que no se hizo la referencia.

Discusión

El DRA ocurre frecuentemente en los pacientes hospitalizados, lo que afecta el 32% de los ingresos no seleccionados; en la mayoría de las ocasiones puede resolverse de forma espontánea, es frecuente quearezcan de atención por nefrología, aquellos pacientes que son consultados a nefrología (11%) tenían más comorbilidades y es posible que esto se haya asociado a una mayor mortalidad. Un gran porcentaje (30%) de estos pacientes tienen un CrS alta al momento del alta y carecen de seguimiento ambulatorio por nefrólogo

Palabras clave: *Daño renal agudo, hospitalización, referenciado.*

Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Acalde, Servicio de nefrología

Autor para correspondencia

Albarrán-López Paulina, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Acalde, Servicio de nefrología. Calle Hospital #278 SH Centro CP 44280, Guadalajara, Jal. México. +52 33 39424400 ext 49272 y 49312
Contacto al correo electrónico: payu@live.com.mx

Incidence of patients with acute kidney failure in non-selected hospital admissions and outcome according to nephrology consultation

Abstract

Introduction.

Acute kidney injury (AKI) is a common and severe disease in hospitalized patients. It is frequently not detected and under estimated by the nephrology unit. This leads to an inadequate attention, torpid evolution and high morbi-mortality, since only patients with severe AKI are referenced.

Material y Methods.

We organized a prospective cohort from electronic records of patients hospitalized in one day and followed their serum creatinine levels until hospital discharge or death. We dichotomized the presence or absence of AKI according to KDIGO. Patients less than 15 years old and those admitted to obstetrics and nephrology were excluded. T-student and χ^2 formulas were used to identify the differences, $p=0.05$ was considered significant.

Results.

402 patients were evaluated, 127 (32%) developed AKI. The majority included men (65%), old age (60-80 years old), diabetic (43%) and most commonly present in medical cases (56%). The most frequent etiologies in patients related to patients of greater age were sepsis 46(36.2%) and hypovolemia 38 (29.9%). According to the nephrology unit, only 11% of the cases were evaluated by nephrology, 100% of the cases were KDIGO 3 stage, and 43% mortality (6 patients). In general, those patients sent to nephrology were the eldest, had greater comorbidities, and presented with the most severe AKI cases. In spite of this, the serum creatinine levels in patients referenced to nephrology were the same as those who were not evaluated by this unit.

Discussion.

AKI is very frequent in hospitalized patients, affecting 32% of non-selected admitted patients. Many times kidney injury resolves spontaneously and patients often lack attention by nephrology. Those patients evaluated by nephrology (11%) had greater comorbidities and it is possible that this association caused a greater mortality. A big percentage (30%) of these patients had a high serum creatinine when discharged and lack an outpatient follow-up by nephrology.

Key Words: Acute kidney injury, hospitalization, referenced

Introducción

El interés en el daño renal agudo (DRA) por nefrólogos e intensivistas ha ido en aumento, existen autores que sugieren que es la verdadera epidemia de la nefrología;¹ Es una condición común pero compleja que se produce en todas las áreas del hospital, pero que generalmente no requiere tratamiento de diálisis; se asocia con una alta morbilidad, mortalidad, aumenta la duración de la estancia hospitalaria, los requerimientos de servicios de cuidados críticos y representa una enorme carga financiera debido al potencial de evolucionar a enfermedad renal crónica que requiera terapia de remplazo renal (TRR).^{2,3}

En México no existen estudios para determinar la prevalencia del DRA. Su deficiente reconocimiento ha dificultado la capacidad de los profesionales de la salud de promover los enfoques necesarios para estudiar, prevenir, diagnosticar, cuantificar la gravedad de la lesión y tratarlo.⁴ Sin embargo en países como Estados Unidos y Reino Unido, ha sido reportada una prevalencia del 25%.² De acuerdo a la literatura general, la incidencia hospitalaria de DRA se presenta en 21% de los adultos y 33% para los niños, llegando a encontrarse hasta en el 70% de los pacientes en terapia intensiva.¹ La tasa de incidencia de DRA que requiere TRR

ha aumentado de 222 a 533 casos / millón personas-año, con un incremento anual del 10 % por año (tasa de incidencia = 1.10, 95 % CI = 1.10 a 1.11 por año).⁵ Las etiologías son innumerables y se ha observado una mayor incidencia en hombres (57.3 % frente a 41.1 %), raza negra (15.6 % frente a 10.2 %), asociado a sepsis (27.7 % frente al 2.6 %), insuficiencia cardíaca (6.2 % frente a 2.7 %), cateterismo cardíaco (5.2 % frente a 4.4%) y ventilación mecánica (29.9 % versus 2.4 %),⁵ así como con hipertensión, diabetes, obesidad y el envejecimiento.

A pesar de los recientes avances en la asistencia de DRA, como el apoyo de TRR, uso racional de soluciones intravenosas, la mejora en el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción de órganos distantes; la morbilidad y mortalidad en pacientes con DRA son inaceptablemente elevadas,⁷ con tasas del 24% y 14%, respectivamente. La mortalidad del DRA que necesita de TRR en la unidad de terapia intensiva (UTI) oscila en 50%-80%.⁷⁻¹⁰ Determinar si esta patología es responsable de la mala evolución y pronóstico de estos pacientes es motivo de especulación, pero se ha demostrado un papel primordial único del DRA en otros órganos que explican fatales desenlaces.¹¹

Estudios indican que existe una mejoría en el pronóstico de

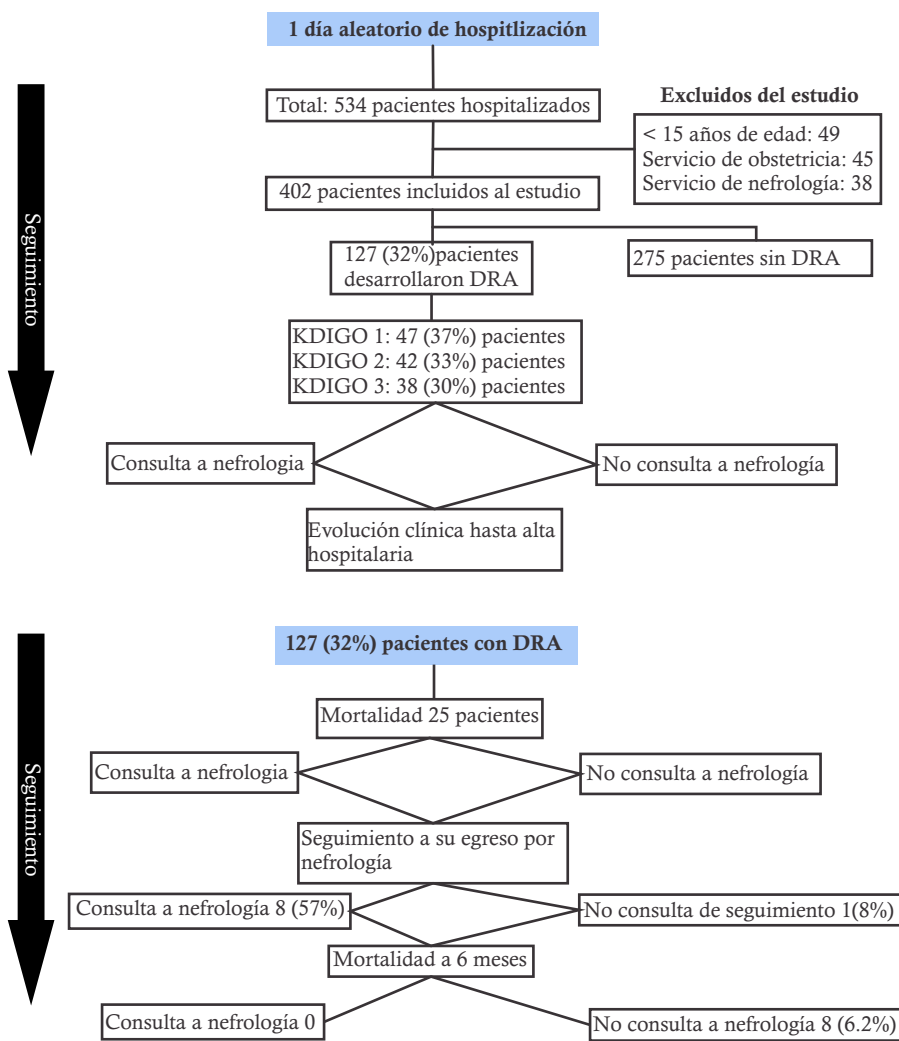


Figura 1. Diseño del estudio.

los pacientes con DRA si se realiza un diagnóstico oportuno y existe intervención de un nefrólogo prontamente. Hasta ahora existen dos grandes obstáculos para obtener información robusta acerca de la etiología de DRA, por lo que es difícil caracterizar los factores de riesgo. El primero era la falta de criterios estandarizados para su diagnóstico. Lo que había impedido comparar de manera sencilla, variables demográficas asociadas con riesgo de DRA con variables específicas que condicionaron DRA.¹² Un problema similar son las observaciones que proponen que la ERC expone al paciente en riesgo de DRA.^{13,14} En la mayoría de los estudios epidemiológicos no ha sido posible separar entre susceptibilidad de DRA y sus factores de riesgo. Los factores que determinan la susceptibilidad pudieran incluir características demográficas, predisposiciones genéticas, comorbilidades crónicas y tratamientos.¹³ El segundo problema para establecer información fidedigna de las causas de DRA y, por lo tanto, establecer el riesgo, es la falta de entendimiento de la patogénesis del mismo.^{12,13} Al estimar los factores de riesgo individuales se podría prevenir el DRA e

identificaríamos a pacientes con alto riesgo (medios de contraste, cCV y antibióticos). Es importante, enfatizar que la valoración de riesgos de DRA adquirido en la comunidad (DRA AC) es diferentes a los de DRA adquirido en el hospital (DRA AH). Las guías KDIGO recomiendan que los pacientes deban ser estratificados acorde al riesgo de DRA por sus susceptibilidades y exposiciones.¹⁵ Un metaanálisis de factores de riesgo para DRA, identificó la edad, diabetes, hipertensión, creatinina alta, falla cardíaca, sepsis, drogas nefrotóxicas, mayor severidad de enfermedades, uso de vasopresores, cirugías de urgencia, uso de balones intra-aórticos y mucho tiempo con bombas cardiopulmonares como factores de riesgo.¹⁴ Los beneficios de identificación de factores de riesgo, la valoración oportuna por el nefrólogo de los pacientes con riesgo con CrS, volúmenes urinarios y seguimiento de nefrología está relacionado con mejora en la calidad de la atención, una oportuna intervención y mejor seguimiento. El tratamiento de la hipertensión, proteinuria, desnutrición, alteraciones hidroelectrolíticas y evitar el uso de nefrotóxicos, son medidas que han demostrado reducir la

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes estratificados según el desarrollo de DRA

	Total	DRA n (%)	NO DRA n (%)	p
	402	127 (32)	275 (68)	
Hombre	225	83 (65)	142 (52)	0.01
Edad, Media (y)		67 (21-92)	52 (15.8- 86.4)	0.05
Diabetes	102	55(43)	47(17)	0.000
Hipertensión	118	42 (33)	76 (28)	0.32
Quirúrgicos	241	56(44)	185(67)	0.000
Médico	247	71(56)	90(33)	0.000
KDIGO estadio				
KDIGO I		47(37)		
KDIGOII		42(33)		
KDIGO III		38(30)		
Grupos de edad				
>15- 20 años	9	0 (0)	9 (3.2)	
20-40 años	51	12 (9.4)	39 (14)	0.24
40-60 años	69	14 (11)	55 (20)	0.03
60-80 años	166	67 (53)	99 (36)	0.002
>80 años	107	34 (25)	73 (26)	0.94
Etiología de DRA				
Cardiorrenal		14(11)		
Hipovolémico		38(29.9)		
Nefrotóxicos		23(18)		
Sepsis		46(36.2)		
Otros		6(4.7)		

mortalidad.

El seguimiento por nefrólogo se asoció con mejor supervivencia;^{5,16} la valoración retardada de nefrología está asociada a mortalidad y a la dependencia de diálisis al egreso hospitalario.¹⁷ Debido a esto se realizó este estudio con el objetivo de evaluar la hipótesis sobre la monitorización de CrS desde el ingreso al hospital para la detección de DRA y como la valoración de nefrología puede influir en el

pronóstico de los pacientes con DRA

Material y métodos

En un día al azar un total de 534 pacientes hospitalizados en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde fueron evaluados para ser incluidos en el seguimiento acorde a las CrS tomadas desde su ingreso por criterio del médico tratante hasta su alta hospitalaria o fallecimiento. Se excluyeron los pacientes menores a 15 años y los ingresados en los servicios de nefrología u obstetricia (Figura 1); resultando en 402 pacientes que tuvieron seguimiento prospectivo de CrS con lo cual se valoró prevalencia o ausencia de DRA con criterios de KDIGO (sin utilizar gasto urinario, método realizado en la mayoría de este tipo de estudios). Fueron buscados registros bioquímicos de CrS previas, de los últimos 6 meses para contar con CrS basal, de no contar con dicho valor, se consideraba una TFGe de 75ml/min/1.73m² por la fórmula MDRD, a menos que hubiera una historia definitiva de ERC. Se identificaron los pacientes referidos a nefrología. Posteriormente en la base de datos del hospital (ISOF) se buscó el registro de defunciones de pacientes hospitalizados durante los 3 meses posteriores al inicio del estudio. Se utilizó una hoja de cálculo de Excel® para la captura y el análisis de datos se realizó por SPSS versión 17® para el sistema operativo Windows®. La siguiente información se obtuvo para cada admisión: demografía básica, servicio médico al ingreso, día de ingreso hospitalario, el nivel de creatinina sérica en la admisión, seguimiento de CrS desde su ingreso hasta egreso o defunción, presencia o ausencia de DRA según criterio KDIGO, tiempo de desarrollo de DRA - ya sea al ingreso (adquirido en la comunidad), o el desarrollo durante la estancia en el hospital, presencia o ausencia de diabetes mellitus, la hipertensión, sepsis, uso de nefrotóxicos, o hipovolemia. Las variable que determinó el riesgo fue el seguimiento de CrS y con esto se descartó o confirmó la presencia de DRA. Los pacientes estaban divididos por especialidades y con esto se obtuvo también el porcentaje de DRA por cada servicio. Los grupos se dividieron en pacientes referidos y no referidos a nefrología y en base a esto se les dio seguimiento buscando como desenlace: mortalidad, requerimiento de TSR e ingreso a UCI. Se registró el tiempo de hospitalización, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad hospitalaria. El resultado renal se determinó por el requisito de TRp.

De acuerdo con el dictamen de Comité de Ética: Por ser un estudio observacional con riesgo menor al mínimo de acuerdo a la NOM, no se requirió de consentimiento informado y fue aceptado para su realización por el comité Institucional.

Análisis estadístico

Los datos se presentarán como media \pm DE, mediana (percentiles 25%-75%), o porcentajes, según sea apropiado. Para las comparaciones intergrupales, se utilizó la prueba T-Student y χ^2 para las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Para las comparaciones intra-grupo se utilizará el ANOVA para muestras repetidas en rangos para las variables cuantitativas, para comparar los valores antes vs

Tabla 2. Los resultados de los pacientes con DRA de acuerdo a la consulta de nefrología

	Total	nefrología referencia (%)	No referencia a nefrología (%)	p
DRA	127	14 (11)	113 (89)	
Muertes	25	6 (43)	19 (17)	0.05
Edad, mediana		69 (45.7-94.0)	49 (22.3- 76.3)	0.02
Diabetes	55	9 (64)	44 (39)	0.12
Hipertensión	42	8 (57)	29 (25)	0.03
Muertes acorde a estadio KDIGO				
DRA KDIGO 1	0	0	0	
DRA KDIGO 2	10	10	10 (9)	
DRA KDIGO 3	15	6 (43)	9 (8)	0.000
CrS doble de la basal al egreso	39	5 (36)	34 (30)	0.92
Seguimiento nefrología	9	8(57)	1 (0.88)	0.05

después en el caso de variables ordinales. Todo valor $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo, pero preferentemente se muestra el valor exacto.

Resultados

Del total de pacientes hospitalizados (534), se excluyeron 132 pacientes correspondientes a los servicios de nefrología, pediatría y obstetricia. De los 402 pacientes restantes, 127 (32%) cumplieron el criterio KDIGO de CrS para DRA en algún momento de su hospitalización, por su severidad, se clasificaron con: estadio 1, 47 pacientes (37%); estadio 2, 42 pacientes (33%) y estadio 3, 38 pacientes (30%). El DRA adquirido en la comunidad se observó en 103 (81.1 %) pacientes (definido como presente al ingreso hospitalario) y en 24 (18.89%) pacientes el DRA progresó durante su estancia en el hospital. La distribución de los casos de acuerdo al área fue: quirúrgicos 44% (medicina legal, cirugía general, otorrinolaringología, neurocirugía, trauma y ortopedia, cirugía de tórax, urología y proctología) y médicos 56% (endocrinología, oncología, reumatología, hematología, medicina interna, gastroenterología, geriatría, infectología y psiquiatría). Las etiologías asociadas a DRA más prevalentes fueron hipovolémia y sepsis, 38 (29.9%) y 46 (32.6%) respectivamente.

Se encontró mayor prevalencia en el grupo etario de 60-80 años con 67 (53%) pacientes, seguida por mayores de 80 años 34 (25%) y el género masculino fue el más prevalente con 55.9%.

Once pacientes (2.7% de la población total) requirieron terapia de sustitución renal (TSR); todos ellos fueron estadio 3. Hubo más casos de DM ($n=55,64\%$) e HAS ($n=42,57\%$) en los pacientes con DRA.

Los pacientes que fueron referidos a nefrología tuvieron mayor mortalidad (43%), tenían mayor edad, 60-80 años (mediana de 69 años) y eran los casos más severos (KDIGO 3); a pesar de esto, la CrS a la defunción no fue significativamente ($P=0.92$) diferente cuando se comparó con aquellos pacientes que no fueron consultados.

Discusión

EL DRA se estima que ocurre en 15% de los pacientes hospitalizados y hasta en el 60% de aquellos que sufren de enfermedades críticas.^{18,19} A pesar de los avances en medicina, la incidencia esta en incremento y se relaciona a los abordajes médicos y quirúrgicos más agresivos, además de la inclusión de pacientes más comorbidos y de mayor edad en tratamientos que antes se hubieran excluido.²⁰ Esta complicación se asocia de manera significativa a mayor mortalidad, morbilidad e incremento en los días de estancia hospitalaria. Además obtienen más riesgo de ser ingresados a UCI y posteriormente padecer de ERC.²¹⁻²⁵ En el año 2009 un reporte británico demostró la ineficiencia en el manejo de esta patología, donde en menos del 50% de los casos estudiados se consideró haber tenido un adecuado manejo y que había retardo en la detección del DRA posterior al ingreso hospitalario hasta en el 43% de los casos, ellos recomiendan la revisión de CrS acorde a su riesgo de desarrollar la enfermedad.²⁶

En este estudio de cohorte prospectivo encontramos que el DRA se encuentra en el 32% de nuestros ingresos hospitalarios no seleccionados, prevalencia acorde a los reportes mundiales de DRA.^{2,14} Se observó una mayor prevalencia de DRA adquirido en la comunidad (presente al ingreso hospitalario) 103 casos (81.1%) en comparación con

24 casos (18.89%) de DRA hospitalario. Prevalencia similar a la reportada por otros investigadores, los cuales reportan una prevalencia de DRA hospitalario de 15%.¹⁸

Se encontró una mayor prevalencia en hombres (55,9%). La distribución del DRA acorde a la especialidad responsable del ingreso hospitalario fue similar cuando se analizaron las especialidades médicas y quirúrgicas encontrando mayor prevalencia en los casos médicos 56%. Del total de hospitalizados, el 24% desarrollaron DRA en algún momento de su hospitalización usando criterios KDIGO. Por su severidad todos los DRA analizados en el estudio se clasificaron en: estadio 1, 47 pacientes (37%); estadio 2, 42 pacientes (33%) y estadio 3, 38 pacientes (30%). La mayor prevalencia en poblaciones mayores >60 años se correlaciona con las comorbilidades de estas población y la susceptibilidad a desarrollar DRA.

Los pacientes valorados por nefrología fueron los pacientes más graves, con mayor edad, más severidad del daño renal y con peor pronóstico encontrando desenlace fatal en el 43% de los casos. Resultado similares a los de Porter *et al*, el cual demostró que cuando el diagnóstico de DRA se hace en base a una alerta electrónica, los pacientes que fueron atendidos por el servicio de nefrología eran aquellos con estadios de DRA más severo (estadios 2 y 3 KDIGO) en comparación con otras especialidades.²⁷ En aquellos sobrevivientes que requirieron TRR a su egreso hospitalario (11) 78.5%, egresaron con una CrS al doble de su basal, 36% (5 pacientes) posterior a la hospitalización.

De acuerdo a la información obtenida de los expedientes electrónicos, los pacientes pertenecientes a servicios quirúrgicos contaron con una menor prevalencia de reporte de CrS al ingreso y durante su estancia hospitalaria, por lo que nuestros resultados subestiman la verdadera incidencia de DRA en este grupo de población.

La CrS es un marcador de DRA tardío; ha sido subvalorada por los servicios de diferentes especialidades contribuyendo a la falta de reconocimiento de la patología; se sugiere que la detección temprana de DRA y la intervención oportuna del nefrólogo tiene impacto positivo al disminuir los días de estancia hospitalaria,² favorecer la recuperación de función renal,⁸⁻¹⁰ menor tiempo de requerimiento de TRR,¹⁴ y menor mortalidad.²

Cuando un paciente se presenta con DRA sin una CrS basal, la utilización de una CrS estimada o calculada para imputar una TFG de 75ml/min acorde a una ecuación MDRD reversa es controversial, siendo relevante únicamente con los casos de DRA adquirido en la comunidad, ya que la

ERC es común en la población en general.²⁸ Asumir que una TFG de 75 ml/min podría dar casos falsos positivos, debido a una imputación de CrS falsamente baja ha sido estudiado en un estudio británico en el que se demostró que este problema es particularmente importante en los casos de DRA severo (2 y 3) en donde se subestimaba hasta en un 50% la incidencia de DRA asumiendo que el paciente tiene ERC, se presume que esta limitación es debido a la actual definición de DRA.²⁷

Se deben aumentar los esfuerzos en capacitación del personal de salud para la detección temprana de DRA, sensibilizar a las especialidades para la consulta temprana al nefrólogo y seguimiento oportuno posterior al evento.

Lamentablemente la falta de datos administrativos limitan el seguimiento de los pacientes. Se encontró en el seguimiento a 6 meses posterior al egreso hospitalario 8 defunciones, más asociado a pacientes que presentaron DRA durante la hospitalización y no tuvieron seguimiento en la consulta externa de nefrología.

Conclusiones

El DRA ocurre frecuentemente en hospitalizados, lo que afecta el 32% de las admisiones no seleccionados; en muchos casos carecen de atención por nefrología y el DRA pueden resolverse de forma espontánea, pero se asocia con mayor riesgo de muerte. Un gran porcentaje de estos pacientes tienen un CrS alta al momento del alta y carecen de seguimiento ambulatorio. La referencia a nefrología puede dar lugar a mejores resultados clínicos.

Las limitaciones asociadas con la información contenida en los datos administrativos limitan nuestra capacidad para explicar con todo detalle los mecanismos que pueden ser la base de los beneficios de la valoración temprana de nefrología. En segundo lugar, el uso de los datos administrativos puede haber dado lugar a la inexactitud en la identificación de nuestra exposición, los resultados y covariables, no somos capaces con la información de obtener diagnóstico del daño renal (necrosis tubular, etc). Las directrices que han sido publicado por KDIGO, recomiendan que los sobrevivientes de AKI deben ser seguidos por un nefrólogo dentro de los 90 días de su egreso para dar seguimiento al daño renal y sus complicaciones de la hospitalización, lo cual fue nula por la falta de envío de los pacientes a la consulta y por deficiencia en los datos administrativos para un correcto seguimiento.

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

- Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 2008; 36 (suppl 4): S146-S151.
- Challiner R, Ritchie JP, Fullwood C, Loughnan P, Hutchison AJ. Incidence and consequence of acute kidney injury in unselected emergency admissions to a large acute UK hospital trust. *BMC Nephrol*. 2014 May 29;15:84.
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL; Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Sep;8(9):1482-93.
- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: From subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013; 382: 158-169.
- Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal Changes in Incidence of Dialysis-Requiring AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Jan;24(1):37-42.
- Cerdá J, Ronco C. Modalities of continuous renal replacement therapy: technical and clinical considerations. *Semin Dial*. 2009 Mar-Apr;22(2):114-22.
- Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM* 2002;95:579-83
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*; 2005;294:813-8.
- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units — causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1996;24:192-8.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S. Spectrum of acute

- renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66:1613-21.
11. Morgan E, Grams, Hamid Rabb. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney International* 2012; 81, 942–948.
 12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter.*, Suppl. 2012; 2: 1–138.
 13. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. et al. Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Critical Care Research and Practice* ,ID 691013, 15 pages.2012
 14. Zoltán H. Endre and John W. Pickering ACUTE KIDNEY INJURY Late-onset acute kidney injury - subacute or more of the same? *Rev. Nephrol.* 2014; 10, 133–134.
 15. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 209–217.
 16. Harel Z, Wald R, Bargman JM, Mamdani M, Etchells E, Garg AX, Ray JG, Luo J, Li P, Quinn RR, Forster A, Perl J, Bell CM. Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. *Kidney Int.* 2013 May;83(5):901-8.
 17. Liu KD, Matthay MA. Advances in critical care for the nephrologist: acute lung injury/ARDS. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Mar;3(2):578-86.
 18. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, Godinez-Luna T, Svenson LW, Rosenthal T. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care.* 2005;9(6):R700-9.
 19. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Hsu CY. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009 Oct;76(8):893-9.
 20. Coca SG. Acute kidney injury in elderly persons. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jul;56(1):122-31.
 21. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 961–973
 22. Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 345–352
 23. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, Ray JG; University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA.* 2009 Sep 16;302(11):1179-85.
 24. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, Collins AJ. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;20(1):223-8.
 25. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE 2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(5):477-85.
 26. Acute Kidney Injury. Health Service Journal (in association with NHS Kidney Care). 2001; 23(Suppl 6): S1–S9.
 27. Porter CJ, Juurlink I, Bisset LH, Bavakunji R, Mehta RL, Devonald MA. A real-time electronic alert to improve detection of acute kidney injury in a large teaching hospital. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Oct;29(10):1888-93.
 28. Kearns B, Gallagher H, de Lusignan S. Predicting the prevalence of chronic kidney disease in the English population: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2013; 14: 49.

TGF- β y otras moléculas profibróticas en enfermedad renal crónica

Jorge Fernando Topete-Reyes.

Autor para correspondencia

Jorge Fernando Topete Reyes, Servicio de Nefrología del Hospital General de Zona 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.

Contacto al correo electrónico: fernando.topete@live.com.mx

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, fibrosis, miofibroblastos, nefropatía, TGF-B.

Keywords: Chronic renal disease, fibrosis, mio-fibroblasts, nephropathy, TGF-B.



TGF- β y otras moléculas profibróticas en enfermedad renal crónica

Topete-Reyes JF

Resumen

La fibrosis renal se caracteriza por la sustitución del tejido intersticial por colágeno, que se produce a partir de diferentes células, principalmente miofibroblastos cuyo origen no se ha logrado determinar con absoluta certeza, pero los candidatos más probables son pericitos y fibroblastos, que cambian su fenotipo por la participación de moléculas como factor de crecimiento transformante β , factor de crecimiento de tejido conectivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico y angiotensina II. Estas moléculas comparten vías de señalización intracelular y pueden amplificar mutuamente sus efectos. Se ha mostrado su participación en entidades como nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía membranosa, nefropatía por IgA, enfermedades glomerulares con formación de medias lunas, glomerulonefritis membranoproliferativa e incluso en la nefroangioesclerosis hipertensiva. Se pretende el diseño de nuevos fármacos capaces de bloquearlas y retardar así la progresión del daño renal.

Palabras clave: *Enfermedad renal crónica, fibrosis, miofibroblastos, nefropatía, TGF- β .*

TGF- β and other profibrotic molecules in Chronic Kidney Disease

Abstract

Renal fibrosis is characterized by the substitution of the interstitial tissue for collagen produced from a variety of cells, mainly mio-fibroblasts from an undetermined origin. The most probable candidates are the pericytes and fibroblasts which change their phenotype on the participation of molecules as a transforming growth factor β , connective tissue growth factor, platelet-derived growth factor, epidermal growth factor and angiotensin II. These molecules share intracellular signaling pathways and are able to amplify their effects mutually. Their participation has been proven in entities as diabetic nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, membranous nephropathy, IgA nephropathy, crescent glomerular diseases, membranoproliferative glomerulonephritis or even the hypertensive nephroangiosclerosis. It is pretended to design new medications capable of blocking and delaying the progression of renal damage.

Key words: *Chronic renal disease, fibrosis, mio-fibroblasts, nephropathy, TGF- β .*

Servicio de Nefrología del Hospital General de Zona 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia:

Jorge Fernando Topete Reyes, Servicio de Nefrología del Hospital General de Zona 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.
Contacto al correo electrónico: fernando.topete@live.com.mx

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por una tasa de filtración glomerular menor de 60 ml/min/1.73 m² durante más de tres meses. Es una condición con elevada prevalencia a nivel mundial; se estima en 10 a 14% de la población general.¹ Las causas que llevan a este padecimiento son diversas, sin embargo los mecanismos patogénicos, en muchos casos son compartidos, de forma inicial provocan inflamación posteriormente favorecen fibrosis, en consecuencia deterioro de la función renal.

Fibrosis, implica la expansión del tejido conectivo intersticial normal por incremento en los depósitos de colágeno, generalmente de tipo I y III, se hace evidente en las biopsias mediante la tinción tricrómica, se suele acompañar de atrofia tubular y esclerosis glomerular.² La magnitud de fibrosis guarda relación directa con la severidad de la enfermedad y con el pronóstico, inclusive los esfuerzos terapéuticos están dirigidos a limitarla y en la medida de lo posible revertirla. Hay varias citocinas con un papel importantes en el establecimiento y progresión de la fibrosis en especial: a) factor de crecimiento transformante β (TGF- β), b) factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), c) factor de crecimiento epidérmico (EGF) d) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), e) componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona.^{3,4}

Factor de crecimiento transformante β

El TGF- β es una familia con tres miembros: 1, 2 y 3 que se sintetizan como precursores con un péptido señal y un péptido asociado a latencia (LAP), el desplazamiento del péptido señal permite el paso de la molécula al retículo endoplásmico donde forma homodímeros. El LAP puede constituir complejos con una familia de proteínas llamadas proteínas de unión a TGF- β latente (LTBPs), cuando la molécula es secretada interacciona con matriz extracelular principalmente con fibrilina.⁵

Las tres isoformas son altamente homólogas, la que más se expresa en el sistema inmune es TGF- β 1. Tienen participación en la respuesta inflamatoria para lo cual se requiere de activar la señalización que implica la participación de dos receptores tipo I (TGF- β RI) y dos tipo II (TGF- β RII) constituyen una estructura tetramérica. Al unirse molécula y receptores se fosforilan Smad 2 y 3 que después forman un trímero con Smad 4, se translocan a núcleo para activar o bloquear la expresión de genes por la unión a regiones regulatorias, este complejo puede incrementar la transcripción de p15 y p21. Varios mecanismos modulan la intensidad y duración de las señales intracelulares, Smad 7 es la más importante e impide la unión de Smad 2/3 para prevenir el establecimiento de un asa de retroalimentación positiva. Existe señalización de TGF- β independientemente de Smad y por medio de MAP cinasas, PI3 cinasa y Rho GTPasas.⁵

La activación de TGF- β latente puede ocurrir en respuesta a una amplia variedad estímulos como calentamiento, estados ácidos o alcalinos, radiación, especies reactivas de oxígeno (ROS), proteasas, catepsinas, calpaína, metaloproteinasas de matriz 2 y 9, proteólisis.⁶

Los niveles fisiológicos de TGF- β son necesarios para la reparación tisular, en riñones se ha documentado que impiden la mitogénesis, respuesta a citocinas en células glomerulares y limita la infiltración de células inflamatorias,⁷ sin embargo en estados patológicos, cuando existe afectación de podocitos la señalización de TGF- β /Smad está acentuada, incrementa la expresión de p15 y p21; por otro lado bloquea a Smad 7, se limita así la apoptosis, se favorece la sobrevida celular y mayor producción de matriz extracelular, de forma que desempeña un papel relevante en entidades caracterizadas por proliferación.⁸

Algunas enfermedades en que participa esta citocina son: a) nefropatía diabética, b) glomeruloesclerosis focal y segmentaria, c) glomerulonefritis con medias lunas d) nefropatía membranosa y e) nefropatía por IgA. Existe evidencia de sobreexpresión de los receptores y de las tres isoformas tanto en glomérulos como en túbulos e intersticio. Algunos de los efectos descritos son:

Acumulación de matriz extracelular, debido a mayor producción a partir de células mesangiales y menor degradación de la misma por bloqueo enzimático.⁹

Transición epitelial-mesenquimatosa (EMT), que consiste en que las células epiteliales que se caracterizan por fuertes uniones célula-célula y por polaridad, pierden estas propiedades adquieren morfología fibroblástica y movilidad. Proliferación de células de origen mesenquimal e inhibición de las epiteliales.¹⁰

La fuente de producción y los efectos de TGF- β no se limitan únicamente a los podocitos, también ocurre en células mesangiales, epitelio tubular y capilares del intersticio,³ (Figura 1). En seguida se describe el papel que desempeña en las enfermedades renales, posteriormente la participación de las diferentes estructuras en el establecimiento de la fibrosis y finalmente los mecanismos que involucran otras moléculas profibróticas trascendentes en la patología renal.

Nefropatía diabética

La participación de factores como hiperglucemia, glucosilación no enzimática de proteínas, síntesis de diacilglicerol, producción de proteína cinasa C y agentes vasoactivos entre los cuales están: angiotensina II (Ang II), endotelinas y tromboxano incrementan la producción de TGF- β , importante para la síntesis de colágeno IV, laminina y fibronectina. En podocitos la isoforma TGF- β 1 actúa mediante el bloqueo de NF- κ B de manera que se impide su translocación a núcleo y se limita la sobrevida celular así que los lleva a apoptosis y debido a la imposibilidad para producir nuevas células se disminuye el número total de podocitos.¹¹

Las concentraciones elevadas de glucosa intracelular son el estímulo inicial para el incremento de TGF- β a nivel renal, en las células epiteliales tubulares, el manejo de glucosa se lleva a cabo mediante sus transportadores (GLUTs) en las membranas basolaterales y por el cotransportador sodio/glucosa (SGLT) en el lado apical. Experimentos han mostrado que la aplicación de glucosa en el lado basolateral estimula la síntesis de TGF- β por medio de PDGF, pero no hay respuesta cuando es en el lado apical. Así que disminuir la disposición de glucosa en la polaridad luminal del epitelio tubular no afecta los niveles de TGF- β , por otra parte el

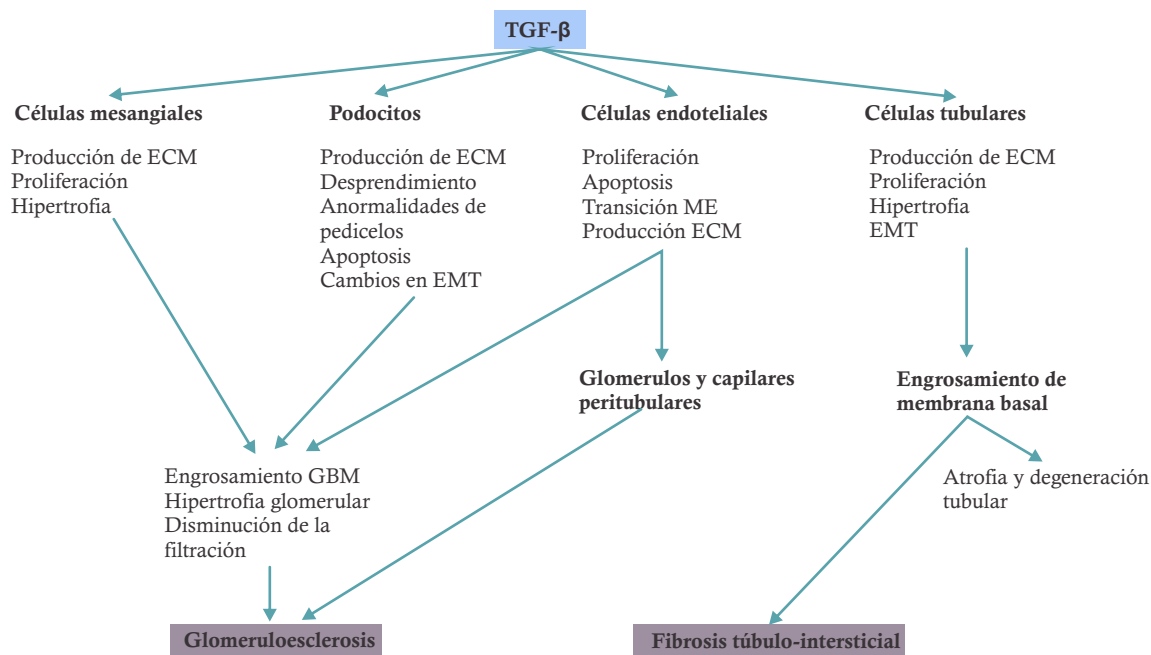


Figura 1. Mecanismos por los que TGF-β lleva a glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo-intersticial. El engrosamiento de la membrana basal se presenta por la estimulación de células productoras de ECM. Los cambios en las células renales como hipertrofia apoptosis y anomalías de podocitos conducen a disminución de la tasa de filtración glomerular y pérdida de capilares glomerulares e intersticiales, atrofia tubular y fibrosis intersticial, por ello la disfunción es permanente. ECM, matriz extracelular; EMT, transición epitelial a mesenquimal; ME, endotelial a mesenquimal. Modificado de Loeffler, I. et al. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. 29 Suppl 1: p. i37-445.

empleo de terapia anti-SGLT puede reducir la expresión de TGF-β de forma indirecta pues la concentración sérica de glucosa es menor.¹²

El tratamiento de pacientes con nefropatía diabética mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como captopril, mostró reducción del 21% en la concentración urinaria de TGF-β1, el seguimiento a dos años puso de manifiesto mejor preservación de la tasa de filtración glomerular en comparación con el grupo que recibió placebo.¹³

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS) es una enfermedad que afecta principalmente a los podocitos, que son las células epiteliales viserales de los glomélulos, están altamente diferenciados y no suelen proliferar debido a la intensa expresión de inhibidores cinasas dependientes de ciclinas, pero ante la lesión pueden multiplicarse por bloquear a p27 y p57.¹⁴ Esta condición se caracteriza por intensa proteinuria que se debe al pasaje transcápilar de las proteínas, se activa así la señalización en los podocitos afectados, incluso hay hiperplasia de los mismos y constituyen la fuente de producción de TGF-β.

Los podocitos dan el sostén estructural a la membrana basal y sintetizan sus componentes como colágeno IV, heparán sulfato, laminina, fibronectina e incluso metaloproteinasas de matriz (MM9) importantes para su remodelamiento. La esclerosis se presenta por su desprendimiento y caída hacia el espacio urinario. Tal pérdida de adhesión se debe a la menor expresión de la integrina α3β1 causada por TGF-β, ocurre entonces la podocitopenia característica. Otros factores que contribuyen son apoptosis temprana por vía de caspasa 3 y p38, debido a la capacidad limitada para proliferar, la

membrana basal glomerular denudada se puede adherir a la cápsula de Bowman y formar sinequias.¹⁵

TGF-β disminuye la expresión de las proteínas del diafragma de hendidura como P-cadherina, zonula occludens-1 y nefrina, lo que contribuye a la desdiferenciación y transición epitelial-mesenquimal (EMT), también induce a la cinasa vinculada a integrina (ILK) que es importante en la EMT e incluso en la formación de medias lunas celulares.¹⁶ Dichos mecanismos son importantes en otras glomerulopatías con esta expresión histológica que se define como proliferación extracápilar de más de dos capas de células que ocupan el 25% o más de la circunferencia de la cápsula glomerular.¹⁷

Nefropatía membranosa

La expresión clínica más frecuente es proteinuria nefrótica. Se caracteriza por el engrosamiento de la membrana basal debido a la presencia de depósitos subepiteliales que llegan a constituir espículas. La evidencia muestra mayor producción de TGF-β1, colágeno IV (cadena α4), laminina y fibronectina. En el 43 % de los casos se identifican lesiones de esclerosis focal y segmentaria, en ellos la expansión mesangial y el engrosamiento de la membrana basal es significativamente mayor.⁸

Nefropatía por IgA

Es la glomerulopatía primaria mas frecuente en todo el mundo, que se caracteriza por los depósitos de inmunoglobulina A en el mesangio y desde el punto de vista clínico se suele observar hematuria. Las células mesangiales activadas por la presencia de complejos inmunes son fuente importante de Ang II y TGF-β que participan en incrementar la permeabilidad glomerular y la lesión túbulo-intersticial.

Otro efecto importante de estas moléculas es inducir menor expresión de proteínas de los podocitos como podocina y nefrina. También se genera TGF- β a partir de células tubulares que favorece sobreproducción de matriz extracelular con la consecuente fibrosis.¹⁸

Células inflamatorias en fibrosis

Los macrófagos son células derivadas de serie mielocítica desde médula ósea, independientemente de la etiología, en todos los casos de enfermedad renal crónica infiltran el intersticio, producen factores de crecimiento y citocinas: TGF- β , PDGF, factor de crecimiento fibroblástico, factor de necrosis tumoral α , factor de crecimiento de hepatocitos; enzimas e inhibidores: ECA, activadores de plasminógeno, inhibidor de activación de plasminógeno-1, inhibidor de metaloproteinasas; otras moléculas: factores del complemento, factores de coagulación, especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico. Todas en conjunto participan en la progresión del daño renal, su papel es tan significativo que su número se correlaciona con la magnitud de fibrosis.¹⁹

Pueden tener al menos dos fenotipos diferentes que dependen de los estímulos en el microambiente al que son sometidos de manera que en presencia de: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, interferón γ , lipopolisacáridos y factor de necrosis tumoral se produce el perfil M1 que se asocia con la lesión tisular; Interleucinas 4, 10 y 13, corticoesteroides, factor estimulante de colonias de macrófagos, vitamina D y TGF- β inducen M2 que de forma contraria promueven la reparación tisular y resolución del daño .

Miofibroblastos

Son las únicas células que aparecen *de novo* en los casos de fibrosis, la característica más significativa es la expresión de α -actinina de músculo liso (α SMC), que les confiere movilidad, son también importantes productores de matriz extracelular, sin embargo existe controversia en cuanto a la fuente de esta estirpe, se proponen a pericitos microvasculares y fibroblastos residentes.²⁰

Epitelio tubular

Su participación en la fibrosis radica en producción de quimiocinas y especies reactivas de oxígeno. La activación de estas células se debe a la presencia de factores del complemento en la luz tubular que encuentran a sus receptores en la membrana apical, otro mecanismo propuesto es la albúmina urinaria modificada en su estructura bioquímica que interacciona con megalina para la endocitosis y señalización intracelular que lleva a la producción de moléculas como IL-8, TGF- β y endotelina, se permite así la diferenciación de las células epiteliales a un fenotipo productor de α SMA, que disminuye su capacidad regenerativa. Se han sugerido otras vías de fibrosis como estrés de retículo endoplásmico, falla de autofagia y pérdida de señales de regeneración.²² La disminución de túbulo funcionales es un marcador importante de la severidad del daño renal de forma que el área de células tubulares se correlaciona con la función.²³

Capilares intersticiales

Uno de los eventos más significativos en la enfermedad renal crónica es el incremento de la permeabilidad de la microvasculatura del intersticio de forma que se fugan proteínas como albúmina y fibrinógeno, lo que activa respuestas inflamatorias que generan ROS, aunado a deficiencia de los mecanismos de antioxidación propician su acumulación y así pueden activar cascadas de señalización profibróticas, sin embargo no se ha logrado dilucidar con certeza cuales son los objetivos moleculares involucrados.²⁴ Se presenta además, falla para la reparación vascular y angiogénesis; de manera que es un estado de isquemia persistente,²⁵ lo que activa en células del epitelio tubular a los factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIF), sin embargo incluso en condiciones de normo-oxemia se ha mostrado su participación por vía de TGF- β . El efecto final es la mayor producción de colágeno en células mesangiales, incluso se ha demostrado que la isoforma HIF-2 α es más importante en los casos que se acompañan de esclerosis glomerular.²⁶

Factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF)

Tiene 4 dominios que pueden interactuar con proteínas extracelulares por ejemplo factores de crecimiento, integrinas, proteínas de matriz como fibronectina y proteoglicanos. Participa en apoptosis, angiogénesis, adhesión celular y migración. En los riñones normales se expresa en fibroblastos intersticiales, epitelio glomerular y túbulo proximal. Permite la señalización de NF- κ B y quimiocina CC2 e incrementa la unión de TGF- β al receptor tipo 2, además inhibe a Smad 7. Así amplifica los efectos profibróticos.²⁷ Ang II favorece la sobreexpresión de CTGF que puede ser medida por TGF- β , a través de Smad 2/3 pero también por otras vías como ERK/p38. Se ha logrado su inhibición mediante el empleo de pentoxifilina que lo bloquea por interferir con Smad.²⁸ Puede servir como biomarcador de enfermedad renal crónica dado que la elevación de los niveles urinarios indican disfunción e incremento en la producción tubular en el contexto de fibrosis renal, además tiene efectos tóxicos para el epitelio lo que limita su capacidad de regeneración.²⁹

Receptor factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y factor de crecimiento epidérmico (EGF)

EGFR es miembro de familia de receptores tirosina cinasa transmembranales. La unión al ligando permite la autofosforilación y según la combinación ligando-receptor pueden activarse diferentes cascadas de señalización: MAPK/ERK, PI3K/Akt y JAK/STAT. Desempeña un papel importante en la regeneración tubular durante los episodios de falla renal aguda. Los principales ligandos son el factor de crecimiento semejante a EGF unido a heparina (HB-EGF) y TGF- β . Ambos son activados por Ang II.³⁰ La excreción urinaria de EGF podría ser un marcador pronóstico, de hecho, se ha mostrado reducción en sus niveles

urinarios en los casos de falla renal aguda y en nefropatía por IgA, además se ha indetificado una correlación inversa entre su expresión y excreción urinaria con la progresión de la enfermedad renal.³¹ Por otro lado la expresión de EGFR es mayor en condiciones como nefropatía crónica de injerto y glomerulonefritis con medias lunas, lo que sugiere que ligandos distintos a EGF como CTGF pueden activar la señalización por este receptor,²⁷ constituye por lo tanto un objetivo terapéutico en los casos de enfermedad renal crónica pero no en los de fracaso agudo donde el bloqueo de este eje tendría efectos deletéreos.²⁷

Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)

Inicialmente se identificó por su liberación a partir de plaquetas, esta compuesto por 5 dímeros (PDGF-AA, AB, BB, CC y DD) con diferente afinidad por los receptores, a nivel renal participa en el reclutamiento y proliferación de células mesenquimales como fibroblastos, mesangiales, pericitos y las de músculo liso, su receptor es PDGFR el cual tiene dos cadenas: α y β que se pueden dimerizar y constituir tres tipos de receptores PDGFR $\alpha\alpha$, PDGFR $\beta\beta$, y PDGFR $\alpha\beta$.³²

La señalización aberrante de PDGFR induce la transformación de pericitos a miofibroblastos, se puede presentar en consecuencia a los efectos del factor de crecimiento de hepatocitos y de TGF- β ya que favorecen la sobreproducción de PDGF en las células del epitelio tubular.³³

En glomerulonefritis membrano-proliferativa se ha señalado una participación importante: a) sobreexpresión del receptor y sus ligandos, b) proliferación de células mesangiales c) modelos experimentales en ratones muestran que la sobreexpresión en podocitos lleva a la enfermedad, d) el bloqueo de los ligandos impide el establecimiento y desarrollo de esta entidad.³⁴ Incluso los niveles séricos de PDGF-DD llegan a ser 1000 veces mayores que en personas sanas por lo que puede constituir un biomarcador.³⁵

En otros procesos patológicos también tiene un papel importante:

En nefropatía por IgA la expresión de PDGF-BB guarda relación con la severidad

En nefropatía hipertensiva son factores esenciales en arterioesclerosis, remodelamiento vascular y daño renal pero los efectos en la presión sistólica sistémica son poco significativos.

En glomerulopatías con presencia de medias lunas regula el flujo de macrófagos al interior de los glomérulos lo que acentúa la extensión de la lesión.³⁴

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Su participación es más significativa cuando se han iniciado los mecanismos de adaptación ante la enfermedad renal crónica. En los casos de pérdida de masa nefronal se presenta hipertensión glomerular que causa deterioro de las nefronas restantes, el incremento en la presión hidráulica produce un mayor número de los poros no selectivos en la membrana

basal glomerular, este mecanismo es mediado por Ang II. El estrés mecánico resultante incrementa los receptores tipo 1 (AT1R) y aumenta la producción de Ang II en los podocitos. La pérdida del contacto directo entre los podocitos y la mayor permeabilidad a la albúmina (fuga a la luz tubular, albuminuria) participa en la extensión de la enfermedad al compartimento túbulo-intersticial.³⁶

Las proteínas que se filtran de forma anómala tienen efectos tóxicos en los túbulos como la mayor apoptosis del epitelio debido a la limitada capacidad de reabsorción que muestran pues Ang II disminuye la expresión de megalina que participa en tal proceso, por otra parte incrementan la producción de moléculas proinflamatorias como MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5 y fractalina/CX3CL1, con efectos quimioatrayentes para monocitos y linfocitos T que son fuentes de citocinas proinflamatorias inicialmente y después de moléculas profibróticas.³⁶

La albúmina induce la sobreproducción de TGF- β y además sensibiliza a las células tubulares para acentuar sus efectos, esto es potenciado por Ang II que estimula la mayor transcripción de TGF- β cuya señalización puede ser por vía Smad o independiente de Smad, en lo que se involucra la cascada del EGF activada por presencia de especies reactivas de oxígeno y Src. Ambas vías contribuyen a la fibrosis renal.³⁷

Se ha documentado la participación del microRNA miR-324-3p en la fibrosis renal, su objetivo es proil endopeptidasa (Prep) que está involucrada en el metabolismo de AngI/AngII a Ang (1-7) y en la síntesis del péptido antifibrótico Ac-SDKP, lo que confiere un fenotipo más sensible a TGF- β , se puede minimizar esta condición mediante el tratamiento con IECAs, que restablecen el desbalance; de manera que atenúa la fibrosis.³⁸ Smad 3, activado por la señalización de Ang II también se sobreexpresa en respuesta a otro microRNA, miR-21 y promueve de esta manera la producción de proteínas de matriz extracelular, colágeno 1, fibronectina y α SMA, esto es válido en los casos de uropatía obstructiva y nefropatía diabética,³⁹ incluso se ha mostrado asociación de los niveles circulantes de miR-21 con la severidad de la fibrosis y la declinación de la función renal en trasplantados.⁴⁰

TGF- β disminuye la expresión de la familia miR29 que incluye miR-29 a, miR-29 b y miR29 c en podocitos, células mesangiales y las epiteliales tubulares lo que conduce a mayor producción de colágeno I, III y IV, pero el tratamiento con bloqueadores AT2 es capaz de restablecer los niveles y aminorar los efectos profibróticos.⁴¹

La producción de ROS es una vía importante por la cual Ang II induce EMT y apoptosis que finalmente llevan a la fibrosis. En las células tubulares promueve la activación de la cinasa Src que fosforila al receptor EGF permitiendo así la EMT, esta vía es inhibida por Nox4 que se produce en mitocondria. La presencia de ROS también esta implicada en la activación de HIF-1 un factor de transcripción heterodimérico que responde a diferentes concentraciones celulares de oxígeno, en condiciones de oxemia normal la subunidad HIF-1 α es hidroxilada y sometida a degradación en proteasoma, pero en presencia de Ang II hay mayor traducción de HIF-1 α que permite expresión de α SMA en células del intersticio medular renal.⁴²

La pérdida de los capilares peritubulares por Ang II se asocia a fibrosis túbulo-intersticial que guarda relación directa con la función residual en pacientes con ERC, de modo que el bloqueo de Ang II disminuye la hipoxia e inflamación tubular, el incremento de la pO₂ y el menor consumo de oxígeno limitan la producción de ROS así que son mecanismos adicionales de renoprotección.³⁶

En la etapa de fibrogénesis las fuentes principales de matriz extracelular son fibroblastos proliferantes y miofibroblastos, los primeros provienen de médula ósea y migran a riñones por efecto de quimiocinas,⁴³ los segundos se generan a partir de pericitos microvasculares en este efecto participa Ang II por medio de AT1R y son mediadores importantes PDGF-BB y TGF- β 1, mecanismo que también se logra bloquear con IECAs.⁴⁴

Conclusión

La fibrosis es la expresión fenotípica común de diferentes enfermedades en las que subyacen mecanismos patogénicos compartidos. TGF- β es la molécula más relevante, capaz de iniciar y perpetuar el proceso a través de efectos como incremento en síntesis de colágeno y el cambio de fenotipo que lleva a la mayor expresión de α SMA y menor de cadherinas, que es característico de la EMT. Establece mecanismos de retroalimentación con las vías de otros factores de crecimiento con PDGF, EGF y CTGF, lo que maximiza sus efectos. Es cardinal la participación de Ang II en incrementar la transcripción de TGF- β , así que el bloqueo del SRAA brinda efectos renoprotectores al limitar en varios niveles las citocinas profibróticas.

Referencias bibliográficas

- Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult U.S. population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1-12.
- Tampe D, Zeisberg M. Potential approaches to reverse or repair renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Apr;10(4):226-37.
- Loeffler I, Wolf G. Transforming growth factor-beta and the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. 29 Suppl 1:i37-i45.
- Kok HM, Falke LL, Goldschmeding R, Nguyen TQ. Targeting CTGF, EGF and PDGF pathways to prevent progression of kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Dec;10(12):700-11.
- Travis, MA. and Sheppard D. TGF-beta activation and function in immunity. *Annu Rev Immunol*, 2014. 32:51-82.
- Schiffer M, et al. Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7. *J Clin Invest*, 2001. 108(6):807-16.
- Kitamura M. and Suto TS. TGF-beta and glomerulonephritis: anti-inflammatory versus prosclerotic actions. *Nephrol Dial Transplant*, 1997. 12(4):669-79.
- Lee, HS. Mechanisms and consequences of TGF-ss overexpression by podocytes in progressive podocyte disease. *Cell Tissue Res*, 2012. 347(1):129-40.
- Yamamoto T, et al., Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993. 90(5):1814-8.
- Pohlner D, et al. TGF-beta and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints. *Biochim Biophys Acta*, 2009. 1792(8):746-56.
- Schiffer M, Mundel P, Shaw AS, Böttinger EP. A novel role for the adaptor molecule CD2-associated protein in transforming growth factor-beta-induced apoptosis. *J Biol Chem*. 2004 Aug 27;279(35):37004-12.
- Diamond-Stanic MK, You YH, Sharma K. Sugar, sex, and TGF-beta in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 2012 May;32(3):261-8.
- Townsend RR, Weir MR. Angiotensin II blockade after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(2):167-8.
- Wang S, et al. Cell-cycle mechanisms involved in podocyte proliferation in cellular lesion of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*, 2004. 43(1): p. 19-27.
- Kriz W, and LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int*, 2005. 67(2):404-19.
- Kang YS, Li Y, Dai C, Kiss LP, Wu C, Liu Y. Inhibition of integrin-linked kinase blocks podocyte epithelial-mesenchymal transition and ameliorates proteinuria. *Kidney Int*. 2010 Aug;78(4):363-73.
- Kambham N. Crescentic Glomerulonephritis: an update on Pauci-immune and Anti-GBM diseases. *Adv Anat Pathol*. 2012 Mar;19(2):111-24.
- Lai, K.N., Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*, 2012. 8(5):275-83.
- Eddy AA, Neilson EG. Chronic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2964-66.
- Wang, Y. and D.C. Harris. Macrophages in renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2011. 22(1):21-7.
- Eddy AA. The origin of scar-forming kidney myofibroblasts. *Nat Med*, 2013. 19(8): p. 964-6.
- Yang L, et al. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med*, 2010. 16(5):535-43, 1p following 143.
- Mackensen-Haen S, et al. The consequences for renal function of widening of the interstitium and changes in the tubular epithelium of the renal cortex and outer medulla in various renal diseases. *Clin Nephrol*, 1992. 37(2):70-7.
- Yamaguchi I, et al. Vascular endothelial cadherin modulates renal interstitial fibrosis. *Nephron Exp Nephrol*, 2012. 120(1):e20-31.
- Long DA, Norman JT, Fine LG. Restoring the renal microvasculature to treat chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2012. 8(4):244-50.
- Hanna C, et al. Hypoxia-inducible factor-2alpha and TGF-beta signaling interact to promote normoxic glomerular fibrogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013. 305(9):F1323-31.
- Kok HM, et al. Targeting CTGF, EGF and PDGF pathways to prevent progression of kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2014. 10(12): 700-711.
- Ruster C. and Wolf G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol*, 2011. 22(7): 1189-99.
- Gerritsen KG, et al. Renal proximal tubular dysfunction is a major determinant of urinary connective tissue growth factor excretion. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010. 298(6):F1457-64.
- Lautrette A, et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. *Nat Med*, 2005. 11(8):867-74.
- Tsai Y. and Chen C. Urinary epidermal growth factor excretion in children with chronic renal failure. *Am J Nephrol*, 1999. 19(3):400-4.
- Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004. 15(4):197-204.
- Chen YT, et al. Platelet-derived growth factor receptor signaling activates pericyte-myofibroblast transition in obstructive and post-ischemic kidney fibrosis. *Kidney Int*, 2011. 80(11):1170-81.
- Boor P, Ostendorf T, Floege J. PDGF and the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. 29 Suppl 1:i45-i54.
- Ostendorf T, et al. A fully human monoclonal antibody (CR002) identifies PDGF-D as a novel mediator of mesangioproliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2003. 14(9):2237-47.
- Daniela M, Iuseppa R, Ariela B. Key fibrogenic mediators: old players. Renin-angiotensin system, *Kidney International Supplements* (2014) 4:58-64.
- Samarakoon R, Overstreet JM, Higgins PJ. TGF-beta signaling in tissue fibrosis: redox controls, target genes and therapeutic opportunities. *Cell Signal*, 2013. 25(1):264-8.
- Macconi D, et al. MicroRNA-324-3p promotes renal fibrosis and is a target of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol*, 2012. 23(9): p. 1496-505.
- Zhong X, et al. Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 2011. 22(9):1668-81.
- Glowacki F, et al. Increased circulating miR-21 levels are associated with kidney fibrosis. *PLoS One*, 2013. 8(2):e58014.
- Wang B, Komers R, Carew R, Winbanks CE, Xu B, Herman-Edelstein M, Koh P, Thomas M, Jandeleit-Dahm K, Gregorevic P, Cooper ME, Kantharidis P: Suppression of microRNA-29 expression by TGF- β 1 promotes collagen expression and renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;23(2):252-65.
- Wang Z, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha contributes to the profibrotic action of angiotensin II in renal medullary interstitial cells. *Kidney Int*, 2011. 79(3):300-10.
- Reich B, et al. Fibrocytes develop outside the kidney but contribute to renal fibrosis in a mouse model. *Kidney Int*, 2013. 84(1):78-89.
- Abbate M, et al. Proximal tubular cells promote fibrogenesis by TGF-beta1-mediated induction of peritubular myofibroblasts. *Kidney Int*, 2002. 61(6):2066-77.

Daño renal agudo y manejo de la sobrecarga de volumen

Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez

Autor para correspondencia

Chávez Iñiguez Jonathan Samuel. Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” Profesor adjunto al servicio de Nefrología. Hospital #278, colonia Centro. Guadalajara, Jalisco, México. Miembro del AKIMEX collaborative group.

Contacto al correo electrónico: jonarchi_10@hotmail.com

Palabras clave: Daño renal agudo, diuréticos, sobrecarga de volumen, terapia de soporte renal.

Keywords: Acute kidney injury, diuretics, renal replacement therapy, volume overload.



Daño renal agudo y manejo de la sobrecarga de volumen

Chávez Iñiguez Jonathan Samuel

Resumen

El daño renal agudo (DRA) es un síndrome complejo, su frecuencia va en aumento y se asocia a una mortalidad de 50%. No existe tratamiento y las maniobras terapéuticas, se limitan a tratar las complicaciones; una de ellas es la sobrecarga de volumen, la cual puede aparecer hasta en el 60% de pacientes de unidad de cuidados intensivos (UCI). Este problema es subsecuente a las maniobras de reanimación, la gran cantidad de líquidos utilizados y a la patología de base; se relaciona directamente a daño multiorgánico y empeora los pronósticos en todas las patologías. La sobrecarga de volumen es, aún más difícil manejarla, cuando concomitantemente existe DRA, donde la elección de los abordajes terapéuticos como los diuréticos, las terapias de soporte renal (TSR) y las medidas conservadoras modificarán el curso de la enfermedad.

Palabras clave: *Daño renal agudo, diuréticos, sobrecarga de volumen, terapia de soporte renal.*

Acute kidney injury and volume overload management

Abstract

Acute kidney Injury (AKI) is a complex syndrome with increasing frequency and a mortality rate of 50%. There is no established treatment and therapy is limited to the management of complications. One of them is volume overload, present in up to 60% of intensive care unit (ICU) patients. This is often the result of fluid replacement, liquid overuse and underlying illness. Volume overload is directly related to organ failure and worsens prognosis. Volume management becomes even more challenging with AKI, where diuretics, renal replacement therapy (RRT) and conservative approach will change the course of the illness.

Key words: *Acute kidney injury, diuretics, renal replacement therapy, volume overload.*

Servicio de Nefrología. Hospital #278, colonia Centro. Guadalajara, Jalisco, México. Miembro del AKIMEX collaborative group.

Autor para correspondencia

Chávez Iñiguez Jonathan Samuel. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" Profesor adjunto al servicio de Nefrología. Hospital #278, colonia Centro. Guadalajara, Jalisco, México. Miembro del AKIMEX collaborative group.

Contacto al correo electrónico: jonarchi_10@hotmail.com

Puntos clave:

En DRA, balances de líquidos positivos se asocian a disfunción orgánica, peor recuperación renal y mortalidad.

Siempre manejar monitorización invasiva.

Después de la resucitación (primeras 6 horas) mantener balances neutros o negativos (después de esto las soluciones IV raramente necesarias)

En el tratamiento del exceso de volumen, es mejor diuréticos (escalonados y programados) hasta que sea posible

Mejor la TRRC comenzarlo "temprano"

incluyen pacientes intubados.¹¹

¿Qué tipo de solución utilizar en el paciente críticamente enfermo o con DRA?

En un paciente con DRA o con riesgo de DRA, se debe tomar dinámicamente la decisión de iniciar, continuar o detener la resucitación con líquidos; si la opción conlleva a

Introducción

El daño renal agudo (DRA) es un incremento abrupto de la creatinina sérica y/o una disminución del gasto urinario. Representa la verdadera epidemia de la nefrología¹ y su incidencia está en aumento.² Se diagnostica en el 5% de los pacientes que ingresan a un hospital y se presenta en el 5%-20% de los hospitalizados,^{3,5} hasta el 25% de los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)⁴ y hasta un 50% de ellos podrían requerir Terapia de Soporte Renal (TSR).⁶ El riesgo de desarrollar DRA durante la hospitalización es de 6.2 (IC 95% 2.6-14.9).⁵ La mortalidad por este padecimiento puede ser entre 50%-70%.^{7,9}

A pesar de la alta frecuencia con las que se utilizan las TSR, no existe consenso sobre su indicación específica ni del tiempo adecuado de inicio. Es razonable, iniciarlas con base al análisis integral de la enfermedad y no únicamente con valores laboratoriales. El exceso de volumen es una consideración preponderante al tomar esta decisión.

¿Qué paciente críticamente enfermo o con DRA necesita volumen?

La decisión de extender la reposición de líquidos en el paciente críticamente enfermo es difícil, ya que corremos el riesgo de exponerlo a un exceso de volumen innecesario y perjudicial, la pregunta lógica sería ¿qué paciente responde a volumen? En el intento de una adecuada respuesta, el clínico debe ser juicioso al utilizar los métodos de monitorización hemodinámica; que se dividen en marcadores:

Estáticos, PVC (Presión Venosa Central); PAoP (Presión a la Oclusión de la Arteria Pulmonar) que tienen mala precisión y asertividad;

Dinámicos: variación de la presión de pulso y del volumen latido son mejores predictores de "respondedores del volumen".¹⁰

Un método sencillo que combina los cambios dinámicos y estáticos es el levantamiento de piernas a 45 grados, éste evalúa cambios en la presión arterial media, incremento en gasto cardíaco y PAoP, por el retorno producido por la fuerza de gravedad del levantamiento de piernas que equivale a un estimado de 500cc de solución salina que se redirige a los vasos centrales, ofrece un valor predictivo de hipovolemia bueno (sensibilidad de 68% y especificidad de 89% con un área debajo de la curva de 0.95) lo anterior lo convierte en un método eficaz y factible en la toma de decisiones al reponer líquidos en un paciente críticamente enfermo,¹⁰ esta medición ha sido avalada recientemente por metaanálisis en el cual se

la continuidad de líquidos, se debe elegir la mejor forma de reponer el volumen. Las guías de reanimación afirman que la mejor evolución es cuando se utilizan cristaloides en lugar de coloides, (ejemplo Hydroxyethyl Starch (HS)) los últimos, ampliamente utilizados en Europa, se han asociado a un riesgo incrementado de DRA con necesidad de TSR y muerte a 90 días en estudios grandes como el CHEST y 6S.¹² Reforzando esta información un metaanálisis reciente, reportó que el uso de HS se asoció significativamente a DRA severo y la necesidad de diálisis con un RR 1.32 (1.15-1.50, p<0.001).¹³ El efecto patológico de HS en el riñón, se ha propuesto, se debe a su alto peso molecular y su depósito en parénquima renal.¹²

Por lo expuesto, tomaremos en cuenta que el mejor grupo de líquidos para la reanimación son los cristaloides, desafortunadamente, no se puede generalizar sobre ellos en sus efectos renales. La administración tradicional de soluciones cristaloides altas en cloro (ej. solución salina) puede precipitar DRA. En un estudio prospectivo, secuencial, en UCI, se analizó la incidencia de DRA cuando se utilizaban soluciones altas en cloro (salina 0.9%, gelatinas 4%, albumina 4% hiperclorémicas) contra soluciones con lactato (Hartmann) o soluciones balanceadas (Plasma-Lyte 148) y albumina al 20% estas son bajas en cloro. La incidencia de DRA por criterios de RIFLE fue significativamente más alta en las soluciones altas en cloro (14% vs 8.4%, p<0.001), incluso después del ajuste por covariables (OR 0.52 [95% CI, 0.37-0.75]; p <.001). La hipótesis, un efecto vasoconstrictor intra renal inducido por las concentraciones supra fisiológicas de cloro (154 mEq/L) en esas soluciones como el posible causante del daño.¹⁴

¿Cuánto volumen es "exceso de volumen"?

Es importante recordar la cantidad de líquido o el exceso de volumen que se ha asociado a peores evoluciones en pacientes críticamente enfermos o con DRA. En la última década se ha publicado que una ganancia de >10% del peso corporal basal en kilogramos,¹⁵ es patológica. Los estudios FACTT, ARDSnet, ARMA, ALVEOLI y PICARD¹⁵ avalan esta información, pero recientemente el estudio FINAKI demostró que el rol patológico de exceso de volumen asociado a mortalidad en DRA comienza desde ganancias de peso inferiores a 10% como: 0-5%, 5-10%, la mortalidad asociada a 90 días fue 32% y 40% respectivamente.¹⁶ Además, estos estudios han evaluado el efecto negativo del exceso de volumen en la recuperación renal a 60 días como el estudio

PICARD¹⁵, a 90 días el estudio FINAKI¹⁶ y hasta 12 meses en el estudio de Heung *et al.*

Llama la atención la influencia del exceso de volumen en el pronóstico, en el estudio FINAKI, realizaron una regresión logística de los factores asociados con la mortalidad a 90 días, y sorprendentemente influyó más el antecedente de exceso de volumen (OR 2.626, 1.30 - 5.299), que puntajes predictores clásicos como SAPSII (1.048, 1.02 - 1.07), SOFA no renal y edad (1.21, 107 - 1.38)¹⁶.

Si ganancias pequeñas de volumen en DRA son asociadas a peor evolución, entonces, ¿obtener balances negativos en DRA tendrá efecto benéfico? Prowle *et al.*¹⁷ analizó las publicaciones en las cuales los autores reportan balances negativos durante la evolución de pacientes con DRA, y observó que la evolución renal no fue diferente o incluso mejoraba con balances negativos (desde -5480ml a -136 ml)¹⁷. Lo cual levanta la sospecha si un balance neutro o negativo es una meta deseable en los pacientes con DRA.

Inicio de TSR en función al exceso de volumen, un “criterio temprano”

Llama la atención el debate suscitado entre el inicio “temprano” contra el “tardío” de la TSR en DRA, hay evidencia que sustenta la efectividad razonable del “inicio temprano” con criterios arbitrarios, no universales; Ostermann *et al.*¹⁸ sugiere un “inicio temprano” en el que incluye un gasto urinario <500-600 ml/24 hrs, acidosis progresiva con pH <7.25, empeoramiento de edema pulmonar, la progresión de una disfunción orgánica no-renal y el acumulo de volumen con una ganancia de >10% del peso corporal en kg.¹⁸ Con características similares pero criterios más extensos Bagshaw *et al.*¹⁹ propone otro algoritmo. Iniciar el tratamiento oportuno y a tiempo en pacientes con DRA tiene un gran impacto sobre la mortalidad; en línea a estas sugerencias un metaanálisis de 15 estudios (2 aleatorizados, 4 cohortes prospectivas y 9 retrospectivos), el inicio temprano se asoció a menos mortalidad a 28 días (OR 0.45; IC 95%, 0.28 a 0.72), mejor recuperación renal, menor duración en la TSR, menor estancia en la UCI, concluyendo un impacto

positivo en el “inicio temprano” de la TSR en el DRA.²⁰ Además, tres metaanálisis han demostrado claramente beneficios en la sobrevida.^{21,22}

Cuando se realizó una encuesta en 2 países diferentes sobre que criterios (laboratoriales y clínicos) utilizan para iniciar TSR en DRA, los resultados fueron similares; el estudio Canadiense CANAKI²³ demostró que la mayoría inician TSR por valores de potasio >6 meq/L y edema,²³ en el Reino Unido 100% de los encuestados iniciarían TSR en base a hiperkalemia y sobrecarga de líquidos.²⁴ Encuestas que reflejan la preocupación por el exceso de volumen en DRA, poniendo esta variable como preponderante para iniciar TSR, esta complicación ha sido uno de los problemas más importantes que enfrenta el médico al manejar un paciente críticamente enfermo.

Contrasta la tendencia de inicio de TSR entre nefrólogos e intensivistas, en el grupo CANAKI, un mayor porcentaje de nefrólogos contestaron iniciar TSR en base a los edemas (pulmonar 66 vs 34% y periférico 35 vs 17%),²³ esta diferencia pudiera explicar la menor mortalidad observada en los pacientes con DRA que son vistos por el nefrólogo en UCI.²⁵

Exceso de volumen y su efecto renal en pacientes críticamente enfermos o con DRA

El exceso de volumen y su relación patológica con el riñón se ha investigado desde 1931, cuando Winton pinzó la vena y arteria renal de perros, con el objetivo de identificar los cambios en urea, flujo sanguíneo y gasto urinario. Sorprendentemente el flujo sanguíneo renal se redujo más con el aumento de la presión venosa (vena pinzada) que con la equivalente disminución de la presión de la arteria renal (arteria pinzada).²⁶ Posteriormente se evidenció que no únicamente la congestión venosa explica los cambios el función renal, también interactúa el estrés bio-mecánico que produce la distensión vascular, el efecto pro-oxidante, pro-inflamatorio, aumento de inhibidores de óxido nítrico, la nitrotyrosina, el factor de necrosis tumoral alfa y la endotelina, entre otros.²⁷ Algunas de las alteraciones renales producidas por el exceso de volumen se ilustran en la Figura 1.

En el paciente crítico con DRA y sepsis es muy frecuente observar exceso de volumen, aún mas cuando existe la necesidad de administrar cantidades grandes de líquidos, como, durante la resucitación. El exceso de volumen en el paciente críticamente enfermo puede resultar en aumento de la presión intra-abdominal, consecuentemente aumento en la presión venosa, bajo flujo sanguíneo renal, incremento en la presión de la capsula de Bowman, lo que se traduce en desarrollo de DRA.¹⁷

Los datos indirectos de exceso de volumen durante la evolución del choque séptico fueron factores significativamente asociados a complicarse con DRA, por ejemplo una presión venosa central (PVC) > 8mm/Hg y una PVC media 9.5 mm/Hg.²⁸ Otro punto en contra del exceso de volumen es la dilución de Creatinina sérica, la cual no presentará una elevación esperada por sufrir de un efecto de dilución, y al ser criterio diagnóstico acorde a las guías KDIGO,²⁹ retrasará el diagnóstico de DRA, enlenteciendo las

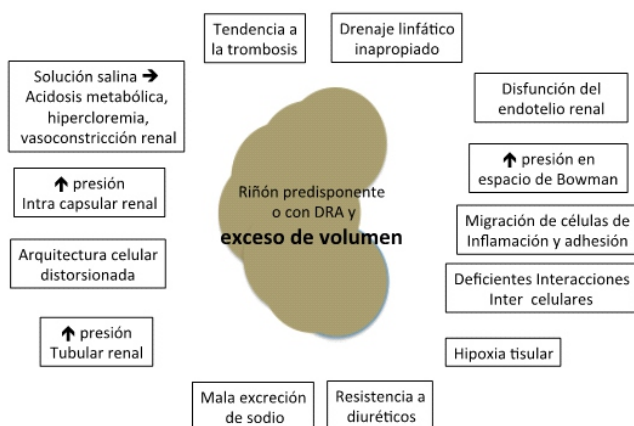


Figura 1. En el paciente con DRA el exceso de volumen altera el ambiente fisiológico, empeora la evolución y contribuye a la mala recuperación renal; los cambios en la figura parecen ser secundarios a diferentes mecanismos patológicos.

estrategias de manejo, por ende, empeorará la evolución. Seeley¹⁵ propone una fórmula sencilla para corregir la creatinina sérica acorde al exceso de volumen, lo cual reasignará a pacientes que previamente no cumplieran el criterio KDIGO de DRA:

$$\frac{\text{Volumen de distribución actual}}{\text{Volumen de distribución real (anterior)}} \text{ Creatinina}$$

Interacción entre DRA con exceso de volumen en otros órganos

Es clara la asociación entre DRA y daño pulmonar agudo, cuando ambos se presentan existe una alta tasa de mortalidad (hasta 80%),¹⁷ los mecanismos de daño son secuenciales: edema pulmonar e hipoxia tisular, necesidad de intubación mecánica, barotraumas, infecciones agregadas, toxicidad por oxígeno y finalmente daño pulmonar agudo.¹⁷ Además, los efectos adversos del exceso de volumen en el DRA no únicamente influye en el pulmón, también afectan todos los órganos y sistemas, como se muestra en el cuadro 1.

Uso de diuréticos en el paciente con exceso de volumen y DRA

El uso de diuréticos en DRA ha sido motivo de múltiples debates, a favor del uso se argumenta en estudios experimentales que la furosemida podría reducir la incidencia de DRA al inhibir el cotransportador tubular de Na-K₂Cl, de esa manera reduce el consumo de oxígeno tubular y produce mas prostaglandinas, teniendo un efecto protector contra la hipoxia, estudios que no se han trasladado a humanos.³⁰ Los diuréticos en el tratamiento del DRA han sido estudiados en

grandes proyectos, un metaanálisis del 2007 con revisión sistemática utilizando el método Bayesiano no demostró diferencias en mortalidad con el uso de diuréticos en DRA,³¹ en el estudio BEST los diuréticos no se asociaron a mortalidad en DRA,³² otro metanálisis en 2010 refiere que los diuréticos en DRA no modifica la mortalidad,³³ en contraste con estos hallazgos, el estudio FACTT en 2011 nos dio a conocer que Furosemida 60 mg/día disminuyó mortalidad con un OR (0.38; 95% IC 0.23-0.63). Como era esperado, este efecto benéfico perdió valor y no fue significativo después de ajustarlo a balance hídrico post DRA (0.73;95% IC 0.42-1.26)³⁴, lo que sugiere que si utilizamos diuréticos para corregir el exceso de volumen en DRA, se actuó demasiado tarde, es decir estamos tratando una complicación de la patología. Por último, las guías KDIGO 2012 recomiendan no utilizar diuréticos para tratar DRA, excepto cuando exista hipervolemia con un grado de recomendación 2C.²⁹

En otro escenario, los diuréticos se han estudiado en pacientes con DRA que necesitan TSR, en el estudio H-DFiARFS³⁵ en pacientes con DRA y diálisis, aleatorizaron el tratamiento con Furosemida IV 25 mg/kg/d (60kg= 1.5 gr día) vs VO 35mg/kg/d (60kg=2.5gr día) vs placebo, no se detectaron diferencias en sobrevida o recuperación renal.³⁵ Un estudio doble ciego, aleatorizado investigó si la infusión de Furosemida (0.5 mg/k/hr = 720 mg día) al inicio de hemofiltración mejoraba la recuperación renal, notable es que la excreción de sodio y el volumen urinario fue más alto con la infusión.³⁶ En el año 2015 se planea publicar los resultados del estudio SPARK en el cual se intenta iniciar Furosemida en fases tempranas del DRA y no para la complicación de exceso de volumen, es decir iniciarlos tempranamente.

Cuando se decida iniciar diuréticos en el DRA, se debe tener en cuenta las desventajas, como: activación del sistema renina angiotensina aldosterona, orina hipotónica, resistencia a diuréticos, su efecto diurético puede ser impredecible, la ototoxicidad (únicamente cuando se administra a dosis mayores de 4 mg/kg/hr y es transitoria) e hipersensibilidad.

Exceso de volumen en el síndrome cardio-renal

Un escenario muy común es el exceso de volumen que acompaña al paciente con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), este, pone en alto riesgo de desarrollar DRA durante su evolución.

Según reportes del estudio ADHERE,³⁷ 49% de los hospitalizados por ICC tienen pérdidas de peso mínimas, menores a 500 g o incluso ganancias de peso,³⁹ cuando en la mayoría de las ocasiones, la causa de hospitalizaciones de estos pacientes son por congestión vascular, y lo ideal es que pierdan la mayor cantidad de volumen posible. Con esta finalidad comúnmente, hasta 60% de los hospitalizados por ICC desarrollan DRA secundario al tratamientos de exceso de volumen.³⁷

En los síndromes cardio-renales I y II, surgen preguntas obvias, ¿como tratar el exceso de volumen? con diuréticos o maquinas extracorpóreas (TSR)?

Diuréticos vs máquinas extracorpóreas como métodos de descongestión venoso en pacientes con exceso de volumen y

Cuadro 1. Efecto de la sobrecarga de volumen en DRA sobre otros órganos y sistemas

Cerebro

Deterioro de estado cognitivo
Delirio

Pulmón

Mal intercambio gaseoso
Menor distensibilidad
Incremento en el trabajo respiratorio

Riñón

Reducción de flujo sanguíneo renal
Incremento de presión intersticial
Reducción de Tasa de filtrado glomerular
Uremia
Retención de líquidos y sodio

Tejido linfático y micro vasculatura periférica

Pobre cicatrización de heridas
Infección de heridas
Úlceras por presión
Extravasación de líquido

Intestino

Malabsorción
Íleo

Hígado

Mala función de síntesis
Colestasis

Miocardio

Alteraciones en la conducción
Mala contractilidad
Disfunción diastólica

síndrome cardio-renal

Con las técnicas extracorpóreas, ejemplo la ultrafiltración (UF), se han investigado los efectos hemodinámicos, circulatorios, hormonales, inflamatorios, funcionalidad, pérdida de peso y pronósticos en este sub grupo de pacientes. Marenzi *et al.*³⁹ Demostró que el tratamiento de la ICC refractaria a tratamiento médico, la UF es una excelente opción, fue un procedimiento seguro, sin efectos deletéreos secundarios; durante 24 hrs, se ultrafiltraron aproximadamente 4,000-6,000 ml con hemofiltración, la presión auricular, pulmonar progresivamente disminuyeron, el gasto cardíaco, el volumen latido aumento, la frecuencia cardíaca y las resistencias vasculares periféricas disminuyeron sin presentar hipotensiones.³⁸ En la misma línea, el estudio europeo ULTRADISCO⁴² aleatorizó 30 pacientes evaluando los efectos humorales, clínicos y hemodinámicos de la UF en contra de los diuréticos IV, todo esto a 36 hrs de tratamiento; con UF tuvieron una marcada reducción de los signos y síntomas de ICC, además una significativa disminución de aldosterona plasmática, péptido natriuretico, mejoró el volumen latido, el índice cardíaco, la eficiencia del ciclo cardíaco, junto con disminuciones de la resistencia vascular periférica, lo que no se observó con diuréticos IV, además, la creatinina sérica disminuyó significativamente respecto a la basal y en diuréticos IV incrementó significativamente.³⁹

Se podría argumentar que con máquinas extracorpóreas al reducir el volumen plasmático con UF y disminuir el volumen del compartimento arterial se estimularía el mecanismo de defensa fisiológico de activación neurohormonal, paradójicamente fue observado lo opuesto.

El estudio de Guazzi *et al.*⁴⁰ programó a 22 pacientes con ICC NYHA IV hipervolémicos a UF de 500ml/ hr/ 24 hrs, hasta que la presión de la aurícula derecha disminuyera 50% respecto a la basal, posterior al UF que producía una disminución del 20% del volumen plasmático, no hubo cambios significativos en noradrenalina, renina, aldosterona y en las siguientes 48 hrs todos los valores eran menores.

Es de suma importancia comentar la remoción de sodio esperado con los tratamientos de disminución de volumen en pacientes con DRA o síndrome cardio-renal, ya que esta remoción si no es eficaz, puede provocar futuras hospitalizaciones por ganancia de peso subsecuente. Al respecto se compararon 4 terapias: los antagonistas de receptores de vasopresina (ARV), los antagonistas de receptores de adenosina A-1 (ARAA-1), los diuréticos de ASA y la UF. Los agentes farmacológicos producían orina hipotónica (los ARV 20 mmol/L, los ARAA-1 50 mmol/L, los diuréticos remueven aproximadamente 70-90 mmol/L de sodio y el UF hasta 150mmol/L) en donde la UF es claramente mas efectiva,⁴² este hallazgo pudiera explicar porque en el estudio UNLOAD⁴⁵ los pacientes con ICC descompensada tratados con UF tuvieron menos hospitalizaciones subsecuentes cuando se comparó con diuréticos.⁴³

A pesar de esta información los diuréticos han prevalecido como el tratamiento más utilizado para tratar pacientes con exceso de volumen en diferentes enfermedades, desde cirrosis hasta síndromes cardio-renales.

El desarrollo de resistencia a los diuréticos es un dato

clínico que se debe tomar en cuenta al decidir la mejor opción terapéutica en un pacientes con exceso de volumen, aunque no hay una definición estandarizada. Liang *et al.*⁴³ define resistencia a diuréticos como: signos y síntomas de congestión a pesar de dosis optima de diuréticos IV (Furosemida IV (o equivalente) >160-240 mg, infusión continua de diurético de ASA o tratamiento combinado de diurético de ASA a dosis adecuada + diurético distal (Metazolona). Asociaciones internacionales refieren iniciar tratamiento con diuréticos en ICC y únicamente utilizar UF con los siguientes argumentos:

La Asociación Americana del Corazón (AHA) en 2009⁴⁴, es razonable utilizar UF en pacientes con congestión refractaria a tratamiento con diuréticos.

La Asociación Cardiovascular Canadiense (ACC) en 2012⁴⁴: la UF venovenosa ofrece beneficios en aliviar congestión particularmente en pacientes con resistencia a diuréticos, en pacientes con congestión a pesar de diuréticos con o sin deterioro renal.

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) en 2012⁴⁶: usualmente reserva la UF para aquellos pacientes con resistencia a diuréticos, si se dobla la dosis de diuréticos y se utiliza dopamina y no hay respuesta adecuada.

Estas sugerencias se fortalecieron con la publicación del discutido estudio CARRESS HF,⁴⁷ en donde se aleatorizaron 188 pacientes con síndrome cardio renal I a recibir dosis de diuréticos escalonada, si había necesidad de dobutamina, nitroglicerina, nesiritide o soporte ventricular asistido se podía utilizar en este grupo, comparado contra únicamente UF programado a 200ml/hr. La UF fue significativamente inferior con respecto a cambios en creatinina sérica y sin cambios significativos en peso a las 96 hrs, significativamente más pacientes en el grupo de UF tuvieron eventos adversos. Concluyendo que el uso de diuréticos escalonado fue superior a UF en pacientes con síndrome cardio-renal I, estudio que motivo correspondencias,⁴⁸ criticando la indicación de UF, ya que difícilmente se consideraría UF cuando un pacientes conserve una diuresis por arriba de 2,800 ml en el día 1, 3,400ml al día 2, 3,300 ml al día 3 y 2,800ml al día 4. Por lo que pudiera surgir la pregunta obvia ¿esos pacientes con ese gasto urinario tienen resistencia a diuréticos? Sin duda una tema con amplio margen para el debate.

La UF en síndrome cardio-renal por medio de diálisis peritoneal ha sido estudiada por mucho tiempo, con beneficios claros e infra valorados. Ofrece UF mas fisiológico (por ser continua), el UF se lleva a cabo por fuerza osmótica, la solución dializante puede corregir acidemia y desnutrición, remoción de factores inflamatorios (TNF alfa), mayor remoción de sodio (diuréticos 60-70 mmol/l vs diálisis peritoneal 100mmol/l), preserva la función renal, todo esto según la excelente revisión de Nakayama.⁴⁹ La experiencia más grande demostrada de DP en DRA es en el grupo brasileño de la Dra. Gabriel,⁵⁰ en el cual ofrecen excelente control de volumen, alcanzando UF de 1,200cc en 4 sesiones.⁵⁰

Retiro excesivo de exceso de volumen en DRA

Si este exceso de volumen se retira de manera rápida o excesiva acorde al relleno vascular se puede presentar hipovolemia, incremento del gasto cardíaco, daño isquémico

orgánico y perpetuar el DRA. Es de suma importancia cuantificar la cantidad de líquido excesivo para ofrecer tratamientos seguros, el exceso de volumen en pacientes críticamente enfermos puede cuantificarse de manera eficaz y sencilla utilizando técnicas de biomedancia,⁵¹ para UF durante Hemodiálisis Intermitente (HDI), los monitores de volumen sanguíneo (mediciones del hematocrito) permiten detección temprana de una caída en el volumen vascular y evitar las hipotensiones.¹⁷

Un metanálisis reciente de 23 estudios, refiere que entre los sobrevivientes de un episodio de DRA que amerita TSR, la probabilidad de seguir necesitando diálisis al alta fue significativamente mayor en los que iniciaron TSR con

terapias continuas comparado contra las intermitentes; la hipótesis, las terapias intermitentes tienen mayores eventos de hipovolemia/ hipoperfusión tisular lo que pudiera perpetuar el daño renal.⁵²

Al menos 3 metaanálisis se han realizado en la última década comparando Terapia de Reemplazo Renal Continuo (TRRC) contra intermitentes evaluando mortalidad y recuperación renal, en ninguno se ha demostrado superioridad de alguna terapia sobre la otra, pero, acorde a los análisis y las guías KDIGO 2012²⁹, se sugiere que la TRRC es la más apropiada para aquellos pacientes que están hemodinámicamente inestables, en los que ameritan UF mayores, hipertensión cerebral y falla hepática fulminante.

Referencias bibliográficas

- Hsu R, McCulloch C, Dudley R, et al. Temporal Changes in Incidence of Dialysis-Requiring AKI. *J Am Soc Nephrol* 2013;24: 37–42
- Rifkin D. Does AKI Truly Lead to CKD? *J Am Soc Nephrol* 2012;23:979–984
- Hou S, Bushinsky D, Wish J, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243–8
- Uchino S, Bellomo R, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34: 1913–1917.
- Nash K, et al. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:930–936
- Shusterman N, et al. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinicoepidemiologic study. *Am J Med.* 1987;83:65–71.
- Brivet FG, et al. Acute renal failure in intensive care units: Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1996;24:192–198
- Tumey JH: Why is mortality persistently high in acute renal failure. *Lancet* 1990;335:971
- Cosentino F, et al. Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:179–182
- Busse L, et al. Hemodynamic Monitoring in the Critical Care Environment. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20:21–9.
- Cavallaro F, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med.* 2010;36:1475–83.
- Shaw A, Kellum J. The Risk of AKI in Patients Treated with Intravenous Solutions Containing Hydroxyethyl Starch. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 497–503,
- Zarychanski R, et al. Association of Hydroxyethyl Starch Administration with Mortality and Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients Requiring Volume Resuscitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2013;309:678–688
- Yunos N, et al. Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. *JAMA.* 2012;308:1566–1572
- Seeley E. Updates in the Management of Acute Lung Injury: A Focus on the Overlap Between AKI and ARDS. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20: 14–20
- Vaara S, et al. for The FINNAKI study group. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Critical Care* 2012;16:R197
- Prowle J, Echeverri J, Ligabo E, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:107–115
- Ostermann M, Dickie H, Barrett N. Renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury—when to start. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2242–2248
- Bagshaw S, Cruz D, Gibney N, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Critical Care* 2009;13:317
- Karvellas C, Farhat M, Sajjad I, Mogensen S, Leung A, Wald R, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2011;15:R72
- Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M. Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008; 299: 793–805
- Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa M, Cendorogio M, Jaber BL. Timing of renal replacement therapy in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 272–284.
- Clark E, Wald R, Walsh M, Bagshaw S; for the Canadian Acute Kidney Injury (CANAKI) Investigators. Timing of initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury: a survey of nephrologists and intensivists in Canada. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27: 2761–2767
- Jones S, Mark A. Devonald. How acute kidney injury is investigated and managed in UK intensive care units—a survey of current practice. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1186–1190
- Ponce D, de Pietro C, Zorzenon F, dos Santos NM, Balbi A. Early nephrology consultation can have an impact on outcome of acute kidney injury patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26: 3202–3206.
- Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol* 1931; 72: 49–61.
- Ganda A, Onat D, Demmer RT, Wan E, Vittorio TJ, Sabbah HN, et al. venous congestion, endothelial activation, and decompensation in CHF. *Jou Heart Fail* 2010;7:66–74
- Platak P, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Kor D, et al. Predictors of Acute Kidney Injury in Septic Shock Patients: An Observational Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1744–1751
- Kelum J, Lameire JA. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International* 2012;2, supplement 1
- Nadeau-Fredette A, Bouchard J. Fluid Management and Use of Diuretics in Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:45–55
- Moran J, Graham P, Rockliff S, Bersten A, Abrams K. The efficacy of loop diuretics in acute renal failure: Assessment using Bayesian evidence synthesis techniques *Crit Care Med* 2007;35:2516–24
- Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004;32:1669–1677.
- Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia.* 2010;65:283–293
- Grams ME, Estrella M, Coresh J, Brower RG, Liu KD. National Heart Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:966–973.
- Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, Verho M, Esnault VL; High-Dose Furosemide in Acute Renal Failure Study Group, Group H-DFIARFS. High-dose furosemide for established ARF: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:402–409
- van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, Zandberg M, de Ruyter J, Gerritsen RT, et al. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: A double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009;37:533–538.
- Gheorghiadu M, Filipatos G. Reassessing treatment of acute heart failure syndromes: The ADHERE Registry. *Eur Heart J.* 20057 suppl B: B13–B19.
- Marenzi G, Lauri G, Grazi M, Assanelli E, Campodonico J, Agostoni P. Circulatory Response to Fluid Overload Removal by Extracorporeal Ultrafiltration in Refractory Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 963–8,
- Giglioli C, Landi D, Cecchi E, Chiostrini M, Gensini G, Valente S. Effects of ULTRAFiltration vs. DIuretics on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOMPensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail* 2011;13: 337–346
- Guazzi M, Agostoni P, Perego B, Lauri G, Salvioni A, Giraldi F. Apparent paradox of neurohumoral axis inhibition after body fluid volume depletion in patients with chronic congestive heart failure and water retention. *Br Heart J* 1994;72:534–539.
- Kazory A. Ultrafiltration Therapy for Heart Failure: Trials and Tribulations. *Clin J Am Soc Nephrol,* 2013;8:1816–28
- Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA. Ultrafiltration is Associated With Fewer Rehospitalizations than Continuous Diuretic Infusion in Patients With Decompensated Heart Failure: Results From UNLOAD. *J Card Fail.* 2010;16:277–84
- Liang V, Williams A; Greene E. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36: S75–S88.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation.

- Circulation* 2009;119: e391–e479,
45. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: Focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 168–181
46. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33: 1787–1847
47. Bradley B, Goldsmith S, Lee K, Givertz M, O'Connor C, Bull D, for the Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *N Engl J Med* 2012;13:2296-304
48. Haas J, Krämer B, Benck U. Ultrafiltration in Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *N Engl J Med* 2012;368;12.
49. Makayama M. Nonuremic indication for peritoneal dialysis for refractory heart failure in cardiorenal syndrome type II: review and perspective. *Perit Dial Int* 2013; 33:8-14
50. Ponce D, Berbel M, de Goes C, Aleida C, Balbi A. High-Volume Peritoneal Dialysis in Acute Kidney Injury: Indications and Limitations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: 887–894
51. Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif*. 2009;27: 75–80
52. Schneider A, Bellomo R, Bagshaw S, Glassford N, Lo S, Jun M, *et al*. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013 ;39:987–997

Enfermedad renal crónica durante el embarazo

Ibarra-Hernández Margarita, Jiménez-Alvarado Patricia María, Albarrán-López Paulina y Botello-Ramírez Saúl Andrés.

Autor para correspondencia

Margarita Ibarra Hernández. Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Departamento de Nefrología piso 5. Domicilio: Calle Hospital 278, SH Centro C.P. 44280, Guadalajara, Jal. México.
Tel: 52 33 39424400 ext. 49272 y 49312.
Contacto al correo electrónico: maribahe@yahoo.es

Palabras clave: Embarazo, enfermedad renal crónica, preeclampsia.

Keywords: Chronic kidney disease, preeclampsia, pregnancy.



Enfermedad renal crónica durante el embarazo

Ibarra-Hernández M^a, Jiménez-Alvarado PM^b, Albarrán-López P^o, Botello-Ramírez SA^c

Resumen

La alta incidencia y prevalencia de enfermedad renal crónica se refleja también en el incremento de embarazos complicados con esta enfermedad. Sin embargo, las estadísticas precisas cuando se habla de la combinación de ambos eventos no se conocen con exactitud. Aunque, la definición de enfermedad renal crónica asociada a embarazo es diferente comparada con las guías internacionales de enfermedad renal crónica como las KDIGO publicadas recientemente en 2013, las complicaciones de madre e hijo son iguales independientemente de la definición ya que indiscutiblemente el factor pronóstico más importante en la salud materno-fetal es el grado de función renal al momento de la concepción porque los mecanismos compensatorios renales para mantener un embarazo en ocasiones no son suficientes o empeoran después del parto. Más aún, si la paciente requiere iniciar terapia de sustitución renal con diálisis (BUN >50), implicará un esfuerzo para cualquier institución de salud, al requerirse aumentar el número de horas y días de terapia, monitorización clínica y bioquímica con el apoyo multidisciplinario coordinado de diferentes especialidades.

Palabras clave: Embarazo, enfermedad renal crónica, preeclampsia.

Chronic kidney disease during pregnancy

Abstract

The high incidence and prevalence of chronic kidney disease is also reflected in the increase of pregnancies complicated by this disease. However, the precise statistics when talking of the combination of both events are not exactly known. Although the definition of chronic kidney disease associated to pregnancy is different in comparison to the chronic kidney disease international guides such as KDIGO recently published in 2013, the complications of mother and child are equal independently to the definition since unarguably the most important prognostic factor in the maternal-fetal health is the grade of kidney function at the time of conception because the compensatory kidney mechanisms to maintain a pregnancy in occasions are not sufficient or worsen after birth. Moreover, if the patient requires to start a kidney replacement therapy with dialysis (BUN>50), it would imply an effort for any health institution, by increasing the number of hours and days of therapy, clinical monitoring and biochemistry with the coordinated multidisciplinary support of different specialties.

Key words: Chronic kidney disease, preeclampsia, pregnancy.

a. Servicio de Nefrología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, MX.

b. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, MX.

c. Médico interno de pregrado, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Margarita Ibarra Hernández. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Departamento de Nefrología piso 5. Domicilio: Calle Hospital 278, SH Centro C.P. 44280, Guadalajara, Jal. México. Tel: 52 33 39424400 ext. 49272 y 49312.

Contacto al correo electrónico: maribaher@yahoo.es

Introducción

La visión epidemiológica de la ERC ha experimentado un cambio significativo en los últimos veinte años. En la actualidad afecta a un porcentaje importante de la población y está relacionada con fenómenos o enfermedades de alta prevalencia, como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HAS), la enfermedad cardiovascular (ECV), entre otras y forma parte frecuentemente del contexto de comorbilidad que padecen enfermos seguidos por múltiples especialidades médicas incluyendo la atención primaria en salud como el control prenatal de mujeres cursando un embarazo. Debido a que esta atención es una prioridad en el sistema mexicano de salud (NOM-007-SSA2-1993), que le da seguimiento en comunidades tanto urbanas y rurales, es una oportunidad para la detección temprana de enfermedad renal crónica y su manejo disminuyendo los riesgos de la salud materno-fetal por considerarse un embarazo de alto riesgo. En México, se han realizado esfuerzos encaminados a la detección temprana de enfermedad renal en poblaciones de riesgo (antecedentes de ERC en familiares, diabéticos, hipertensos, etc.) a través de programas como el KEEP (por sus siglas en inglés *Kidney Early Evaluation Program*) con la finalidad de detener la progresión del daño renal en este grupo de pacientes. Este programa en el año 2010 arrojaba una prevalencia de ERC de 22% en el estado de México y 33% en el estado de Jalisco sobre todo en grados 1 y 2, siendo el factor de riesgo más importante padecer diabetes e hipertensión con un 42% y 35% para el estado de México y Jalisco respectivamente, cifras que colocan a nuestro país dentro de los primeros lugares en el mundo.¹

ERC durante el embarazo

La definición ERC en el embarazo se encuentra en transición, ya que de forma tradicional y en la mayoría de las referencias bibliográficas se clasifica dependiendo de la creatinina sérica (Tabla 1), considerando que cuando una paciente la presenta por arriba de 0.9 mg/dL pudiera presentar algún problema renal agudo como una infección urinaria o un daño crónico establecido y sería motivo de evaluación profunda. Así, una vez confirmado el daño crónico se clasificará en daño leve, moderado o severo.²

Sin embargo recientemente inicia a adaptarse a la clasificación nefrológica internacional publicada por las guías KDIGO en 2013³ que definen daño renal crónico como aquella lesión por más de 3 meses manifestada por uno o más marcadores de daño renal: 1) Estructural directo (biopsia) con o sin disminución del filtrado glomerular (FG), 2) Indirecto por estudios de gabinete o laboratorio como

Tabla 1. Estadios de enfermedad renal crónica asociada a embarazo²

Estadio ERC	Creatinina sérica
Daño leve	<1.4 mg/dL (<125 mmol/L)
Daño moderado	>1.4 y <2.8 mg/dL (>125 mmol/L)
Daño severo	>2.8 mg/dL (>250 mmol/L)

Tabla 2. Grado de daño renal crónico³

Grado	FG (mL/min/1.73m ²)	Descripción
G1	+90	Daño renal con FG normal o aumentado
G2	60 - 89	Daño renal leve
G3 a	a. 45 - 59	Descenso leve a moderado
b	b. 30 - 44	Descenso de moderado a severo
G4	15 - 29	Descenso severo
G5	<15	Prediálisis/diálisis

microalbuminuria, con o sin disminución del FG. Clasificándolo en 5 grados y nivel de proteinuria como se muestra en las tablas 2 y 3.³

Así por ejemplo si incluyéramos en la clasificación nefrológica una paciente con diagnóstico de poliquistosis renal previo al embarazo y con creatinina de 0.5, se considera como un embarazo de alto riesgo a pesar de ser una ERC grado 1 (G1) sin proteinuria que sin duda incrementará los riesgos a complicaciones asociadas a la salud materno-fetal como son retardo en el crecimiento fetal hasta un 25%, parto prematuro 30%, preeclampsia 22% y muerte perinatal 1% comparados con la población general, así como persistencia o empeoramiento de la lesión renal posterior al parto como se ha demostrado en diferentes estudios que se resumen en la tabla 4 donde se puede observar que existe una relación directa proporcional de la creatinina sérica con complicaciones.^{2,6-12} No obstante existen series de casos exitosos de nacimientos hasta en un 60%.¹³

La prevalencia de ERC asociada a embarazo no se conoce con exactitud, ya que los datos son limitados. Se ha descrito a nivel mundial en aproximadamente de un 0.10-0.12% y una incidencia de 0.03%.¹⁴ Si se clasifica por estadios se ha encontrado una prevalencia con daño leve en un 3% de las

Tabla 3. Estadio de daño renal crónico de acuerdo a pérdida de proteínas en orina³ que no se puede aplicar a la definición durante el embarazo por considerarse que <300 mg se encuentra dentro de lo normal y microalbuminuria no ha sido validada.^{4,5}

Proteinuria	A1	A2	A3
AER mg/24h	<30	30-300	>300
PER mg/24h	<150	150-500	>500
ACR mg/mmol	<3	3-30	>30
mg/dL	<30	30-300	>300
PCR mg/mmol	<15	15-150	>50
mg/dL	<150	150-500	>500
Proteína en tira reactiva	Neg o trazas	Trazas o +	+ o mas

AER: Albúmina en orina 24h. PER: Proteínas en orina 24h. ACR: Albúmina /creatinina en una muestra de orina al azar. PCR: Proteínas/creatinina en una muestra de orina al azar.

Tabla 4. Resumen de complicaciones asociadas a embarazo y ERC en diferentes estudios reportados^{2,6-12}

Cr sérica (mg/dL)	Restricción del crecimiento fetal	Parto prematuro	Preeclampsia	Muerte perinatal	Daño permanente post-parto	ERC terminal a un año
<1.4	25%	30%	22%	1%	-	-
>1.4 - >2.8	45%	70%	40%	6%	20%	-
>2.8	70 - 100%	70 - 100%	60%	12 - 14.1%	55%	35%

mujeres en edad reproductiva (20-39 años), moderado a severo afecta 1 en 150 mujeres en edad reproductiva, pero como existe una disminución en la fertilidad y un alto índice de abortos, se estima 1 en 750.¹⁵ Sin embargo en el sistema de salud español simplemente en hemodiálisis (HD) se ha encontrado una prevalencia de 1-7% sobre todo si existe diuresis residual.¹⁶ No existen estudios epidemiológicos en México sin embargo ya existe interés por parte de instituciones de salud como el Instituto Nacional de Perinatología (INPER) y el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" (HCGFAA) por atender y describir los casos relacionados a este embarazo de alto riesgo en particular. Por ejemplo en 2010 en un esfuerzo por registrar y

describir en forma prospectiva, a las pacientes y sus productos en el HCGFAA, se les dio seguimiento de Agosto 2010 a Julio 2011 a 23 pacientes en el servicio de nefrología, consulta prenatal y tococirugía en diferentes etapas del embarazo (información no publicada). La mayoría (30.4%) de ellas con diagnóstico de hipoplasia renal bilateral de origen desconocido y ERC leve (60.9%). Se registraron los datos de 20 pacientes que obtuvieron 21 productos (uno gemelar) con 19 resultados obstétricos satisfactorios (90.5%), ningún caso de preeclampsia, 15 productos de bajo peso y prematuros (71.4%) y 2 muertes perinatales (8.7%).

Las mujeres embarazadas con ERC se adaptan pobremente al aumento en flujo sanguíneo renal gestacional. Esto puede

Tabla 5. Cambios en la estructura y función renal durante el embarazo normal¹⁷

Anatomía renal	Aumento de la longitud renal (1 cm) Dilatación del sistema colector y el sistema pielocaliceal >2cm como una hidronefrosis fisiológica Aumento del GFR, formación de flujo urinario (cambios que persisten hasta la 12va semana post-parto)	Por aumento del volumen vascular renal y su hipertrofia Por efecto de los estrógenos y progesterona Obstrucción mecánica de ureteres (derecho sobretodo)
Hemodinámica renal	GFR se incrementa a un 50%, después disminuye a 20% en el último trimestre Flujo sanguíneo renal se incrementa 85% en el segundo trimestre Depuración de creatinina se incrementa 50% a 150-200 mL/min La presión capilar glomerular no se incrementa	Aumenta el corazón la postcarga de un 30-40%. Vasodilatación renal secundaria al efecto del EDRF/NO (factor relajante derivado de endotelina/óxido nítrico) en las arteriolas aferente y eferente
Metabolismo	Retención de agua especialmente en el tercer trimestre con una diabetes insípida temporal Retención de sodio Balance de potasio se mantiene Se incrementa la absorción de calcio gastrointestinal Incremento de la depuración de uratos hasta la 24va semana de gestación Incremento de la filtración de glucosa y proteína, con disminución de la reabsorción tubular permitiendo glucosuria y proteinuria (no >300 mg/24h)	Secundariamente a la vasopresina placentaria Por aumento de reabsorción de sodio en el túbulo proximal y distal La progesterona evita la pérdida de potasio urinario Aumento de la producción de 1,25(OH)2D3 en el riñón y placenta permitiendo hipercalcemia (>300 mg/día)
Regulación del equilibrio ácido-base	Alcalosis respiratoria moderada compensada por acidosis metabólica	Se incrementa la ventilación por minuto y se compensa por la excreción de bicarbonato por los riñones
Cambios hormonales	Aumenta la producción de eritropoyetina, renina y vitamina D Se incrementa el nivel de hormona antidiurética, mineralocorticoides, aldosterona y desoxicorticoesterona Aumento el nivel del péptido auricular natriurético Disminuye la hormona paratiroidea	

Modificado de Habil M y Sibai BM 2008.

Cuadro 1. Clasificación de enfermedad hipertensiva durante el embarazo^{5,18}**HAS crónica**

Presión arterial >140/90 mmHg del embarazo y <20 SDG o diagnosticada por primera vez durante el embarazo y que no se resuelva post-parto.

Preeclampsia y eclampsia

Presión arterial >140/90 mmHg en dos ocasiones, con un intervalo de 4h o >160/110 mmHg dentro de un intervalo corto (minutos) después de la semana 20 de gestación en mujeres con un embarazo normal y proteinuria (>300 mg/24h) o un rango proteína/creatinina >30 mg/mmol (o >0.3 mg/dl) o en tira reactiva >1+

En ausencia de proteinuria, la aparición de HAS + Cr >1.1 mg/dL o que se doble la concentración de la misma en ausencia de enfermedad renal; elevación de enzimas hepáticas dos veces su concentración normal, trombocitopenia (plaquetas <100,000 por mm³) edema agudo pulmonar o síntomas cerebrales o visuales.

Eclampsia

Síndrome convulsivo en mujer con preeclampsia que no se puede atribuir a otra causa.

Preeclampsia superimpuesta a HAS crónica

Mujer con HAS crónica (<20 SDG) con inicio de proteinuria.

Mujer con HAS crónica y proteinuria conocida que además se incrementa la proteinuria, aumenta presión arterial previamente controlada, trombocitopenia (conteo plaquetario <100,000 por mm³) y elevación de enzimas hepáticas.

HAS gestacional

Inicio de HAS >140/90 detectada >20 SDG sin proteinuria.

Ausencia de preeclampsia en mujer con HAS gestacional y la presión regresa a la normalidad a la 12 SDG post parto.

acelerar la disminución en la función renal y guiar a un pobre resultado en el embarazo.¹⁵

Cambios significativos ocurren en la estructura y función renal durante un embarazo normal como se resume en la tabla 5. Los riñones incrementan su tamaño, la dilatación de los cálices renales y uréteres puede ser llamativa. La dilatación puede desarrollarse antes de las 14 semanas y es debida a la relajación de las capas musculares inducidas por la progesterona.¹⁷

ERC y preeclampsia

La preeclampsia definida tradicionalmente como el inicio de hipertensión y proteinuria después de la semana 20 de gestación, recientemente ha sido modificada por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia⁵ (Cuadro 1). Este síndrome gestacional afecta entre 3-5% de todos los embarazos y es la principal causa de morbi-mortalidad materna y perinatal. La preeclampsia puede progresar a eclampsia, definida por síndrome convulsivo agregado en 2.7-8.2 mujeres por 10,000 partos y sus complicaciones incluyen accidentes vasculares cerebrales, ruptura hepática, edema agudo pulmonar o falla renal aguda con riesgo de muerte materna. Además pueden presentarse complicaciones perinatales como parto prematuro, restricción del crecimiento fetal o incluso muerte fetal. La placenta, aunque no el feto se requiere para producir preeclampsia ya que en embarazos con molas hidatiformes sin fetos pueden producirla, por lo que el único tratamiento

efectivo es el retiro de la placenta. Factores endoteliales y disfunción endotelial se han implicado en la fisiopatología de la enfermedad que a su vez producen inflamación con disfunción intravascular que afectarán múltiples órganos incluyendo la propia placenta, riñones, hígado, cerebro, corazón, pulmones, páncreas y en general todo el sistema vascular. Existen algunos riesgos conocidos para desarrollar preeclampsia como historia familiar, primera gestación, edad <20 y >35 años, preeclampsia previa, gestación multifetal, obesidad, poca actividad sexual con poca exposición a espermas, infecciones de vías urinarias y finalmente algunas enfermedades previas al embarazo como: HAS, DM, Síndrome antifosfolípidos, trombofilia, enfermedades autoinmunes, infertilidad y la propia enfermedad renal en sus diferentes grados. Algunos marcadores genéticos se han descrito como heredables para aumento del riesgo de preeclampsia como: COL1A1, COL4A2 (por sus siglas en inglés *colagen alfa 1 chain o 4 alfa 2*), IL1A, PLAUR (*urokinase plasminogen activator surface receptor*), entre otros. La preeclampsia se encuentra dentro de la clasificación de los desórdenes hipertensivos del embarazo, donde habrá que distinguirla de hipertensión crónica o gestacional. Para desarrollar preeclampsia la placenta juega el papel principal a través de su lesión isquémica permitiendo que produzca y libere a la circulación factores inflamatorios que afectarán a otros órganos. Una de las teorías principales es que durante un embarazo que predispondrá a preeclampsia las arterias espirales en etapas tempranas no invaden junto con el trofoblasto el segmento miometrial uterino lo que histológicamente permite fibrosis tisular e hipoperfusión causando cambios hemodinámicos intravasculares contrarios a una inserción placentaria normal produciendo hipoxia y finalmente alterando el equilibrio de angiogénesis a través de aumentar sus inhibidores como: VEGFR-1 (*vascular endothelial growth factor receptor 1*) y Endoglin que disminuyen los angiogénicos: PIGF (*placental growth factor*) y VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) entre otros biomarcadores.¹⁸

El valor predictivo de estos y algunos otros biomarcadores se ha estudiado en años recientes incluso a través de proteómica, metabolómica, DNA Y RNA fetales, ultrasonidos doppler para arterias uterinas, etc. Hasta el momento no existen marcadores específicos aislados o combinados que ayuden a predecir con exactitud el desarrollo de preeclampsia. El diagnóstico en pacientes con ERC es difícil ya que el propio embarazo puede ser la primera ocasión en que la mujer se somete a exámenes bioquímicos y clínicos así como marcadores como por ejemplo VEGFR-1 está incrementado, por lo que la disponibilidad de datos preconcepción permiten realizar un diagnóstico diferencial y un asesoramiento oportuno.^{18,19} Así la prevención de preeclampsia se ha recomendado solo en grupos de alto riesgo, como la ERC y el colegio americano de ginecología y obstetricia recomienda el uso de aspirina antes de la semana 16, seguimiento cercano de la viabilidad fetal, así como la interrupción del embarazo oportuna.^{5,19}

Por último, se reconoce que una vez desarrollada preeclampsia los riesgos a ECV se encuentran incrementados a largo plazo (OR 2.28), incluyendo HAS crónica (OR 3.13),

Tabla 6. Manejo médico de HAS por la Asociación Americana de Ginecología y Obstetricia^{3,24}

Medicamentos	Interrupción del embarazo en caso de
Complejos vitamínicos vía oral: Ac fólico, Fumarato o sulfato ferroso	Preeclampsia moderada sin estabilizar
Calcio y/o bicarbonato de sodio	Preeclampsia severa
ASA 60-80 mg iniciando al final del 1er trimestre	Dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho
Antihipertensivos como objetivo TA <140/90 con: Labetalol, alfametildopa, nifedipina, hidralazina	Eclampsia
Eritropoyetina humana	Síndrome de HELLP
Esteroides para maduración fetal	Sintomatología cerebral/visual
Prevención eclampsia: Sulfato de Mg con monitorización estricta por el riesgo de intoxicación	Descompensación de falla renal: Edema agudo pulmonar, falla en diálisis

accidente vascular cerebral (OR 1.76), DM (OR 1.80) y la propia ERC (RR 4.70). La probabilidad de microalbuminuria se incrementa dentro de los 3-5 años posteriores a estos embarazos y se produce la lesión histológica característica de glomeruloendoteliosis. Además el riesgo de ERC se incrementará todavía más con el número de embarazos asociados a preeclampsia en una misma mujer.¹⁹

Enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y embarazo

La ERC y especialmente la ERCT (IFG <15 o Grado 5) está caracterizada por una disfunción hipotálamo-hipófisis-gonadal severa y disfunción sexual (disminución de libido, impotencia) que disminuye la fertilidad tanto en hombres como en mujeres causando en mujeres en edad fértil ciclos anovulatorios debido a ausencia de estradiol y LH por irregularidad en el ciclo menstrual, FSH y LH normal o aumentada durante la fase folicular, estrógenos disminuidos o normales en esta misma fase, muy bajo nivel de progesterona y aumento de prolactina debido a un incremento en la producción y disminución de su depuración vía renal.²⁰ Sin embargo, aunque la concepción en diálisis es inusual, no es imposible, especialmente se ha reportado un incremento en centros que utilizan HD en modalidades nocturnas durante 8 horas diarias durante toda la semana y si además la paciente presenta diuresis residual.^{16,20} Se ha propuesto incluso en varias revisiones de embarazos con ERCT tratados con diálisis del registro Australiano²¹, Estadounidense-canadiense²², Italiano^{8,23} y Español¹⁶ que esta modalidad sería la mejor para tratar a estas enfermas una vez que han concebido, ya que existen mejores resultados materno-fetales

al aumentar las horas en diálisis porque provee mejores aclaramientos de moléculas de pequeño y mediano calibre con el objetivo de mantener un BUN <50 o urea <107, mejora el perfil metabólico, electrolítico, volemia y presión arterial.¹⁶ De tal forma que si una paciente embarazada requiere dializarse es generalmente un reto, ya que implica aumentar días y horas de diálisis, administración de complejos vitamínicos como hierro, calcio, fósforo a altas dosis o incluso durante las sesiones de hemodiálisis, ajuste nutricional y de líquidos constante y de acuerdo al trimestre del embarazo, control estricto de la presión con fármacos no mutagénicos o teratogénicos, eritropoyetina a altas dosis, vigilancia estrecha de acidosis o alcalosis y anticoagulación (heparina en las sesiones de hemodiálisis) como se muestra en las tablas 6, 7 y en el cuadro 2 donde se resumen algunas recomendaciones de manejo, algunas no específicas pero adaptadas a este grupo específico de pacientes, como las guías americanas del colegio de ginecología-obstetricia para hipertensión³ ya que la mayoría de las pacientes con ERC moderada o severa la presentan, el libro de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo 2009²⁴, las recomendaciones españolas de manejo de embarazo en hemodiálisis 2012¹⁶ y Vázquez-Rodríguez JG 2010²⁵ publican algunas recomendaciones para diálisis peritoneal y embarazo utilizadas en el Centro Médico Nacional La Raza del IMSS. Todos sugieren mantener un BUN <50 y si la evolución ha sido favorable, es decir que no se comprometa la vida de la madre principalmente, programar la interrupción del embarazo en la semana 37 de gestación aunque sabemos que el parto prematuro independientemente de lo "ideal" es frecuente por sí solo.

Finalmente, de todo lo anterior lo podríamos resumir en que una vez identificado un embarazo complicado con ERC requerirá indiscutiblemente del apoyo de un equipo multidisciplinario a través de diferentes especialidades: Nefrología, Obstetricia, Neonatología, Nutrición,

Cuadro 2. Recomendaciones españolas de manejo de embarazo en hemodiálisis¹⁶

- * Hemodiálisis (HD) 20-24h por semana (diario) ajustando tratamiento a un objetivo de BUN <50 o urea <107 o KTV de 6-8 por semana con filtros biocompatibles de menor superficie y poder aumentar el tiempo de diálisis, no reusables.
- * Peso seco:
 - 1 trimestre: peso seco más 1-1.5 kg
 - 2 y 3 trimestre: 0.45-1 kg por semana (valorando polihidramnios de acuerdo a US fetales ya que se presenta de un 30-70%).
- * Baños con soluciones de K, Ca, Bicarbonato de acuerdo a exámenes semanales como mínimo.
- * Heparinización mínima.
- * Control estricto de hipertensión.
- * Control de anemia requiriendo 800-1000 mg suplemento de hierro y aumento de EPO de 50-100%.
- * Nutrición balanceada:
 - Proteínas 1-1.2 g/kg/día de acuerdo al peso pregestacional + 10-20 g al día.
 - Calorías: 35 kcal/kg/día del peso gestacional + 300 al día.
 - Suplementos con vitaminas hidrosolubles y ácido fólico.
- * Vigilancia obstétrica.
- * Vigilancia neonatal ya que el producto nacerá con creatinina y urea al igual que la madre experimentando diuresis osmótica al nacer.
- * Vigilancia psicológica.

Tabla 7. Objetivos durante diálisis peritoneal (DP) e indicaciones en el embarazo²⁵

Objetivos	Indicaciones
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ganancia ponderal <1 kg de peso intradialítico. 2. Edema bimalear mínimo o ausente. 3. TA < 140/90 mmHg. 4. PVC 6-10 cmH₂O. 5. Hb 8-10 g/dL. 6. BUN <50 mg/dL y Cr 5-7 mg/dL. 7. KTV 2.2-3.7 semanal utilizando 19-20 L infundidos por día. 8. Nutrición adecuada: Proteínas 1-1.8 g/kg/día + 20 g al día y Calorías 35-40 kcal/kg/día. 9. A partir del 2 trimestre: Se realizan DPI 3-4 veces por semana o cicladora continua. Infusión de 500-1000 ml de solución dialítica. Tocolíticos por razón necesaria: Sulfato de mg 80-800 mg por cada 2000 ml de sol dialítica monitorizando niveles de Mg sérico (5-5.5 mg/dL). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrecarga hídrica. 2. Daño renal agudo o ERC (Aumento de Cr >1 en <24h o BUN >50 mg/dL). 3. Hipercalcemia (>6.5 mEq/L). 4. Acidosis severa (pH <7.25). 5. Hipermagnesemia >7.7 mg/dL. 6. Retención de tóxicos dializables: Ac úrico >18 mg/dL, productos biliares, productos de rabiólisis, drogas, etc. 7. Necesidad de NPT o transfusión masiva.

Psicología, etc con²⁶:

1. Monitoreo clínico, bioquímico y sonográfico incrementándose su evaluación conforme avanza el embarazo.
2. Detección de riesgos potencialmente corregibles en la madre y su manejo oportuno: Anemia, electrolitos, desnutrición, preeclampsia, etc.
3. Detección de riesgos o complicaciones fetales: Malformaciones, restricción en el crecimiento, sufrimiento fetal, etc.
4. Evaluación de la salud mental de la madre.
5. Inicio oportuno de sustitución renal (BUN >50 o Urea >107).

Conclusiones

1. El incremento en la incidencia y prevalencia de ERC en el mundo resulta en que los médicos se enfrenten cada vez más a embarazos de alto riesgo como estos.
2. No existe una incidencia y prevalencia real cuando se incluye ERC y embarazo.
3. Los criterios de diagnóstico y tratamiento específico no se encuentran normados.
4. Idealmente un embarazo complicado con ERC debe seguirse en coordinación con un equipo multidisciplinario.

Conflicto de interés: Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

1. Obrador TG, García-García G, Villa AR, Rubilar X, Olvera N, Ferreira E, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) México and comparison with KEEP US. *Kidney Int Suppl* 116. 2010;77:S2-S8.
2. Davison JM y Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):86-99.
3. KDIGO Guidelines. Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 3. 2013:9-62.
4. Morris RK, Riley RD, et al. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4342.
5. The American College of obstetricians and gynecologists. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2013;122(5):1122-1131.
6. Sato JL, De Oliveira L, et al. Chronic kidney disease in pregnancy requiring first-time dialysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;111:45-48.
7. Bramham K, Briley AL, et al. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: A prospective cohort study. *Reprod Sci* 2011;18:623-630.
8. Piccoli GB, Attini R, Vasario E, Conijn A, Biolcati M, D'Amico F, et al. Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:62-71.
9. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, Parisi S, Marilisa Biolcati M, Ferraresi M et al. Pregnancy in CKD: Whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(suppl 3):111-118.
10. Vallenci K. Pregnancy in chronic kidney disease. *ACKD* 2013;20(3):223-228.
11. Hou S. Pregnancy in renal transplant recipients. *ACKD* 2013;20(3):253-259.
12. Bilie E, Tsolakidis D, et al. Pregnancy management and outcome in women with chronic kidney disease. *Hippokratia* 2013;7(2):163-168.
13. Luders C, Martins Castro MC et al. Obstetric outcome in pregnant women on long term dialysis: a case serie. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(1):77-85.
14. Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *ACKD* 2007;14(2):132-145.
15. Williams D y Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ*. 2008;336:211-215.
16. Furaz-Czerpak KR, Fernández-Juárez G, Moreno de la Higuera MA, Corchete-Prats E, Puente-García A, Martín-Hernández M. et al. Embarazo en mujeres en diálisis crónica: Revisión. *Nefrología* 2012;32(3):287-294.
17. Habil M y Sibai BM. Renal disease in pregnancy. Therapy in nephrology and hypertension. 3ra Edición. Philadelphia, PA, USA. *Editorial Saunders Elsevier* 2008:486-487.
18. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, et al. Preeclampsia part I: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:466-480.
19. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, et al. Preeclampsia part 2: prediction, prevention and management. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:531-540.
20. Holley JL y Schmidt RJ. Changes in fertility and hormone replacement therapy in kidney disease. *ACKD* 2013;20(3):240-245.
21. Shahir AK, Briggs N, et al. An observational outcomes study from 1966-2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA registry. *Nephrology* 2013;18:276-284.
22. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and united states cohort comparison. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1103-1109.
23. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, Guzzo G, Maxia S, Ciniglio I, et al. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy –an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial and Transplant*. 2014; 29:1578-1586.
24. Espino y Sosa Salvador. Prevención en preeclampsia. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo. Primera edición. México, D.F. *Ed. Prado*. 2009:139-149.
25. Vázquez-Rodríguez JG. Diálisis peritoneal y embarazo. *Cirugía y Cujanos* 2010, 78(2):181-187.
26. Nadeau-Fredette AC, Hladunewich M, et al. End Stage Renal disease and pregnancy. *ACKD* 2013;20(3):246-252.

Enfermedad renal asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Mario González-Gómez, Diego Luis Carrillo-Pérez y Eduardo Carrillo-Maravilla.

Autor para correspondencia

Mario González-Gómez. Departamento de Medicina Interna. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.
Contacto al correo electrónico: mariogzg@hotmail.com

Palabras clave: Antiretrovirales, biopsia renal, enfermedad renal crónica, infección por VIH, lesión renal aguda, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda.

Keywords: Acute interstitial nephritis, acute kidney injury, acute tubular necrosis, antiretroviral therapy, chronic kidney disease, HIV infection, kidney biopsy.



Enfermedad renal asociada a infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

González-Gámez M, Carrillo-Pérez DL, Carrillo-Maravilla E

Resumen

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARA), la incidencia de infecciones oportunistas ha declinado substancialmente, y las enfermedades cardiovasculares, hepáticas y renales, han emergido como las principales causas de morbi-mortalidad en individuos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La enfermedad renal es una complicación frecuente en pacientes con VIH, en consecuencia de factores de riesgo propios de la infección y una compleja interacción con factores de riesgo tradicionales (diabetes, hipertensión arterial sistémica, obesidad, etc). La lesión renal aguda es común y está asociada principalmente a estados hipovolémicos por infecciones agudas y oportunistas, nefrotoxicidad por fármacos antirretrovirales y uso de fármacos profilácticos. La principal causa de enfermedad renal crónica en este grupo de pacientes es la nefropatía asociada a VIH, padecimiento rápidamente progresivo que afecta principalmente a población de raza negra. La terapia antirretroviral combinada, ha contribuido a la disminución de la incidencia de esta condición y a la mejor sobrevida renal en los pacientes afectados por la misma. El objetivo de la presente revisión, es brindar un panorama general del espectro de enfermedad renal que afecta a población con VIH, con particular énfasis a las entidades relacionadas con la infección viral.

Palabras clave: Antirretrovirales, biopsia renal, enfermedad renal crónica, infección por VIH, lesión renal aguda, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda.

Kidney Disease Associated to Human Immunodeficiency Virus Infection

Abstract

The incidence of opportunistic infections has decreased with highly active antiretroviral therapy (HAART). Today the most important causes of morbi-mortality in HIV infected patients are cardiovascular, hepatic and kidney diseases. Kidney disease is a frequent complication as a consequence of the infection's risk factors and the complex interaction of traditional risk factors (diabetes, systemic arterial hypertension, obesity, etc.). Acute kidney injury is very common and often associated to hypovolemic states caused by acute and opportunistic infections. Nephrotoxicity may also result from antiretroviral drugs and prophylactic therapy. The main cause of chronic kidney disease in infected patients is HIV associated nephropathy. This entity progresses quickly and most commonly affects black population. Combined antiretroviral therapy has reduced the incidence of this condition, and increases life expectancy of patients diagnosed with this illness.

The objective of this review is to give a general perspective of kidney disease in HIV infected populations, and particularly of entities related to viral infection.

Key words: Acute interstitial nephritis, acute kidney injury, acute tubular necrosis, antiretroviral therapy, chronic kidney disease, HIV infection, kidney biopsy.

Departamento de Medicina Interna.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición "Salvador Zubirán". Ciudad
de México

Autor para correspondencia

Mario González-Gámez. Departamento
de Medicina Interna Instituto Nacional
de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Colonia
Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México
D.F.

Contacto al correo electrónico:
mariozg@hotmail.com

Introducción

La enfermedad renal ocurre frecuentemente en el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Actualmente es la cuarta condición más importante que contribuye a la mortalidad de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Hasta el 30% de los pacientes con infección por VIH, presentan enfermedad renal crónica o proteinuria; además la infección por VIH es la causa principal de enfermedad renal crónica terminal entre hombres jóvenes afroamericanos debido a la predisposición a presentar nefropatía asociada al virus.¹

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral, en la actualidad los pacientes con infección por VIH tienen una mayor esperanza de vida; a consecuencia de esto se ha incrementado la prevalencia de enfermedad renal terminal; ahora los pacientes experimentan los efectos complejos e interacciones de la infección por VIH con la terapia antirretroviral combinada y las enfermedades de los países desarrollados, incluyendo aterosclerosis, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica terminal.

Por otro lado, se encuentran en riesgo de lesión renal aguda y de enfermedad renal crónica secundaria a nefrotoxicidad por medicamentos, nefropatía asociada a VIH, enfermedad renal por complejos inmunes y menos frecuentemente enfermedad renal asociada a microangiopatía trombótica. La co-infección con otros patógenos, en particular el virus de hepatitis B y el virus de hepatitis C, pueden contribuir al espectro diverso de la enfermedad renal.

Los pacientes con infección por VIH y enfermedad renal crónica terminal, con necesidad de terapia dialítica crónica y/o trasplante renal, se enfrentan a problemas particulares en su atención.

Lesión renal aguda asociada a infección por VIH

Previo a la introducción de la terapia antirretroviral combinada, la lesión renal aguda en pacientes con VIH se asociaba frecuentemente a sepsis, depleción de volumen o toxicidad por medicamentos.^{2,3} La incidencia de lesión renal aguda en pacientes con infección por VIH se ha incrementado a lo largo del tiempo y es más alta que en pacientes sin la infección.^{4,5} El desarrollo de lesión renal aguda incrementa la morbilidad y mortalidad en pacientes con infección por VIH.⁶

Los factores de riesgo para lesión renal aguda en pacientes con infección por VIH son similares a los de la población general.⁴ Dentro de estos factores se encuentran, edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica previa y enfermedad hepática aguda o crónica.⁵ Sin embargo, algunos factores de riesgo son específicos para VIH, como lo son pacientes recibiendo terapia antirretroviral y aquellos con enfermedad definitiva de síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Otros predictores identificados incluyen cuenta baja de CD4 (< 200 células CD4/mm³), carga viral alta (niveles de ARN viral >10,000 copias/mL) y co-infección con el virus de hepatitis C.^{4,5}

Las causas más comunes de lesión renal aguda en pacientes

con infección por VIH, son similares a los pacientes sin la infección, como son los estados prerrenales y necrosis tubular aguda provocada frecuentemente por sepsis, hipotensión y depleción de volumen.⁴

Algunos estudios han tratado de determinar la frecuencia con la que estas causas provocan lesión renal aguda, reportándose:⁴ estados prerrenales, incluyendo depleción de volumen, sepsis, insuficiencia cardíaca y cirrosis (39%), necrosis tubular aguda isquémica y nefrotóxica (37%), etiología desconocida (11%), obstrucción urinaria secundaria a urolitiasis (6%), nefritis intersticial (5%), y microangiopatía trombótica (2%).

Por otra parte, los pacientes con infección por VIH se encuentran en riesgo de nefrotoxicidad por antirretrovirales, así como de medicamentos usados para tratar infecciones oportunistas o de co-infección por virus de hepatitis. Algunos de los medicamentos más frecuentemente implicados son los siguientes:

*Inhibidores de proteasa:*⁷ Principalmente indinavir y atazanavir, asociados con cristaluria que puede llevar a lesión renal aguda.

*Tenofovir disoproxil fumarato (TDF):*⁸⁻¹⁰ fármaco antirretroviral inhibidor de la transcriptasa reversa análogo nucleótido, que se ha asociado a lesión renal aguda, disfunción tubular proximal o la combinación de ambas. Se estima que el riesgo de toxicidad renal va del 2 al 10%. El nuevo profármaco, tenofovir alafenamida fumarato, disminuye significativamente el riesgo de enfermedad renal.

*Otros medicamentos:*¹¹⁻¹³ La lesión renal aguda se ha asociado a otros fármacos antivirales como aciclovir, foscarnet y cidofovir, frecuentemente usados en el tratamiento de infecciones por virus del herpes simple o citomegalovirus. Por otro lado, se han asociado fármacos como el trimetoprim/sulfametoxazol (asociado a nefritis tubulointersticial e hipercalcemia) y pentamidina (asociado a lesión renal aguda por necrosis tubular aguda nefrotóxica), usados principalmente como tratamiento y profilaxis para infección de *Pneumocystis jiroveci*. Algunos otros fármacos interfieren en la secreción tubular de creatinina, por ende aumentan los niveles de la misma sin afectar el filtrado glomerular, como ejemplos tenemos cobicistat, dolutegravir y trimetoprim/sulfametoxazol.

Por último, la microangiopatía trombótica asociada al VIH¹⁴ se puede presentar con lesión renal aguda. Actualmente es una complicación rara de la infección por VIH. Puede resultar en enfermedad renal crónica en algunos pacientes con recuperación incompleta de la lesión aguda.

Enfermedad renal crónica asociada a VIH

La prevalencia de enfermedad renal crónica asociada a infección por VIH es variable de acuerdo a la población estudiada. Se proyecta que se incrementará la prevalencia y la incidencia de la enfermedad renal crónica terminal asociada a VIH, mientras la prevalencia de la infección se encuentre en incremento.^{15,16}

Los factores de riesgo para la presentación o la progresión

de la enfermedad renal crónica en pacientes con infección por VIH, incluyen:^{15,17}

Diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica.¹⁵

Cuentas de células T CD4 bajas y carga viral alta.¹⁷

Co-infección por virus de hepatitis C.¹⁸⁻²⁰

Tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato e inhibidores de proteasa.²¹⁻²³

La etiología de la enfermedad renal crónica en pacientes con infección por VIH va desde trastornos independientes a VIH como: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, y recuperación incompleta de episodio de lesión renal aguda; a trastornos asociados a VIH incluyendo la nefropatía asociada a VIH y enfermedad renal por complejos inmunes asociada a VIH. Por otro lado, estos pacientes se encuentran en riesgo de glomerulonefritis secundaria a co-infección por virus de hepatitis B y C.²⁴

La frecuencia de estas causas es variable dependiendo del nivel de desarrollo del área estudiada. De esta manera la nefropatía asociada a VIH es la enfermedad dominante documentada hasta en 80% de muestras de biopsias renal en África sub-sahariana.^{24,25}

Nefropatía asociada a VIH (Glomerulopatía colapsante asociada a VIH)

La nefropatía asociada a VIH (glomerulopatía colapsante asociada a VIH) es la enfermedad renal clásica asociada a la infección por VIH. Es una forma colapsante de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Fue descrita en 1984 como una complicación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA),²⁶⁻²⁸ aunque puede ocurrir en pacientes con infección por VIH menos avanzada o incluso en seroconversión aguda.²⁹

Patogenia

La patogenia de la nefropatía por VIH, involucra varios factores:

Susceptibilidad genética del huésped: La fuerte asociación entre la nefropatía asociada a VIH y la raza negra, indica que los factores genéticos del huésped son importantes. Se han detectado polimorfismos de un solo nucleótido en el gen APOL1 (en el cromosoma 22, que codifica a la apolipoproteína L1), 30-32 que se encuentran fuertemente asociados a mayor riesgo de nefropatía asociada a VIH,^{33,34} así como también a glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática.

Infección de las células epiteliales renales por VIH y expresión de genes virales dentro de las células infectadas: El virus infecta directamente a las células epiteliales glomerulares y tubulares en humanos con nefropatía asociada a VIH.^{35,36} Agregándose a esto, experimentos in vitro han mostrado que la expresión de proteínas virales en estas células,³⁶⁻³⁸ induce indiferenciación y proliferación de las células epiteliales glomerulares y disfunción de citoquinesis en células epiteliales tubulares.^{38,39} Algunas proteínas accesorias virales como lo son Vpr y Nef,⁴⁰⁻⁴³ pueden dañar a las células renales y provocar enfermedad, de manera independiente a la infección directa.

Epidemiología

Se estima que ocurre hasta en el 2 al 10% de pacientes infectados por VIH. Muestra una predisposición racial importante, ya que cerca del 90% de los pacientes estadounidenses con enfermedad renal crónica terminal atribuida a nefropatía asociada a VIH, son de raza negra o de ascendencia Africana. Se ha reportado que la nefropatía asociada a VIH es la causa principal de enfermedad renal crónica terminal en adultos jóvenes afro-americanos.^{44,45}

La introducción de la terapia antirretroviral combinada ha reducido la incidencia de enfermedad renal crónica terminal atribuida a nefropatía asociada a VIH.^{12,46} Se ha reportado, mediante estudios con series de biopsias renales, que la incidencia ha disminuido con la introducción de la terapia antirretroviral: en 1997, hasta el 80% de las biopsias renales en pacientes con enfermedad renal y VIH revelaban datos de nefropatía asociada a VIH; sin embargo, en el 2004, menos del 30 por ciento mostraban datos de esta entidad.⁴⁷

Aunque se espera una disminución importante de la incidencia de nefropatía asociada a VIH, por otra parte se espera que aumente la prevalencia debido al aumento del número e incremento de la esperanza de vida de individuos con infección por VIH.

Presentación clínica

Las características clínicas típicas de la nefropatía asociada a VIH son las siguientes.⁴⁸

Paciente de raza negra o ascendencia africana: Del 96-100%, de pacientes con nefropatía asociada a VIH son de ascendencia africana.⁴⁸

Infección avanzada por VIH: En varios estudios se ha demostrado que se presenta con más frecuencia en pacientes con cargas virales mayores de 10,000 copias/mL y conteos de células T CD4 < 200 células/mm³. Aunque se puede presentar también en pacientes con infección por VIH menos avanzada e incluso en infección aguda.^{49,50} La nefropatía asociada a VIH es extremadamente rara en pacientes con supresión virológica.⁵¹

Proteinuria masiva: Se ha encontrado que hasta el 70% de los pacientes presentan proteinuria en rango nefrótico al momento de presentación de la enfermedad. Sin embargo, se debe considerar también en grados menores de proteinuria.⁵²

Deterioro rápido de la función renal: Al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes presentan alteración grave de la función renal, lo que se atribuye al curso rápidamente progresivo de esta entidad.^{49,50}

Otras manifestaciones: Incluyen hematuria (45-75%), hipertensión (12-26%) y edema (22-59%); aunque estas manifestaciones se encuentran fuera de proporción con el grado de deterioro renal y proteinuria.^{48,51}

Diagnóstico

La nefropatía asociada a VIH se sospecha en todo paciente con infección por VIH con las características previamente mencionadas. Frecuentemente los estudios de imagen muestran incremento del tamaño renal aun en presencia de deterioro grave de la función renal, y en algunos casos, incremento de la ecogenicidad. Sin embargo, es necesaria la

toma de biopsia renal para realizar el diagnóstico.

Histopatología

Histológicamente, la nefropatía asociada a VIH es una forma colapsante de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, indistinguible de la forma idiopática de glomerulopatía colapsante; con cambios patológicos en los glomérulos (proliferación y regulación anormal de los podocitos o las células madre podocitarias, junto con colapso glomerular debido a la proliferación de las mismas) acompañados de cambios tubulares (dilatación microquística de los túbulos, atrofia tubular y cilindros proteínicos) y del intersticio (inflamación intersticial crónica con infiltración por linfocitos, células plasmáticas y monocitos; así como fibrosis intersticial).⁵³

Diagnóstico diferencial

Aunque se han sugeridos como predictores negativos de nefropatía asociada a VIH un conteo celular > 200 células/mm³ y tasas de filtrado glomerular altas; y predictores positivos la edad joven de presentación y deterioro de la función renal,⁵⁴ hasta el 33% de los pacientes con sospecha de nefropatía asociada a VIH, basados en presentación clínica con proteinuria en rango nefrótico, y cuentas de CD4 < 200 células/mm³, presentan un diagnóstico histológico diferente a nefropatía asociada a infección por VIH. Lo cual reitera la importancia de la biopsia renal en todo paciente con infección por VIH y deterioro de la función renal o proteinuria inexplicable.⁵⁵

Tratamiento

El tratamiento de la nefropatía asociada a VIH incluye el inicio de la terapia antirretroviral combinada, el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y glucocorticoides.

Tratamiento antirretroviral

La nefropatía asociada a infección VIH es una indicación para inicio de terapia antirretroviral combinada en pacientes que no reciben este tratamiento; esto es independiente del número de linfocitos T CD4,^{56,57} Actualmente se ha demostrado que el control de la replicación viral puede prevenir la nefropatía asociada a VIH; además estudios retrospectivos sugieren que el tratamiento antirretroviral en pacientes con nefropatía asociada a VIH establecida puede prolongar la supervivencia renal. Incluso se ha demostrado la regresión de los cambios histológicos.⁵⁸⁻⁶¹

Inhibición del sistema renina-angiotensina

La eficacia y seguridad de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) se ha extrapolado de estudios en otras enfermedades glomerulares y de estudios de cohorte en pacientes con nefropatía asociada a VIH.^{60,61} No existen ensayos clínicos aleatorizados del uso de inhibidores del sistema renina angiotensina en estos pacientes. En los estudios realizados, los IECA han demostrado disminución de la proteinuria, disminución de la progresión de la disfunción renal y por tanto, mejor supervivencia renal.⁶²⁻⁶⁴ En

ausencia de información adicional, la recomendación es seguir las metas de presión arterial y control de proteinuria de otras enfermedades renales crónicas.

Uso de glucocorticoides y otros tratamientos inmunosupresores

Algunos estudios pequeños no controlados han sugerido que la terapia con glucocorticoides puede mejorar la función renal y reducir la proteinuria en pacientes con nefropatía asociada a VIH. Además existen estudios retrospectivos que asocian el uso de glucocorticoides con mejor desenlace renales. Estos estudios fueron realizados previo al inicio o durante los primeros años de la era de la terapia antirretroviral.⁶⁵⁻⁶⁷ Debido a esto, no se recomienda rutinariamente el uso de terapia con glucocorticoides para el tratamiento de esta entidad, sin embargo, se puede considerar su uso en pacientes con progresión rápida de la enfermedad aun sobre terapia antirretroviral adecuada e inhibición del sistema renina-angiotensina. Un estudio pequeño no controlado en niños, mostró mejoría en proteinuria con ciclosporina, sin embargo no hay estudios con otras terapias inmunosupresoras en adultos.⁶⁷

Cuidados generales de enfermedad renal crónica

El cuidado de los pacientes con nefropatía asociada a VIH debe ser realizada en conjunto con un especialista en nefrología. Este cuidado incluye la dosificación apropiada de medicamentos, monitorización intensiva para detección de toxicidad por medicamentos y el evitar el uso de nefrotóxicos potenciales. También debe incluir manejo del metabolismo mineral, anemia y la preparación temprana para terapia sustitutiva renal y trasplante renal.

Terapia sustitutiva renal y trasplante

Las tasas de supervivencia en pacientes con VIH en diálisis son similares a las tasas de pacientes sin infección por VIH. No hay evidencia que favorezca una modalidad de diálisis sobre otra. El trasplante renal es una opción viable para pacientes con nefropatía por VIH y enfermedad renal terminal en conjunto con la terapia antirretroviral combinada. Existe el riesgo de recurrencia de la nefropatía asociada a VIH en el injerto, además de que se ha asociado a una tasa alta de rechazo agudo (31% durante el primer año), tal vez debido a las interacciones entre los medicamentos inmunosupresores y la terapia antirretroviral. Sin embargo, el trasplante renal es una opción razonable en pacientes con VIH en adecuado control.⁶⁸

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con nefropatía asociada a VIH es malo, aun en aquellos tratados con terapia antirretroviral. La mayoría de los pacientes progresaran hasta la enfermedad renal terminal.^{69,70}

Glomerulonefritis por complejos inmunes asociada a infección por VIH

En población de ascendencia europea y asiática, la enfermedad glomerular más frecuentemente asociada a infección por VIH es la glomerulonefritis por complejos inmunes.

La patogénesis de esta entidad no se comprende del todo. En algunos casos, los complejos inmunes incluyen antígenos del VIH. Otros casos pueden representar la expansión policlonal generalizada de células B que acompaña a la enfermedad por VIH. En cuanto a las manifestaciones clínicas, los pacientes se presentan clásicamente con proteinuria en rangos nefróticos y hematuria. Lo cual hace a esta entidad indistinguible de la nefropatía asociada a VIH.⁷¹

Los hallazgos en la biopsia renal pueden variar desde glomerulonefritis mesangial proliferativa hasta glomerulonefritis proliferativa focal o difusa con proliferación endocapilar. En algunos casos, pueden coexistir con cambios característicos de nefropatía asociada a VIH. Los depósitos inmunes suelen encontrarse en zona mesangial, subendotelial y en algunos casos en la zona subepitelial; pueden incluir IgG e IgM o IgG, IgM, e IgA (comúnmente llamados depósitos en "casa llena"), frecuentemente con C3. Estos hallazgos asemejan a los encontrados en la nefritis lúpica, aunque típicamente las pruebas serológicas de lupus son negativas. Los pacientes que tienen co-infección con virus de hepatitis C pueden manifestar glomerulonefritis membranoproliferativa. Otros casos pueden presentarse solamente con depósitos mesangiales de IgA, esto se observa especialmente en el contexto de pacientes que presentan microhematuria y proteinuria no nefrótica, entidad que puede semejar a la nefropatía por IgA.⁷²

El pronóstico a largo plazo de esta entidad no se encuentra bien definido pero parece ser más favorable. Existen pocos estudios sobre el tratamiento, el cual debe incluir control adecuado de la infección por VIH y medidas conservadoras para controlar la presión arterial y proteinuria.

Trastornos electrolíticos asociados a VIH

Los trastornos hidroelectrolíticos son comunes en pacientes hospitalizados con infección por VIH. La hiponatremia y la hipercalemia son los principales trastornos electrolíticos asociados a la infección por VIH. En la era previa a la terapia antirretroviral combinada, la hiponatremia era el trastorno electrolítico más frecuente en pacientes con infección por VIH. Se estima que ocurre en el 35 al 55 por ciento de los pacientes hospitalizados con infección por VIH, pero también puede observarse en pacientes ambulatorios. Se debe principalmente a tres trastornos: hipovolemia (principalmente por pérdidas gastrointestinales), síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (secundario a neumonías por *P. jiroveci*, infecciones del sistema nervioso central o tumores malignos)^{73,74} o insuficiencia suprarrenal (adrenalitis secundaria a infección por CMV, el mismo VIH y

micobacterias atípicas).⁷⁵

Entre los trastornos del potasio, la hipercalemia se ha descrito hasta en el 15 al 20% de pacientes hospitalizados con VIH. Está asociada principalmente al tratamiento o profilaxis de las infecciones por *P. jiroveci* con trimetoprim / sulfametoxazol o pentamidina.⁷⁶⁻⁷⁸

La depleción de electrolitos debido a disfunción tubular se ha asociado con múltiples de medicamentos usados para el tratamiento de VIH e infecciones relacionadas, incluyendo el tenofovir, anfotericina, foscarnet y pentamidina. Principalmente se asocia con hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, las cuales pueden llegar a ser graves y requerir reposición agresiva.^{79,80}

Conclusiones

Los pacientes con infección por VIH se encuentran en mayor riesgo de presentar lesión renal aguda y enfermedad renal crónica. Las principales causas de lesión renal aguda incluyen estados de depleción de volumen, necrosis tubular aguda isquémica y nefrotóxica.

En el caso de enfermedad renal crónica las causas son múltiples incluyen enfermedades que afectan a la población sin infección por VIH como son diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, así como causas específicas relacionadas con la infección, como lo son nefrotoxicidad por medicamentos principalmente antirretrovirales, nefropatía asociada a VIH y enfermedad por complejos inmunes. Es necesario el conocimiento del espectro de enfermedad renal que afecta a pacientes con VIH, debido a la mejor esperanza de vida y al aumento del número de individuos con esta infección.

Se debe realizar tamizaje para detección oportuna de enfermedad renal crónica a todos los pacientes con infección por VIH. Una vez identificada se debe valorar el inicio de terapia antirretroviral, monitorizar efectos tóxicos de antirretrovirales y vigilar la filtración glomerular con ajuste de dosis según sea necesario.

Declaración de intereses

Todos los autores han contribuido de forma sustancial al diseño, realización, análisis y presentación de este manuscrito, de forma tal que han tomado responsabilidad por éste. Cada autor ha revisado el contenido de este escrito y lo ha aprobado.

Por otro lado, no existe afiliación alguna con cualquier organización con un interés monetario o ético directo o indirecto con la sustancia de lo tratado en este escrito científico; por lo que todos los autores declaran que no existe conflicto de interés. Cedemos los derechos del presente manuscrito a favor de la Revista Médica MD.

Referencias bibliográficas

- Selik RM, Byers RH Jr, Dworkin MS. Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:378-87.
- Peraldi MN, Maslo C, Akposso K, et al. Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1578-85.
- Rao TK, Friedman EA. Outcome of severe acute renal failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:390-8.
- Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ Jr, et al. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005; 67:1526-31.
- Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS* 2006; 20:561-5.
- Choi AI, Li Y, Parikh C, et al. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. *Kidney Int* 2010; 78:478-85.
- Wikman P, Safont P, Del Palacio M, et al. The significance of antiretroviral-associated acute kidney

- injury in a cohort of ambulatory human immunodeficiency virus-infected patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:2073-81.
8. Wyatt CM, Kitch D, Gupta SK, et al. Changes in proteinuria and albuminuria with initiation of antiretroviral therapy: data from a randomized trial comparing tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine versus abacavir/lamivudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67:36-44.
 9. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; 21:1273-81.
 10. Sax P, et al., 48 Week Study of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each in a Single Tablet Regimen (STR) with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine [E/C/F/TAF vs. E/C/F/TDF] for Initial HIV Treatment. Presented at ICAAC 2013; Paper H-1464d
 11. Zaidan M, Lescure FX, Brochérou I, et al. Tubulointerstitial nephropathies in HIV-infected patients over the past 15 years: a clinico-pathological study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:930-8.
 12. Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, et al. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2412-20.
 13. Koteff J, Borland J, Chen S, et al. A phase I study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75:990-6.
 14. Becker S, Fusco G, Fusco J, et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S267-75.
 15. Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, et al. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis* 2012; 59:628-35.
 16. Estrella MM, Parekh RS, Astor BC, et al. Chronic kidney disease and estimates of kidney function in HIV infection: a cross-sectional study in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57:380-6.
 17. Kalayjian RC, Lau B, Mechezano RN, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS* 2012; 26:1907-15.
 18. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, et al. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. *PLoS One* 2012; 7:e40245.
 19. Lucas GM, Jing Y, Sulkowski M, et al. Hepatitis C viremia and the risk of chronic kidney disease in HIV-infected individuals. *J Infect Dis* 2013; 208:1240-9.
 20. Peters L, Grint D, Lundgren JD, et al. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2012; 26:1917-26.
 21. Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012; 26:867-75.
 22. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 2013; 207:1359-69.
 23. Scherzer R, Gandhi M, Estrella MM, et al. A chronic kidney disease risk score to determine tenofovir safety in a prospective cohort of HIV-positive male veterans. *AIDS* 2014; 28:1289-95.
 24. Han TM, Naicker S, Ramdial PK, Assounga AG. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int* 2006; 69:2243-2250.
 25. Gerntholtz TE, Goetsch SJ, Katz I. HIV-related nephropathy: A South African perspective. *Kidney Int* 2006; 69:1885-1891.
 26. Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, et al. Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. *Clin Nephrol* 1984; 21:197-204.
 27. Pardo V, Aldana M, Colton RM, et al. Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101:429-34.
 28. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310:669-73.
 29. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344:1979-84.
 30. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010; 329:841-5.
 31. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:2129-37.
 32. Papeta N, Kiryluk K, Patel A, et al. APOL1 variants increase risk for FSGS and HIVAN but not IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1991-6.
 33. Estrella MM, Wyatt CM, Pearce CL, et al. Host APOL1 genotype is independently associated with proteinuria in HIV infection. *Kidney Int* 2013; 84:834-40.
 34. Atta MG, Estrella MM, Kuperman M, et al. HIV-associated nephropathy patients with and without apolipoprotein L1 gene variants have similar clinical and pathological characteristics. *Kidney Int* 2012; 82:338-43.
 35. Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2079-87.
 36. Ross MJ, Bruggeman LA, Wilson PD, Klotman PE. Microcyst formation and HIV-1 gene expression occur in multiple nephron segments in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2645-51.
 37. Laurinavicius A, Hurwitz S, Renke HG. Collapsing glomerulopathy in HIV and non-HIV patients: a clinicopathological and follow-up study. *Kidney Int* 1999; 56:2203-13.
 38. Dickie P, Felsler J, Eckhaus M, et al. HIV-associated nephropathy in transgenic mice expressing HIV-1 gene. *Virology* 1991; 185:109-19.
 39. Bruggeman LA, Dikman S, Meng C, et al. Nephropathy in human immunodeficiency virus-1 transgenic mice is due to renal transgene expression. *J Clin Invest* 1997; 100:84-92.
 40. Dickie P, Roberts A, Uwiera R, et al. Focal glomerulosclerosis in proviral and c-fms transgenic mice links Vpr expression to HIV-associated nephropathy. *Virology* 2004; 322:69-81.
 41. Kajiyama W, Kopp JB, Marinos NJ, et al. Glomerulosclerosis and viral gene expression in HIV-transgenic mice: role of nef. *Kidney Int* 2000; 58:1148-59.
 42. Hanna Z, Kay DG, Rebai N, et al. Nef harbors a major determinant of pathogenicity for an AIDS-like disease induced by HIV-1 in transgenic mice. *Cell* 1998; 95:163-75.
 43. Husain M, Gusella GL, Klotman ME, et al. HIV-1 Nef induces proliferation and anchorage-independent growth in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1806-15.
 44. Abbott KC, Hypolite I, Welch PG, Agodoa LY. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival in the pre highly active antiretroviral therapy era. *J Nephrol* 2001; 14:377-83.
 45. US Renal Data System (USRDS): USRDS 2004 Annual Data Report: *Atlas of End-stage Renal Disease in the United States*. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2004.
 46. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS* 2004; 18:541-6.
 47. Berliner AR, Fine DM, Lucas GM, et al. Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy. *Am J Nephrol* 2008; 28:478-86.
 48. Williams DI, Williams DJ, Williams IG, et al. Presentation, pathology, and outcome of HIV associated renal disease in a specialist centre for HIV/AIDS. *Sex Transm Infect* 1998; 74:179-84.
 49. Levin ML, Palella F, Shah S, et al. HIV-associated nephropathy occurring before HIV antibody seroconversion. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:E39.
 50. Lescure FX, Plateau C, Pacanowski J, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:2349-55.
 51. Bigé N, Lantermier F, Viard JP, et al. Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1114-21.
 52. Han TM, Naicker S, Ramdial PK, Assounga AG. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int* 2006; 69:2243-50.
 53. D'Agati V, Appel GB. Renal pathology of human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol* 1998; 18:406-21.
 54. Berliner AR, Fine DM, Lucas GM, et al. Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy. *Am J Nephrol* 2008; 28:478-86.
 55. Atta MG, Choi MJ, Longenecker JC, et al. Nephrotic range proteinuria and CD4 count as noninvasive indicators of HIV-associated nephropathy. *Am J Med* 2005; 118:1288.
 56. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int* 2012; 82:840-56.
 57. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
 58. Atta MG, Gallant JE, Rahman MH, et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2809-2813.
 59. Stöhr W, Reid A, Walker AS, et al. DART Trial Team Glomerular dysfunction and associated risk factors over 4-5 years following antiretroviral therapy initiation in Africa. *Antivir Ther* 2011; 16:1011-1020.
 60. Winston JA, Burns GC, Klotman PE. Treatment of HIV-associated nephropathy. *Semin Nephrol* 2000; 20:293-298.
 61. Pope SD, Johnson MD, May DB. Pharmacotherapy for human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Pharmacotherapy* 2005; 25:1761-1772.
 62. Kimmel PL, Mishkin GJ, Umama WO. Captopril and renal survival in patients with human immunodeficiency virus nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:202-8.
 63. Wei A, Burns GC, Williams BA, et al. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 2003; 64:1462-71.
 64. Burns GC, Paul SK, Toth IR, Sivak SL. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1140-6.
 65. Eustace JA, Nuernberger E, Choi M, et al. Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids. *Kidney Int* 2000;

- 58:1253-60
66. Smith MC, Austen JL, Carey JT, *et al.* Prednisone improves renal function and proteinuria in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 1996; 101:41-8.
67. Ingulli E, Tejani A, Fikrig S, *et al.* Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr* 1991; 119:710-6.
68. Trullas JC, Cofan F, Tuset M, *et al.* Renal transplantation in HIV infected patients: 2010 update. *Kidney Int* 2011; 79:825-842.
69. Laradi A, Mallet A, Beaufils H, *et al.* HIV-associated nephropathy: outcome and prognosis factors. Groupe d' Etudes Nephrologiques d'Ile de France. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2327-2335.
70. Post FA, Campbell LJ, Hamzah L, *et al.* Predictors of renal outcome in HIV-associated nephropathy. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1282-9.
71. Haas M, Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with "lupus-like" features: A clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int* 2005; 67:1381-1390
72. Wearne N, Swanepoel CR, Boule A, *et al.* The spectrum of renal histologies seen in HIV with outcomes, prognostic indicators and clinical correlations. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:4109-4118.
73. Vitting KE, Gardenzwartz MH, Zabetakis PM, *et al.* Frequency of hyponatremia and nonosmolar vasopressin release in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1990; 263:973-8.
74. Tang WW, Kaptein EM, Feinstein EI, Massry SG. Hyponatremia in hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the AIDS-related complex. *Am J Med* 1993; 94:169-74.
75. Piédrola G, Casado JL, López E, *et al.* Clinical features of adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45:97-101.
76. Greenberg S, Reiser IW, Chou SY, Porush JG. Trimethoprim-sulfamethoxazole induces reversible hyperkalemia. *Ann Intern Med* 1993; 119:291-5.
77. Velázquez H, Perazella MA, Wright FS, Ellison DH. Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Ann Intern Med* 1993; 119:296-301.
78. Lachaal M, Venuto RC. Nephrotoxicity and hyperkalemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome treated with pentamidine. *Am J Med* 1989; 87:260-3.
79. Shah GM, Alvarado P, Kirschenbaum MA. Symptomatic hypocalcemia and hypomagnesemia with renal magnesium wasting associated with pentamidine therapy in a patient with AIDS. *Am J Med* 1990; 89:380-2.
80. Gradon JD, Fricchione L, Sepkowitz D. Severe hypomagnesemia associated with pentamidine therapy. *Rev Infect Dis* 1991; 13:511-2.

Síndrome hepatorenal

Varela-Jiménez Ricardo Emilio, Jiménez-Vega Aldo Rodrigo, Carrillo-Pérez Diego Luis, Carrillo-Maravilla Eduardo y Rodríguez-Ramírez Sonia.

Autor para correspondencia

Sonia Rodríguez Ramírez. Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Domicilio: Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.

Contacto al correo electrónico: sr_sr.1@hotmail.com

Palabras clave: Cirrosis hepática, lesión renal aguda, síndrome hepatorenal, terapia de reemplazo renal, trasplante hepático ortotópico.

Keywords: Acute kidney injury, hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, orthotopic liver transplantation, renal replacement therapy.



Síndrome hepatorenal

Varela-Jiménez RE^o, Jiménez-Vega AR^b, Carrillo-Pérez DL^o, Carrillo-Maravilla E^o, Rodríguez-Ramírez S^o

Resumen

El síndrome hepatorenal es una forma de lesión renal aguda pre-renal que no responde a expansión de volumen. Ocurre en pacientes con cirrosis hepática avanzada o insuficiencia hepática aguda y a pesar de tener una baja incidencia, confiere una alta mortalidad. Es un diagnóstico de exclusión, que comparte características clínicas con otras causas de lesión renal aguda en el paciente con cirrosis hepática, lo que hace particularmente difícil su diagnóstico y tratamiento temprano. La peritonitis bacteriana espontánea es el principal factor desencadenante y debe ser descartada en todo paciente con cirrosis y deterioro de la función renal. La prevención es la mejor forma de tratamiento. Debe utilizarse profilaxis antibiótica primaria en pacientes con riesgo de peritonitis, así como el empleo de albúmina en paracentesis de gran volumen y uso racional de diuréticos y nefrotóxicos. Los fármacos betabloqueadores deben suspenderse posterior al primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea. El trasplante hepático ortotópico es el tratamiento de elección y debe considerarse en todo paciente con síndrome hepatorenal. En pacientes no candidatos a trasplante hepático, la terapia de reemplazo renal no mejora el pronóstico. El trasplante simultáneo de hígado-riñón está indicado en pacientes con terapia dialítica pre-trasplante mayor a 8 semanas.

Palabras clave: Cirrosis hepática, lesión renal aguda, síndrome hepatorenal, terapia de reemplazo renal, trasplante hepático ortotópico.

Hepatorenal syndrome

Abstract

Hepatorenal syndrome is a form of pre-renal acute kidney injury that shows no response to volume expansion. It occurs in patients with advanced liver cirrhosis or acute liver failure, and despite having a low incidence it has a high mortality. Its diagnosis is of exclusion and shares clinical characteristics with other causes of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis, making it particularly difficult to diagnose and treat early. Spontaneous bacterial peritonitis is the main triggering factor and must be discarded in every patient with cirrhosis and kidney function deterioration. Prevention is the best manner of treatment. Primary antibiotic prophylaxis should be used in patients with a high risk of spontaneous bacterial peritonitis, as well as albumin in large volume paracentesis and rationalized use of diuretics and nephrotoxins. The use of beta-blockers should be suspended after the first episode of spontaneous bacterial peritonitis. Orthotopic liver transplantation is the treatment of choice and should be considered in every patient with hepatorenal syndrome. In non-candidate patients for orthotopic liver transplantation, renal replacement therapy has no improvement in prognosis. Simultaneous liver-kidney transplantation is indicated for patients in pre-transplant dialysis therapy higher than 8 weeks.

Key words: Acute kidney injury, hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, orthotopic liver transplantation, renal replacement therapy.

a. Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México.

b. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México.

Autor para correspondencia

Sonia Rodríguez Ramírez.
Departamento de Medicina Interna,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán". Domicilio:
Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección
XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.
Contacto al correo electrónico:
sr_sr.1@hotmail.com

Introducción

El síndrome hepatorenal (SHR) es una forma de lesión renal aguda funcional que se genera en los pacientes con cirrosis hepática avanzada o insuficiencia hepática aguda. Clínicamente, se caracteriza por una lesión renal prerrenal que no responde a la expansión con volumen. Debe considerarse un diagnóstico de exclusión dentro de las causas de daño renal agudo en el paciente con cirrosis. A pesar de que su incidencia es baja, se asocia a una alta mortalidad ya que más del 50% de los pacientes mueren en el primer mes si no se ofrece tratamiento.¹

Epidemiología

El SHR constituye tan sólo una minoría entre las diversas causas de lesión renal aguda (LRA) en el paciente con cirrosis hepática (CH). En el estudio de Montoliu y colaboradores, se evaluó a 129 pacientes con cirrosis y ascitis evaluados por LRA, se reportó una incidencia para SHR de 7.6%.²

La prevalencia del SHR ha disminuido en las últimas dos décadas, probablemente por el uso de profilaxis antibiótica para peritonitis bacteriana espontánea (PBE). En 1993, la probabilidad de un paciente con cirrosis y ascitis para desarrollar SHR a 5 años era del 39%. En el 2006, esta probabilidad disminuyó a tan solo 11.4%.^{3,4}

La gravedad del daño hepático determina la prevalencia del SHR. En estadios tempranos de CH el diagnóstico de LRA difícilmente será consecuencia de SHR. Al contrario, en pacientes cirróticos con ascitis resistente a diuréticos, hasta un 20% de los episodios de LRA serán consecuencia de SHR.⁵ Sin embargo, el SHR también ocurre en pacientes sin daño hepático previo, ya que aproximadamente el 27% de los pacientes con insuficiencia hepática aguda lo desarrollan.⁶

El 60% de los casos de LRA son de etiología funcional (azoemia pre-renal, y síndrome hepatorenal) relacionados a cambios hemodinámicos del paciente cirrótico y el restante a consecuencia de daño estructural renal, principalmente tubular (necrosis tubular aguda).⁷

Fisiopatología

Teoría de la vasodilatación arterial periférica

Clásicamente se ha descrito que la resistencia al flujo sanguíneo portal por distorsión de la arquitectura hepática condiciona hipertensión portal y vasodilatación sistémica y esplácnica por sobreproducción de óxido nítrico y otros potentes vasodilatadores. El resultado es disminución en el volumen circulante efectivo, que estimula barorreceptores en el seno carotideo y arco aórtico con la activación del sistema renina angiotensina (SRA), sistema nervioso simpático (SNS) y liberación no osmótica de vasopresina. La estimulación de estos tres sistemas contribuye al mantenimiento de la presión arterial a expensas de vasoconstricción renal con retención de sodio y agua.

A pesar del estado hiperdinámico característico del paciente cirrótico, con la progresión a estadios avanzados el gasto cardíaco es insuficiente para situaciones de estrés, lo que exacerba la hipoperfusión y vasoconstricción renal y contribuye a la instauración del síndrome. Esta disfunción miocárdica se denomina cardiomiopatía cirrótica.

En condiciones normales, el flujo sanguíneo renal es constante a pesar de fluctuaciones en la presión arterial. En el paciente cirrótico sin embargo, la activación crónica del SNS y la producción local de sustancias vasoconstrictoras (tromboxano A2, endotelina-1, etc.) originan que el flujo renal sea dependiente de la presión arterial, incrementando el riesgo de disfunción por hipoperfusión renal en estados dependientes de autoregulación renal como hipovolemia, uso de nefrotóxicos, sepsis, etc. (teoría del segundo golpe).⁸

La evidencia en la literatura a favor de este mecanismo fisiopatológico es fuerte debido a que el uso de vasoconstrictores espláncnicos y albúmina mejoran la función renal.

Hipótesis del reflejo hepatorenal

A pesar de que la teoría de la vasodilatación periférica explica varios de los hallazgos observados en la cirrosis hepática descompensada, evidencia reciente apunta a la directa interacción entre el hígado y riñón como origen del síndrome. Esta interacción es multifactorial e implica la presencia de osmo, quimio y barorreceptores a nivel hepático que sensan estímulos diversos como el incremento de la osmolalidad y la distensión venosa portal, desencadenando cambios específicos en la función renal (vasoconstricción e incremento en la absorción de sodio y agua). Este “reflejo hepatorenal” parece explicar de manera más acertada los hallazgos observados tanto en los estadios iniciales de la cirrosis como en la fase descompensada de ésta.⁹

Mediadores inmunológicos

Hasta en el 40% de los pacientes con SHR no hay respuesta al tratamiento con vasoconstrictores y expansores de volumen,¹⁰ lo que sugiere la existencia de mecanismos no vasopresores adyuvantes en el desarrollo del síndrome.¹¹

Un mecanismo propuesto es la traslocación bacteriana la cual se encuentra incrementada en pacientes con cirrosis, favoreciendo disfunción circulatoria. Esta hipótesis se sustenta por estudios donde la administración de antibióticos profilácticos como norfloxacino para la descontaminación intestinal, reduce la incidencia de SHR y la mortalidad de estos pacientes.¹²

Recientemente se ha descrito la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en ausencia de infección, como un factor patogénico y pronóstico para el desarrollo de disfunción renal funcional en pacientes con cirrosis.¹³

Factores precipitantes

El SHR se desarrolla de forma espontánea en un 50% de los casos. En el resto de los pacientes pueden identificarse uno o más factores desencadenantes. Las causas más frecuentes son las infecciones bacterianas (57%), hemorragia gastrointestinal (36%) y paracentesis sin el adecuado aporte de albúmina (7%).³

Entre las infecciones bacterianas, la PBE es el principal desencadenante presentándose en el 33% de los pacientes en quienes se diagnostica, incluso a pesar del apropiado tratamiento de la infección.¹⁴ Las infecciones urinarias

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal

- Cirrosis con ascitis.
- Creatinina sérica mayor 1.5 mg/dL.
- Ausencia de mejoría de la creatinina sérica (<1.5 mg/dL) después de dos días de haber suspender diuréticos y la expansión de volumen con albúmina (1 g/kg de peso, dosis máxima de 100 g/día).
- Ausencia de choque.
- No antecedente de uso de nefrotóxicos.
- Ausencia de signos de enfermedad renal intrínseca (proteinuria mayor a 500 mg/día, hematuria mayor a 50 eritrocitos por campo de alto poder o anomalías en el ultrasonido renal).

Tomado de Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56:1310-8.

también precipitan el desarrollo de SHR en 15% de los casos, mientras que otras infecciones como celulitis o neumonía rara vez lo hacen.¹⁵ Los factores descritos para el desarrollo de LRA posterior a una infección bacteriana son a) la gravedad de la infección, b) el puntaje de MELD (*Model for End stage Liver Disease* por sus siglas en inglés) al diagnóstico de la infección y c) la persistencia de infección a pesar del tratamiento antibiótico.¹⁶

Después de las infecciones, la disminución del volumen intravascular (uso excesivo de diuréticos, paracentesis, sangrado gastrointestinal, diarrea, vómito) es la segunda causa precipitante de SHR, seguido del uso de agentes nefrotóxicos, cirugía y hepatitis aguda (alcohólica o viral).¹⁷

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), a la vez que pueden inducir resistencia a los diuréticos, pueden causar falla renal en pacientes con cirrosis ya que en ellos la función renal es extremadamente dependiente de la síntesis renal de prostaglandinas.¹⁸

Criterios diagnósticos

No existe un marcador específico para el SHR por lo que su diagnóstico recae en la exclusión de otras causas de LRA. En 1994, el Club Internacional de Ascitis estableció los criterios diagnósticos y subdividió al síndrome en 2 tipos de acuerdo a su velocidad y severidad de instauración. En 2007, estos

criterios fueron actualizados y se muestran en la tabla 1.

Es importante considerar a los 2 tipos de SHR como entidades diferentes y no como estadios de una misma enfermedad. El SHR tipo 1 tiene una presentación abrupta (elevación de la creatinina sérica >2.5 mg/dL en menos de dos semanas), generalmente se asocia a falla multiorgánica, tiene peor pronóstico (sobrevida del 10% a los 90 días) y se identifica un factor desencadenante en el 70-100% de los casos. Al contrario, en el SHR tipo 2 generalmente no hay una causa desencadenante, se presenta en pacientes con ascitis refractaria y el promedio de supervivencia al diagnóstico es de 6 meses.¹⁵

Diagnóstico diferencial

La diferenciación entre SHR y otros tipos de LRA debe basarse en la exclusión de deshidratación, hipotensión/choque, infecciones bacterianas, empleo de nefrotóxicos, entre otros como causas de LRA. Dentro del abordaje se debe también solicitar un examen general de orina y un ultrasonido renal. El abordaje diagnóstico de un paciente con cirrosis y ascitis con lesión renal aguda se muestra en la figura 1.

Algunos parámetros de utilidad en el diagnóstico diferencial de las principales causas de lesión renal aguda en el paciente cirrótico se muestran en la tabla 2.¹⁹

La importancia del diagnóstico diferencial radica en que cada etiología requiere un tratamiento específico. La azoemia prerrenal debe ser tratada de forma agresiva con expansión de volumen, mientras que en la necrosis tubular aguda (NTA) no es de utilidad e incluso puede ser perjudicial.²⁰ Desafortunadamente, el establecimiento del diagnóstico específico es difícil y no es infrecuente una mala clasificación etiológica a pesar del esfuerzo clínico. El principal diagnóstico diferencial del SHR tipo 1 es la NTA ya que ambas entidades se caracterizan por un rápido inicio y deterioro en la función renal. Los marcadores tradicionales para diferenciar entre las dos condiciones como la presencia de cilindros granulosos o la fracción excretada de sodio (FeNa) son poco sensibles.¹⁵

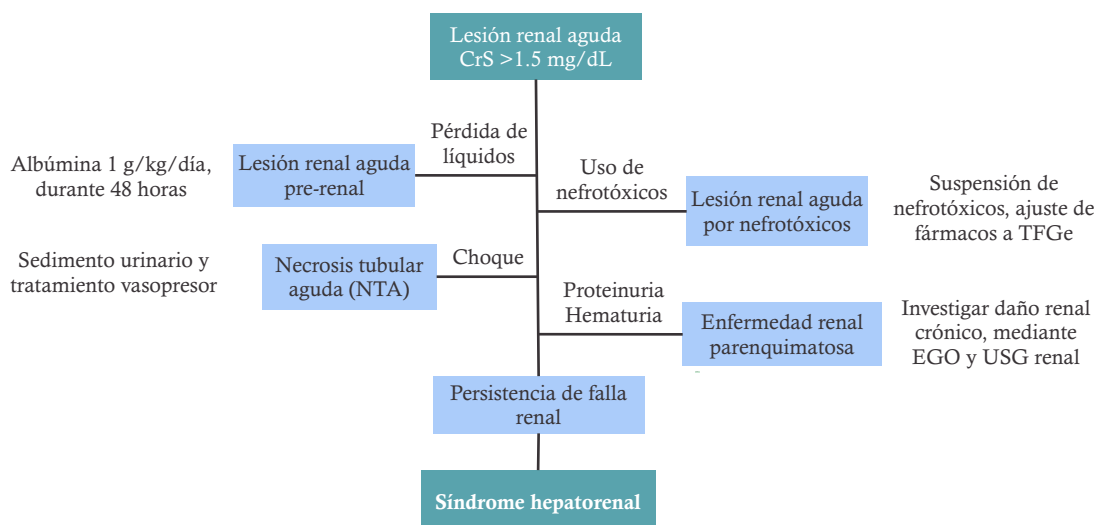


Figura 1. Consideraciones diagnósticas y de tratamiento en el paciente cirrótico y ascitis con lesión renal aguda.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial del paciente cirrótico con lesión renal aguda

Etiología	Falla renal pre-renal	Síndrome hepatorenal	Necrosis tubular aguda
Desencadenantes	Diuréticos, diarrea, hemorragia	PBE, paracentesis	Choque séptico, nefrotóxicos, medio de contraste
OsmU NaU	OsmU >500 mOsm/kg NaU <10 mEq/L	OsmU >500 mOsm/kg NaU <10 mEq/L	OsmU <350 mOsm/kg NaU >20 mEq/L
Sedimento urinario	No cilindros	No cilindros	Cilindros granulosos/ epiteliales
Tratamiento	Expansión de volumen --> normalización de Cr	Expansión de volumen --> no normalización de Cr	Expansión de volumen --> no normalización de Cr

OsmU: Osmolaridad urinaria; NaU: Sodio urinario.

En el estudio de Wadei y colaboradores, el 54% de pacientes cirróticos con NTA documentada por biopsia renal pre-trasplante presentaron FeNa <1%.²¹

Recientemente se han descrito múltiples biomarcadores urinarios (lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos, interleucina 18, molécula de lesión renal, proteína hepática transportadora de ácidos grasos) en LRA estructural y funcional en pacientes cirróticos. Aunque su elevación en la orina sugiere daño tubular (NTA), su especificidad se ve afectada por condiciones como infecciones (particularmente urinarias) o enfermedades autoinmunes que pueden elevarlos en ausencia de daño renal. Por lo tanto, su implicación clínica inmediata pudiese ser la exclusión de LRA estructural significativa, con pocas probabilidades de respuesta a tratamiento con expansión de volumen.²²⁻²⁴

Tratamiento

Prevención del SHR

Debido a su mal pronóstico, el mejor tratamiento es la prevención. La tabla 3, resume las medidas preventivas de acuerdo al grupo de riesgo de pacientes cirróticos.

En el trabajo publicado por Mandorfer y colaboradores en el que se estudió a 607 pacientes, se observó que el uso de beta-bloqueadores en el subgrupo con PBE presentó mayor compromiso hemodinámico, disminución en la sobrevida libre de trasplante, incremento en las tasas de hospitalización e incremento en la incidencia de SHR y LRA, en comparación con pacientes sin estos medicamentos, concluyendo que este grupo de pacientes no se benefician de recibir beta-bloqueadores.²⁸ Otra medida preventiva de importancia es la reposición de albúmina durante las paracentesis de gran volumen definidas como mayores a 5 litros. Debido al costo económico de la albúmina intravenosa se ha sugerido el empleo de la mitad de la dosis (4 g/kg por litro removido) sin diferencias en la incidencia de disfunción circulatoria inducida por paracentesis a la semana del procedimiento y en la morbimortalidad a 6 meses.²⁶

Medidas generales

Cuando la LRA ocurre, los posibles factores precipitantes deben ser identificados y tratados (descontinuar el uso de nefrotóxicos, prescribir el tratamiento apropiado para las

infecciones bacterianas y hemorragias gastrointestinales, etc). Se debe suspender diuréticos y garantizar un adecuado volumen arterial efectivo mediante la administración de albúmina como expansor de volumen. El tratamiento de la ascitis debe continuar con paracentesis repetidas, con la finalidad de disminuir los efectos deletéreos de la hipertensión intra-abdominal sobre la función renal.³¹

Tabla 3. Medidas recomendadas para la prevención de lesión renal aguda en pacientes con cirrosis hepática

Grupo de riesgo	Medidas preventivas
Ascitis	* Uso racional de diuréticos. * Evitar uso de AINES, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) / antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), aminoglucósidos, medios de contraste. * Profilaxis primaria si proteínas en líquido de ascitis (<1.5 g/dL) y al menos dos de los siguientes: creatinina sérica \geq 1.2 mg/dL, BUN \geq 25 mg/dL, sodio sérico \leq 130 mEq/L, Child-Pugh \geq 9 puntos con bilirrubina total \geq 3 mg/dL. ¹²
Paracentesis de gran volumen (>5 litros)	* Albúmina intravenosa (8 g por litro removido). ²⁵ * Considerar albúmina intravenosa 4 g por litro removido, de existir limitación económica. ²⁶
Peritonitis bacteriana espontánea	* Identificación y tratamiento temprano de infección. * Albúmina intravenosa (1.5 g/kg al diagnóstico, 1 g/kg al día 3). ²⁷ * Profilaxis secundaria indefinida. ²⁵ * Suspensión de fármacos beta-bloqueadores. ²⁸
Infecciones bacterianas	* Considerar albúmina intravenosa (1.5 g/kg al diagnóstico, 1 g/kg al día 3). ²⁹
Hemorragia gastrointestinal	* Reanimación temprana incluyendo terlipresina, en caso de hemorragia variceal. * Profilaxis antibiótica por 3-5 días. ³⁰
Hepatitis alcohólica	* Pentoxifilina 400 mg VO cada 8 horas por 28 días. ⁶

Tratamiento específico para SHR

Vasopresores y albúmina

El objetivo de administrar vasopresores en el tratamiento del SHR tipo 1 es producir vasoconstricción en el territorio esplácnico que se encuentra dilatado, para redistribución del flujo y aumento de la perfusión renal. Los vasopresores estudiados incluyen análogos de vasopresina (terlipresina) y agonistas alfa adrenérgicos por vía intravenosa (norepinefrina) y vía oral (midodrina) este último asociado a octreótide subcutáneo. Estos fármacos se administran conjuntamente con albúmina para aumentar el volumen arterial efectivo. Las dosis y modalidades empleadas en ensayos clínicos de pacientes con SHR se resumen en la tabla 4.³²

El tratamiento debe continuar hasta que la función renal se haya normalizado (creatinina sérica <1.5 mg/dL) o con respuesta parcial (mejoría del 50% en el valor de creatinina, pero sin descender de 1.5 mg/dL) por un máximo de 14 días o suspenderse en pacientes no respondedores posterior a 4 días de tratamiento.³³ La reversión del SHR se observa entre 44-52% de los pacientes tratados con terapia vasopresora y albúmina, en comparación con 9-13% en pacientes tratados únicamente con albúmina.^{10,34-36} Sin embargo, la recurrencia se observa en aproximadamente 50% de los pacientes.³⁶

Actualmente el fármaco más utilizado es la terlipresina. Su administración se asocia a mejoría en diversos parámetros hemodinámicos y la reversión del síndrome entre los 5-7 días de tratamiento. El principal factor asociado a una respuesta favorable es una creatinina sérica menor a 5.5 mg/dL al inicio del tratamiento. Otros predictores de respuesta son una bilirrubina total menor a 10 mg/dL y el incremento de 5 mmHg en la presión arterial media con su administración.¹⁰ Los efectos adversos a terlipresina se observan en 10-20% de los pacientes, sin embargo en menos del 1% se requiere suspensión del tratamiento.³⁷ Su empleo en infusión continua se asocia a una mejor respuesta con reversión del síndrome hasta en un 75% y disminución de efectos adversos en comparación con inyecciones en bolo.^{38,39} La terlipresina está contraindicada en pacientes con antecedente de enfermedad arterial periférica, cardiopatía isquémica o enfermedad vascular cerebral.³³ A pesar de que son pocos los estudios que han comparado la eficacia de los distintos vasopresores, hasta ahora ninguno ha demostrado superioridad. La norepinefrina ha demostrado ser segura y eficaz como la terlipresina, con la

Tabla 4. Esquemas terapéuticos vasopresores en síndrome hepatorenal

* **Terlipresina** (0.5-1 mg cada 4-6 h, incrementar el día 4 a 2 mg cada 4-6 h si la creatinina no ha disminuido >30% de su basal) + **albúmina** (1 g/kg/día por 48 h seguida de 20-40 g/día).

* **Norepinefrina** intravenosa (0.5-3 mg/h como infusión intravenosa ajustada para incrementar 10 mmHg la presión arterial media incluso en ausencia de hipotensión o choque) + **albúmina** (1 g/kg por 48 h seguida de 20-40 g/día).

* **Midodrina** oral (dosis inicial de 7.5 mg tres veces al día con incremento a 12.5-15 mg tres veces al día tanto como sea necesario para incrementar la presión arterial media de 15 mmHg) + **octreótide** 100 mcg subcutáneo tres veces al día y si la función renal no mejora 200 mcg SC tres veces al día en el día dos + **albúmina** (1 g/kg por 48 h seguida de 20-40 g/día).

ventaja de tener un costo tres veces menor.⁴⁰

Derivación porto sistémica intrahepática transyugular (DPIT)

La DPIT es una prótesis que comunica la vena porta y las venas supra hepáticas. Se coloca por vía transyugular y tiene como objetivo disminuir la presión portal. En el SHR tipo 1, mejora la función circulatoria, reduce la actividad de los sistemas vasoconstrictores y se asocia con incremento en la perfusión renal y del filtrado glomerular, con una disminución de la creatinina hasta en un 60% de los pacientes.^{41,42} Sin embargo, su aplicabilidad es baja, por que este grupo de pacientes con frecuencia tiene contraindicaciones para su uso. En el SHR tipo 2, mejora la sobrevida en comparación con paracentesis terapéuticas de repetición (77% vs 52% a 1 año, respectivamente), por lo que su uso se justifica como terapia puente al THO o en pacientes no candidatos como medida para retrasar la progresión del daño renal.^{43,44}

La DPIT puede causar insuficiencia cardiaca e incrementa el riesgo de encefalopatía hepática, por lo tanto la función cardiaca y el antecedente de encefalopatía hepática deben ser evaluados antes de considerar esta estrategia de tratamiento. Las contraindicaciones absolutas incluyen falla hepática grave (bilirrubina total >5 mg/dL, INR >2 o Child-Pugh >11 puntos), encefalopatía hepática grave o de difícil manejo, y enfermedad cardiopulmonar grave (hipertensión pulmonar y/o fracción de eyección <50%).³³

Terapia de reemplazo renal

Los criterios para el inicio de terapia de reemplazo renal (TRR) en pacientes con SHR no son diferentes al resto de pacientes sin este síndrome. La terapia de reemplazo renal continua (TRRC) es preferible en pacientes con inestabilidad hemodinámica, hipertensión intracraneal, falla hepática aguda fulminante o falla hepática aguda sobre crónica. Debe ser reservada a pacientes con un componente reversible como en los casos de hepatitis alcohólica o con plan de THO. En un estudio reciente de pacientes con SHR 1, la TRR no mostró beneficio en la supervivencia de pacientes no trasplantados.⁴⁵ Cabe mencionar que hasta el 40% de los pacientes permanecen en diálisis posterior al trasplante hepático.⁴⁶ En el contexto de SHR, los pacientes que deben someterse a un trasplante simultáneo hígado-riñón son aquellos con creatinina >2 mg/dL y que hayan requerido TRR por más de 8 semanas.⁴⁷

Trasplante hepático ortotópico (THO)

El trasplante hepático es el tratamiento definitivo del SHR tipo 1 y 2, por lo que debe considerarse en todos los pacientes que no tengan contraindicación. La sobrevida pos-trasplante a 3 años en pacientes con SHR tipo 1 es menor (65%), en comparación con la sobrevida general de pacientes trasplantados sin SHR (80%).⁴⁸

Conclusiones

El SHR representa una minoría de las causas de LRA en

pacientes cirróticos. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su desarrollo ha permitido el establecimiento oportuno de medidas preventivas que disminuyen su incidencia. Los criterios diagnósticos continúan siendo poco sensibles y específicos, y al ser un diagnóstico de exclusión, el tratamiento dirigido suele postergarse. Desafortunadamente, las estrategias diagnósticas actuales continúan siendo incapaces en la distinción de enfermedad estructural y funcional. Es urgente

el desarrollo de biomarcadores que esclarezcan la etiología de forma temprana, y permitan la implementación de terapias específicas para la modificación del pronóstico. El THO es el tratamiento definitivo del SHR, los agentes vasoconstrictores, la derivación percutánea porto-sistémica (DPIT) y la terapia de reemplazo renal (TRR) deben ser utilizadas sólo como puente a la realización del mismo.

Conflicto de interés: Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

- Møller S, Krag A, Bendtsen F. Kidney injury in cirrhosis: pathophysiological and therapeutic aspects of hepatorenal syndromes. *Liver Int* 2014; 34:1153-63.
- Montoliu S, Ballesté B, Planas R, et al. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastroenterol Hepatology* 2010; 8:616-622.
- Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105:229-36.
- Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1385-94.
- Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; 56:810-8.
- Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:1637-48.
- Wong F, Murray P. Kidney damage biomarkers: Novel tools for the diagnostic assessment of acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2014; 60:455-7.
- Schrier RW, Shchekochikhin D, Ginès P. Renal failure in cirrhosis: prerenal azotemia, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:2625-8.
- Rzouq F, Alahdab F, Olyae M. New insight into volume overload and hepatorenal syndrome in cirrhosis, "the hepatorenal reflex hypothesis". *Am J Med Sci* 2014; 348:244-8.
- Nazar A, Pereira GH, Guevara M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51:219-26.
- Adebayo D, Morabito V, Davenport A, Jalan R. Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy. *Kidney Int* 2014; doi: 10.1038/ki.2014.338.
- Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-824.
- Thabut D, Massard J, Gangloff A, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007; 46:1872-82.
- Fagundes C, Ginès P. Hepatorenal syndrome: a severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2012; 59:874-85.
- Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56:1310-8.
- Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; 45: 223-229.
- Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9:382-91.
- Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1279-90.
- Hartleb M, Gutkowski K. Kidneys in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2012; 18:3035-49.
- Schrier RW. Fluid administration in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:733-739.
- Wadei HM, Geiger XJ, Cortese C, et al. Kidney allocation to liver transplant candidates with renal failure of undetermined etiology: role of percutaneous renal biopsy. *Am J Transplant* 2008; 8:2618-26.
- Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57:267-73.
- Verna EC, Brown RS, Farrand E, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2362-70.
- Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014; 60:622-32.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53:397-417.
- Alessandria C, Elia C, Mezzabotta L, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig Liver Dis* 2011; 43:881-6.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341:403-9.
- Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014; 146:1680-90.
- Guevara M, Terra C, Nazar A, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012; 57:759-65.
- Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:509-18.
- Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Lenhardt C, Huber W, Schmid RM. Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Med* 2009; 35:152-6.
- Venkat D, Venkat KK. Hepatorenal syndrome. *South Med J* 2010; 103:654-61.
- Nadim M, Kellum J, Davenport A, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2012; 16:R23.
- Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134:1352-9.
- Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type I hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134:1360-1368.
- Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:935-44.
- Krag A, Borup T, Møller S, Bendtsen F. Efficacy and safety of terlipressin in cirrhotic patients with variceal bleeding or hepatorenal syndrome. *Adv Ther* 2008; 25:1105-40.
- Angeli P, et al. Terlipressin given as continuous intravenous infusion versus terlipressin given as intravenous boluses in the treatment of type I hepatorenal syndrome (HRS) in patients with cirrhosis [abstract 175]. *J Hepatol* 50 (Suppl. 1), S73 (2009).
- Gerbes AL, Huber E, Gulberg V. Terlipressin for hepatorenal syndrome: continuous infusion as an alternative to i.v. bolus administration. *Gastroenterology* 2009; 137:1179-81.
- Singh V, Ghosh S, Singh B, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012; 56:1293-8.
- Guevara M, Ginès P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28:416-22.
- Bresing KA, Textor J, Perz J, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47:288-95.
- Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004; 40:629-35.
- Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20:2704-14.
- Sourianarayanan A, Raina R, Garg G, McCullough AJ, O'Shea RS. Management and outcome in hepatorenal syndrome: need for renal replacement therapy in non-transplanted patients. *Int Urol Nephrol* 2014; 46:793-800.
- Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type I hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:478-82.
- Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008; 8:2243-2251.
- Cárdenas A, Ginès P. Management of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2011; 60:412-21.

Hiponatremia: abordaje diagnóstico y tratamiento

Jiménez-Vega Aldo Rodrigo, Carrillo-Pérez Diego Luis y Carrillo-Maravilla Eduardo.

Autor para correspondencia

Eduardo Carrillo Maravilla. Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Domicilio: Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.

Contacto al correo electrónico: carrillomaravillaeduardo@gmail.com

Palabras clave: Brecha osmolar, hipovolemia, osmolalidad, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD), sodio, solución salina hipertónica, vasopresina.

Keywords: Hypertonic saline solution, hypovolemia, osmolality, osmolal gap, sodium, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH), vasopressin.



Hiponatremia: abordaje diagnóstico y tratamiento

Jiménez-Vega AR^a, Carrillo-Pérez DL^b, Carrillo-Maravilla E^b

Resumen

La hiponatremia es la principal alteración electrolítica observada en la práctica clínica, es de etiología multifactorial, y resultado de una alteración en la excreción de agua por niveles elevados de vasopresina en combinación con ingesta de agua libre. La vasopresina se incrementa por diversas condiciones clínicas frecuentes, como la secreción inadecuada de hormona antidiurética, estados de depleción del volumen arterial efectivo circulante, estados postoperatorios, trastornos del sistema nervioso central y trauma. Esta condición puede explicar una gran variedad de síntomas clínicos, desde leves a graves e incluso mortales. La presencia de signos o síntomas de encefalopatía hiponatémica obligan a tratamiento previo al diagnóstico etiológico. Esta revisión enfatiza el abordaje diagnóstico sistematizado basado en pruebas de laboratorio (cálculo de brecha osmolal, osmolaridad urinaria, sodio urinario, fracción excretada de sodio, urea y ácido úrico) útiles en la diferenciación de los diferentes tipos de hiponatremia, modalidades de tratamiento y métodos de corrección apropiados en las diferentes entidades que cursan con este frecuente desequilibrio hidroelectrolítico.

Palabras clave: Brecha osmolar, hipovolemia, osmolaridad, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD), sodio, solución salina hipertónica, vasopresina.

Hyponatremia: diagnostic approach and treatment

Abstract

Hyponatremia is the most common electrolyte disturbance in clinical scenarios. The etiology of this condition is multifactorial, and is caused by an alteration in the water excretion due to high levels of vasopressin and free water ingestion. Vasopressin levels increases in various scenarios like inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome, effective circulating volume depletion, postsurgical states, central nervous system alterations and trauma. This condition may explain a variety of clinical syndromes that range from mild to severe and even mortal conditions. Treatment must be given before investigating the main cause in the presence of signs and symptoms of hyponatremic encephalopathy.

This review emphasizes the importance of systematic approach based on laboratory tests (osmolal gap, urinary osmolality, urinary sodium, uric acid, urea and sodium excretion fraction). These tests are of extreme importance to classify treat and correct appropriately the different entities associated to hyponatremia.

Key words: Hypertonic saline solution, hypovolemia, osmolality, osmolal gap, sodium, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH), vasopressin.

a. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México.

b. Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México.

Autor para correspondencia

Eduardo Carrillo Maravilla.
Departamento de Medicina Interna,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán". Domicilio:
Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección
XVI, Tlalpan C.P. 14000, México D.F.
Contacto al correo electrónico:
carrillomaravillaeduardo@gmail.com

Introducción

La hiponatremia es la alteración clínica caracterizada por concentraciones de sodio en sangre menores a 135 mEq/L. Es el trastorno electrolítico más frecuentemente encontrado en la práctica clínica, puede ocurrir hasta en uno de cada tres pacientes hospitalizados. Sin embargo, la prevalencia de hiponatremia depende de la población de pacientes estudiada, alrededor de 7% en pacientes ambulatorios, 38% en pacientes hospitalizados de forma aguda, y tan altas como 53% entre pacientes geriátricos institucionalizados.^{1,2} La hiponatremia es un predictor de mortalidad en la población general,³ y enfermedades comunes como insuficiencia cardíaca, cirrosis, enfermedad renal crónica, infarto al miocardio, enfermedad tromboembólica y neumonía.⁴ Puede explicar una gran variedad de síntomas clínicos, desde leves a graves e incluso mortales. Incluso en pacientes considerados “asintomáticos” en virtud de una exploración neurológica normal, cada vez se observa mayor evidencia que sugiere que la hiponatremia crónica puede ser responsable de efectos adversos inaparentes como: deterioro cognitivo, trastornos de la marcha, progresión a osteoporosis, e incluso incremento en el riesgo de caídas y fracturas.⁵

Fisiopatología

Trastornos del sodio y agua

La osmolalidad plasmática es el principal indicador de la homeostasis del agua corporal total (ACT) y está determinada en gran medida por las concentraciones de sodio plasmático. Las alteraciones en la concentración del sodio plasmático reflejan un trastorno en el balance de agua corporal total o del sodio y potasio intercambiable, como se observa en la fórmula de Edelman (figura 1).⁶

La hiponatremia por lo general implica un estado de exceso de agua en relación al sodio, por lo tanto es una alteración del balance del agua más que el propio balance del sodio. Sólo en algunos casos se debe a depleción absoluta de sodio corporal total (ejemplo, nefropatías perdedoras de sal, uso de diuréticos e hipovolemia). El agua corporal total puede incrementarse como resultado de una ingesta incrementada de agua o disminución en la excreción de agua (acuarexis) por liberación no osmótica de vasopresina la cual puede estar incrementada apropiadamente en casos de disminución del volumen arterial efectivo circulante (VAEC), o

$$[\text{Na}^+]_s = \frac{\text{Na}^+i + \text{K}^+i}{\text{ACT}}$$

Figura 1. La patogénesis de la hiponatremia se deriva de la fórmula de Edelman. La hiponatremia hipotónica, representa un exceso de agua en relación a las reservas de sodio y potasio corporales. En este contexto los pacientes pueden tener sodio intercambiable (Naⁱ) disminuido, normal o aumentado; potasio intercambiable (Kⁱ) disminuido o normal; agua corporal total (ACT) disminuida, normal o aumentada.

inapropiadamente por estímulos como náusea, dolor, estrés, fármacos, neoplasias, enfermedades pulmonares y del sistema nervioso central.

La hiponatremia es un estado patológico en el cual la respuesta primaria sería un aumento en la excreción de agua. En estados en los que coexiste hiponatremia (estado hipoosmolar) y una disminución del VAEC, la respuesta esperada sería una supresión de vasopresina en relación a hipoosmolalidad (< 280 mOsm/kg) y una secreción de vasopresina en respuesta al VAEC disminuido. Sin embargo el organismo sacrifica osmolalidad por perfusión, siendo una respuesta adaptativa de supervivencia, motivo por lo cual se genera y mantiene la hiponatremia en estados de depleción de VAEC (hipovolemia, cirrosis, insuficiencia cardíaca).^{7,8}

Clasificación

La hiponatremia puede ser clasificada con base a diferentes parámetros (tabla 1). Estos incluyen la concentración de sodio en sangre, tiempo de desarrollo, gravedad de los síntomas, osmolalidad plasmática y estado de volumen.⁹

Manifestaciones clínicas

La hiponatremia está asociada a un amplio espectro de manifestaciones neurológicas que van desde síntomas *leves* como alteraciones en la marcha, deterioro cognitivo, caídas; *moderadas* con síntomas no específicos (náusea, cefalea, confusión); *graves* con déficits más significativos (desorientación, obnubilación, déficits neurológicos focales, convulsiones).¹⁰

Los síntomas graves no ocurren generalmente sino hasta alcanzar cifras de sodio menores a 125 mEq/L, sin embargo el factor más importante para el desarrollo de síntomas es la velocidad de instauración (aguda o crónica), el desarrollo rápido es frecuentemente asociado a síntomas neurológicos graves (encefalopatía hiponatrémica), mientras el desarrollo gradual durante días a semanas es comúnmente asociado con

Tabla 1. Clasificación de la hiponatremia

Concentración de sodio plasmático	Tiempo de desarrollo	Gravedad de los síntomas	Osmolalidad plasmática	Estado de volumen
<i>Leve</i> 135-130 mEq/L	<i>Aguda</i> <48 horas	<i>Leve o “asintomática”</i> (caídas, deterioro cognitivo)	<i>No hipotónica</i> (hiperosmolares, isosmolares)	<i>Hipovolemia</i>
<i>Moderada</i> 129 – 125 mEq/L	<i>Crónica</i> >48 horas	<i>Moderadamente sintomática</i> (Náusea, confusión, cefalea)	<i>Hipotónica</i> sin actividad de vasopresina vs con actividad de vasopresina	<i>Euolemia</i>
<i>Profunda</i> < 125 mEq/L		<i>Gravemente sintomática</i> Vómito, deterioro cardiorrespiratorio, somnolencia profunda, convulsiones, coma (Glasgow ≤8)		<i>Hipervolemia</i>

Cuadro 1. Principales causas de hiponatremia	
Trastornos asociados con excreción renal de agua libre alterada (presencia de actividad de vasopresina)	
<u>Depleción del volumen arterial efectivo circulante</u>	
<i>Pérdidas extrarrenales</i>	
Gastrointestinales: vómito, diarrea.	
Pérdidas al tercer espacio: quemaduras, ileo, pancreatitis, peritonitis.	
<i>Pérdidas renales</i>	
Diuréticos: tiazidas, diuréticos de asa.	
Diuresis osmótica: glucosa, manitol, urea.	
Enfermedades renales: riñón perdedor de sal, tubulopatías hereditarias o post-quimioterapia, enfermedad quística medular renal.	
<i>Estados edematosos:</i> insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico).	
<u>Exceso de vasopresina</u>	
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD), insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo.	
Trastornos asociados con excreción renal de agua libre normal (ausencia de actividad de vasopresina)	
Polidipsia primaria	
Dieta baja en solutos	
Enfermedad renal crónica	
Síndrome de reset osmostato	
Trastornos asociados con pseudohiponatremia	
Hiperlipidemia (triglicéridos >1,500 mg/dL)	
Hiperproteinemia (proteínas totales >10 g/dL)	
Tratamiento con inmunoglobulina	

síntomas relativamente leves a pesar de alcanzar grados equivalentes de hipoosmolalidad, por mecanismos de adaptación cerebral.¹¹

Abordaje diagnóstico etiológico

La etiología de la hiponatremia puede dividirse de acuerdo al estado de osmolalidad, en causas de hiponatremia no hipotónica (hiperosmolares e isosmolares) e hiponatremia hipotónica (dilucional), y esta última se puede subclasificar con base a la actividad de vasopresina (presencia o ausencia) y estado de volumen extracelular (disminuido, normal o aumentado). En el cuadro 1, se muestran las principales causas de hiponatremia.¹²

Se recomienda iniciar un abordaje diagnóstico sistematizado basado en osmolalidad urinaria y sodio urinario sobre el estado de volumen extracelular, como es sugerido por muchos algoritmos, puesto que puede ser fácilmente mal clasificada¹³ y se ha observado el rendimiento diagnóstico de médicos en entrenamiento que es incluso mejor en comparación con médicos experimentados.¹⁴ Esto es debido a que la evaluación clínica del estado de volumen extracelular tiene baja sensibilidad (50-80%) y especificidad (30-50%).¹⁵⁻¹⁷

Evaluación

El abordaje clínico sugerido de un paciente con hiponatremia es mostrado en la figura 2.

Primer paso: Cálculo de la brecha osmolal, mediante la medición y cálculo de la osmolalidad plasmática.

Si la diferencia entre la osmolalidad medida y calculada es

menor a 10 mOsm/kg H₂O, se excluyen causas no hipotónicas (hiperosmolares e isosmolares) confirmando la hipotonicidad de la hiponatremia (osmolalidad <280 mOsm/kg). La diferencia entre la osmolalidad plasmática medida y calculada mayor a 10 mOsm/kg H₂O sugiere la presencia de una brecha osmolal. En el cuadro 2 se muestran los pasos para la evaluación de la osmolalidad en sangre.^{18,19} Cuando la determinación de la osmolalidad no es posible, puede confirmarse la hipotonicidad de la hiponatremia mediante gasometría (método de electrodo ion-selectivo de potenciometría directa). Este paso permite la exclusión de hiponatremia isosmolar (pseudohiponatremia) que aún se continua observando en la actualidad con el uso de métodos ion selectivo de potenciometría indirecta, donde la muestra sanguínea es diluida y una constante de disociación entre el agua y la fase sólida del suero es asumida para el cálculo del sodio,^{20,21} y la exclusión de hiponatremia hiperosmolar (traslocación) esta última causada por un incremento en la concentración de un soluto (glucosa, manitol, glicina, medios de contraste). En el caso de hiponatremia inducida por hiperglucemia, el factor de corrección más apropiado de la disminución de concentración de sodio es de 2.4 mEq/L por cada 100 mg/dL de elevación de glucosa por arriba de 100

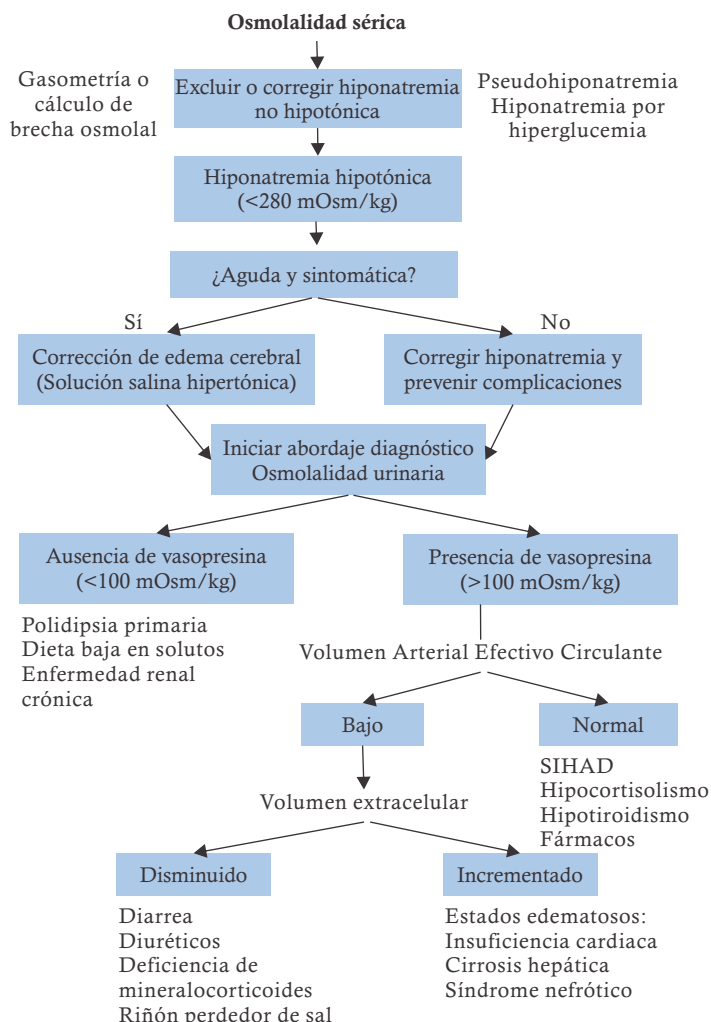


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de hiponatremia.

Cuadro 2. Pasos para el cálculo de la brecha osmolar

1. Medir la osmolalidad sérica, sodio sérico, glucosa y urea.
2. Calcular la osmolalidad:
 $mOsm/kg H_2O = 2 \times \text{Sodio} + \text{Glucosa}/18 + \text{BUN}/2.8$
3. Si (medida- calculada) la osmolalidad >10 mOsm/kg H₂O (brecha osmolar), uno de los siguientes mecanismos está involucrado:
 - a. Disminución en el contenido de agua
 - i. Hiperlipidemia (triglicéridos >1,500 mg/dL)
 - ii. Hiperproteinemia (proteínas totales >10 g/dL)
 - b. Sustancias de bajo peso molecular están agregadas en el suero
 - i. Manitol
 - ii. Etanol
 - iii. Metanol
 - iv. Etilenglicol
 - c. Error de laboratorio
4. Si (medida- calculada) la osmolalidad <10 mOsm/kg H₂O, cualquiera de las posibilidades anteriormente mencionadas se descartan.

mg/dL.²² Otra circunstancia de hiponatremia hiperosmolar es la ingestión de toxinas de bajo peso molecular, como el alcohol, metanol y etilenglicol. En estas circunstancias, la osmolalidad medida es casi mayor de 300 mOsm/kg H₂O.¹⁸

Segundo paso: Considerar hiponatremia aguda y sintomática.

Una vez confirmado el estado de hipotonicidad, el siguiente paso es evaluar al paciente ante la presencia de signos o síntomas de edema cerebral (vómito, deterioro respiratorio, somnolencia profunda, crisis convulsivas o estado de coma) que obliguen a iniciar tratamiento oportuno con solución salina hipertónica previo al abordaje diagnóstico, independientemente del estado de volumen extracelular, tiempo de evolución o causa de la hiponatremia.^{11,23} La omisión de considerar datos clínicos compatibles con encefalopatía hiponatrémica es un error frecuente en la práctica médica, con repercusiones serias en el sistema

nervioso central y aumento de la mortalidad.^{10,24}

Tercer paso: Medir osmolalidad urinaria.

Una vez excluidas las manifestaciones graves de la hiponatremia, puede procederse a iniciar el abordaje diagnóstico mediante la determinación de la presencia o ausencia de efecto de vasopresina, con la determinación de la osmolalidad urinaria por medición directa o cálculo. Esta es usada para determinar si la excreción de agua es normal o se encuentra alterada. Un valor < 100 mOsm/kg H₂O (excreción renal de agua libre normal) indica que la secreción de vasopresina está casi completamente y de manera apropiadamente suprimida, este hallazgo es visto en polidipsia primaria,²⁵ dieta baja en solutos,^{8,26} enfermedad renal crónica o en reset del osmostato.²⁷

Cuando la medición de la osmolalidad urinaria no es posible, esta puede estimarse mediante la multiplicación de 35 mOsm/kg H₂O por cada 0.001 de la densidad urinaria.²⁸ Por ejemplo: densidad urinaria 1.024; tomar los últimos dos dígitos de la densidad urinaria y multiplicar por 35: 24 x 35= 840 mOsm/kg H₂O. La osmolalidad urinaria mayor que la osmolalidad plasmática implica la mayoría de las veces la presencia del efecto de vasopresina con ausencia de acuarexis (incapacidad para la excreción renal de agua libre), ya sea apropiada o inapropiada, por lo que será necesario continuar abordaje diagnóstico.

Cuarto paso: Valorar volumen arterial efectivo circulante (VAEC).

La mayoría de los estados hiponatrémicos cursan con actividad de vasopresina (osmolalidad urinaria mayor a 100 mOsm/kg H₂O), por lo que el siguiente paso es enfocarse en la búsqueda exhaustiva de una causa de secreción apropiada (no osmolar) de vasopresina, mediante una evaluación cuidadosa de la historia clínica (diarrea, vómito, sed, medicamentos), informes de enfermería (peso diario, ingresos y egresos) y

Tabla 2. Causas de SIHAD

Tumores	Trastornos del SNC	Medicamentos	Trastornos pulmonares	Misceláneos
<i>Extra-torácicos</i> Carcinomas gastrointestinales, genitourinarios, sarcomas	<i>Infección</i> Meningitis, encefalitis, absceso cerebral	<i>Antidepresivos</i> Tricíclicos, ISRS*, IMAO**	<i>Insuficiencia respiratoria aguda con empleo de presión positiva</i>	<i>Cirugía</i> <i>Dolor</i>
<i>Mediastinales</i> Linfoma, timoma	<i>Hemorragia y masas</i> Hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural, EVC, tumores cerebrales	<i>Antiepilépticos</i> Carbamazepina, valproato, lamotrigina	<i>Infecciones</i> Tuberculosis, neumonía	<i>Estrés</i> <i>Náusea</i>
<i>Pulmonares</i> Carcinoma de células pequeñas	<i>Otros</i> Psicosis aguda, hidrocefalia, enfermedades desmielinizantes e inflamatorias	<i>Analgésicos</i> AINE's, opiáceos	<i>Asma/ EPOC</i> <i>Fibrosis quística</i>	<i>Ejercicio extremo</i> <i>Infección por VIH</i>
		<i>Antineoplásicos</i> Vincristina, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexate		<i>Porfiria aguda intermitente</i>
		<i>Antipsicóticos</i> Fenotiazinas, butirofenonas		<i>Idiopático</i>
		<i>Antidiabéticos</i> Clorpropamida, tolbutamida		
		<i>Análogos de vasopresina</i> Desmopresina, oxitocina, terlipresina, vasopresina		

*Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina; **Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Cuadro 3. Criterios diagnósticos de SIHAD**Criterios esenciales**

1. Disminución de Osm plasmática (<275 mOsm/kg H₂O).
2. Concentración urinaria inapropiada a la hipoosmolalidad (OSMu >100 mOsm/kg H₂O).
3. Euvolemia clínica: no edema, ascitis o signos de hipovolemia.
4. Sodio urinario elevado (NaU >30 mEq/L) con ingesta normal de sal.
5. Función tiroidea y suprarrenal normal.
6. No uso reciente de diuréticos.

Criterios complementarios

1. Ácido úrico plasmático <4 mg/dL.
2. Nitrógeno ureico en sangre <10 mg/dL.
3. FENa >0.5%; FEurea >55%; FE ácido úrico >12%.
4. Falla de corrección de hiponatremia después de infusión de solución salina a 0.9%.
5. Corrección de hiponatremia con restricción hídrica.
6. Resultados anormales en la prueba de carga de agua (excreción menor de 80% de 20 mL/kg de peso de orina en un periodo de 4h) o concentración inadecuada de orina mayor de 100 mOsm/kg H₂O).
7. Niveles elevados de vasopresina a pesar de hipotonicidad y euvolemia clínica.

Osm, osmolalidad; OSMu, osmolalidad urinaria; FENa, fracción excretada de sodio; FEurea, fracción excretada de urea.

examen físico (ortostatismo, ingurgitación yugular, edema periférico, ascitis).

Sin embargo, el problema diagnóstico consiste en diferenciar clínicamente a los pacientes con hipovolemia (secreción apropiada de vasopresina) de pacientes con euvolemia (secreción inapropiada de vasopresina), ya que aproximadamente el 50% de los pacientes con disminución de volumen extracelular o hipovolemia, no son detectados por historia clínica o examen físico.¹⁶

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) es la causa más frecuente de hiponatremia hipoosmolar²⁹ y se caracteriza por liberación no fisiológica (inapropiada) de vasopresina, que conlleva a disminución en la excreción de agua libre e hiponatremia. En la tabla 2, se muestran las múltiples causas de SIHAD.³⁰ Antes de considerarse SIHAD se deben excluir múltiples entidades, particularmente el empleo de medicamentos (diuréticos tiazídicos), examen físico (edema en insuficiencia cardíaca y cirrosis hepática), cuadro clínico (riñón perdedor de sal en hemorragia subaracnoidea),^{31,32} sintomatología (vómito, diarrea) y pruebas de laboratorio (hipocortisolismo en insuficiencia suprarrenal e hipopituitarismo, hipotiroidismo grave).^{30,33} Los criterios diagnósticos para establecer SIHAD, se muestran en el cuadro 3.³⁴

a) Diferenciación de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) e hipovolemia

En pacientes con ausencia de empleo de diuréticos la determinación de sodio urinario (NaU) en muestra aislada y fracción excretada de sodio (FENa) puede orientar al diagnóstico hipovolemia (<30 mEq/L o FENa <0.5%),¹⁶ sin embargo algunos pacientes particularmente adultos mayores no es infrecuente observar concentraciones de sodio urinario tan altas como 50 o 60 mEq/L mientras cursan con estados de hipovolemia, debido a una adaptación más lenta de la reabsorción de sodio.³⁵ Por otro lado hasta el 30% de los

Tabla 3. Diferenciación de estados de hipovolemia vs euvolemia

Parámetro de laboratorio	Hipovolemia	Euvolemia
<i>Definitivos</i>		
FENa	<0.5% o <0.15%*	>0.5% o >0.15%*
FEurea	< 55% o <45%*	>55% o >45%*
FEácido úrico	<12%	>12%
<i>Complementarios</i>		
Ácido úrico	>4 mg/dL	<4 mg/dL
BUN	>10 mg/dL	<10 mg/dL

* Si CrU/CrS mayor a 140 (oliguria).

pacientes con hipovolemia y oliguria tienen sodio urinario mayor a 30 mEq/L, por lo que pacientes con oliguria deben ser reconocidos mediante la determinación de índice creatinina urinaria / plasmática en muestra de orina aislada (CrU/CrS) mayor a 140, puesto que los límites para discriminación del FENa deben ser adaptados a <0.15% para sugerir hipovolemia. Por otro parte un FENa <0.5% no descarta un estado euvoléxico, ya que se ha observado que hasta el 40% de los pacientes con SIHAD cursan con depleción de sal, y se presentan con FENa sugerentes de hipovolemia (FENa <0.5%).³⁶

Sin embargo, la determinación de sodio urinario y FENa tienen utilidad limitada en pacientes con uso de diuréticos por el incremento de la excreción de sodio renal, en un contexto ideal es preferible el empleo de índices urinarios como FE urea y FE ácido úrico que no son modificados con el uso previo de diuréticos. En la tabla 3, se muestra el comportamiento de los índices urinarios en estados clínicos de hipovolemia y euvolemia.³⁷⁻³⁹

b) Prueba solución salina

En algunos pacientes, la prueba de solución salina isotónica es útil en la determinación de la causa precisa de hipovolemia. Los regímenes sugeridos con solución salina isotónica 0.9%, 2,000 ml para 24 hrs (83 mL/h) o 1 mL/kg/h. En pacientes hipovolémicos, el sodio plasmático aumenta (>5 mEq/L), y el FENa permanece <0.5%. Mientras en un aumento rápido en el FENa >0.5%, sin grandes correcciones en el sodio plasmático (<5 mEq/L) se correlaciona con SIHAD.³⁵

Tratamiento

La corrección de la hiponatremia puede ser lograda de diversas formas de acuerdo a la etiología (tabla 4).²⁷ Sin embargo, el problema radica en llegar a nuestro objetivo de una forma apropiada.⁴⁰

El tratamiento apropiado en cualquier paciente, comienza con la evaluación clínica que tiene como objetivo contestar las siguientes preguntas:

1. ¿Se trata de hiponatremia aguda sintomática o crónica?
2. ¿Cuáles son los objetivos de la terapia?
3. ¿Cuáles son los peligros anticipados de la terapia?
4. ¿Cuál es la enfermedad subyacente?

Tabla 4. Tratamiento de la hiponatremia

Trastorno	Opción terapéutica
Hiponatremia aguda y sintomática	Solución salina hipertónica al 3%
Inducida por tiazidas	Solución isotónica, suspensión del diurético
Pérdidas no renales	Solución isotónica
Insuficiencia cardíaca	Restricción de líquidos, IECA*, diuréticos, vaptanos
Cirrosis hepática	Restricción de líquidos, vaptanos
Insuficiencia suprarrenal	Hidrocortisona, solución isotónica
Hipotiroidismo	Levotiroxina
Riñón perdedor de sal	Solución isotónica, fludrocortisona
SIHAD	Restricción de líquidos, diuréticos, tabletas de sal, vaptanos, urea
Reset del osmostato	Sin tratamiento
Dieta baja en solutos	Ingesta de proteínas y electrólitos
Polidipsia primaria / ejercicio	Aguda: solución salina hipertónica al 3%

*Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Hiponatremia aguda y sintomática

En el contexto agudo, el riesgo de alteración hidroelectrolítica excede el del tratamiento excesivo. Pueden considerarse agudas aquellas que se documentan durante la estancia hospitalaria, intoxicación por agua (psiquiátricos, éxtasis, corredores de maratón, periodo postquirúrgico, uso reciente de vasopresina/desmopresina), la hiponatremia relacionada a enfermedad neurológica subyacente (hipertensión intracraneal) y la hiponatremia sintomática grave.⁴¹

El tratamiento de urgencia consiste en administrar solución salina hipertónica de forma rápida y mitigar los síntomas neurológicos. En el cuadro 4, se muestran diversas formas de preparación de solución salina hipertónica al 3% (513 mEq/L).

Se debe administrar un bolo de 100 ml de solución salina hipertónica al 3% y dos bolos adicionales a intervalos de 10 minutos sino se observa mejoría clínica, o 2 mL/kg de solución salina hipertónica al 3% por dos dosis en intervalos de 20 minutos. El objetivo en la primera hora es mitigar los síntomas, aumentar el sodio en sangre 5 mEq/L o llevarlo a 130 mEq/L. Posterior a la administración de esta terapia no se requiere más tratamiento con solución hipertónica. La monitorización de las cifras de sodio plasmático debe ser una hora después del tratamiento y cada 4 a 6 horas posteriormente.⁴²

Cuadro 4. Formas de preparación de solución salina hipertónica al 3%

- 500 mL de solución salina isotónica 0.9% + 6 ampulas de cloruro de sodio (NaCl) al 17.7%
- 250 mL de solución salina isotónica 0.9% + 3 ampulas de cloruro de sodio (NaCl) al 17.7%
- 250 mL de agua inyectable + 4 ampulas de cloruro de sodio (NaCl) al 17.7%

Hiponatremia crónica

Los pacientes con hiponatremia crónica asintomática no requieren corrección inmediata. El objetivo principal es evitar las complicaciones y corregir la hiponatremia. Ningún límite terapéutico es absolutamente seguro. Deben ser tomados en cuenta como límites y no como metas terapéuticas. Los pacientes con mayor riesgo para síndrome de desmielinización osmótica son aquellos con desnutrición grave y enfermedad hepática avanzada. Se recomienda no exceder la corrección de cifra de sodio a 10 mEq/L en las primeras 24 horas, y 18 mEq/L en las primeras 48 horas.⁹

La hiponatremia leve crónica aparentemente asintomática, tiene repercusiones que merecen tratamiento en todos los pacientes.

Métodos de corrección

La corrección de la hiponatremia hipotónica, independiente de la causa puede realizarse en base a los principios establecidos en la Figura 1. Es posible aumentar la concentración de sodio en sangre al administrar cloruro de sodio vía oral o parenteral.

Así mismo la administración de potasio ayudara a incrementar la concentración de sodio debido a la relación entre Na^+ y K^+ . Por cada mmol de potasio (K^+) añadido se espera un aumento en un mmol de Na^+ . Por lo tanto, el potasio corrige efectivamente la hiponatremia sin importar la causa de depleción del potasio.

Por otro lado la disminución del agua corporal total, ya sea con la restricción hídrica o promoviendo la acuareisis. Esta última puede ocurrir al eliminar la causa subyacente que promueve la secreción de vasopresina (hipovolemia, SIHAD). Otras formas consisten en administrar diuréticos de asa, los cuales promueven acuareisis o utilizar antagonistas de vasopresina (vaptanos).⁴³ Estas formas de corrección pueden ser planeadas de forma simultánea, teniendo en cuenta los puntos anteriores, de una corrección adecuada. En el tabla 5, se resumen el mecanismo de acción, ventajas, desventajas, y modo de empleo de las diferentes modalidades de tratamiento de hiponatremia.

Aporte de sodio

Cloruro de sodio. En pacientes con hiponatremia crónica se recomienda asegurar el aporte mínimo de 5 g/d de cloruro de sodio (NaCl) vía oral. Esto puede ser con tabletas de sal 1 g cada 8 horas o media cucharada cada 8 horas, más el aporte de la dieta.

Solución salina al 0.9%. El régimen recomendado es de 0.5-1 mL/kg/h, monitorizando la respuesta midiendo sodio en sangre, FENa, osmolalidad urinaria y diuresis. En pacientes

Tabla 4. Tratamiento de la hiponatremia

Tratamiento	Mecanismo	Ventajas	Desventajas	Modo de empleo
Restricción agua	Disminución ingesta agua	Efectivo, bajo costo	Lento, poco apego	CUPE mL/día >1 <500 -1 500-700 <1 <1000
NaCl VO	Aporte de sodio (Na ⁺)	Efectivo, bajo costo	Tolerancia, carga tabletas	1 g c/8 hrs
Solución salina 0.9%	Aporte de sodio (Na ⁺), corrección hipovolemia	Efectivo, bajo costo	Sobrecorrección, desalinización	0.5-1 mL/kg/h
Solución salina 3%	Aporte de sodio (Na ⁺)	Efectivo, mínimo aporte agua	Requiere monitorización, posible corrección rápida	0.25-0.5 mL/kg/h
Diuréticos de asa	Disminución de OsmU/ excreción agua libre	Efectivo, bajo costo, corrige sobrecarga hídrica	Alteraciones electrolíticas	20 mg c/12 hrs
Vaptanos	Excreción de agua libre	Efectivo, alto costo	Sobrecorrección, disponibilidad y costo	
Urea	Excreción de agua libre y reabsorción de sodio pasiva	Efectivo, bajo costo	Sabor amargo	0.25-0.50 g/kg o 30 g/d

con secreción de vasopresina de forma apropiada por disminución del VAEC, es posible inhibir su secreción al restaurar el estado de volemia.

En los pacientes con SIHAD con osmolalidad urinaria <530 mOsm/kg puede haber una corrección del sodio en sangre con la administración de 2,000ml de solución isotónica en 24 horas.⁴⁴ En cambio, en la mayoría de los pacientes con SIHAD y osmolalidad urinaria mayor >530 mOsm/kg, el sodio plasmático puede por el contrario, disminuir por fenómeno de desalinización. Es decir la respuesta a solución salina puede ser predicha por la osmolalidad urinaria y no siempre por su etiología.

Por lo tanto la administración de solución salina puede ser útil para corrección de la hiponatremia en pacientes con osmolalidad urinaria menor, sin diferenciar en todos los casos SIHAD vs hipovolemia. Sirviendo para corregir la hiponatremia, mas no siempre para diferenciar la etiología.⁴⁵

Desalinización. Si la concentración de cationes urinarios es mayor a 154 mmol/L (concentración de sodio en la solución salina al 0.9%), la concentración de sodio plasmático disminuirá durante la infusión de solución salina isotónica. El sodio contenido en 1 litro de solución salina al 0.9% es excretado en menos de 1 litro de orina, el efecto neto es retención de agua libre, desalinizando la solución infundida. Esto ocurre en pacientes con SIHAD. Debido a que la concentración de cationes urinarios rara vez excede 400 mmol/L en estos pacientes, la solución salina hipertónica al 3% (513 mEq/L) siempre será un tratamiento efectivo para la hiponatremia.⁴⁶

Solución hipertónica. Puede ser utilizada de forma segura en pacientes en los cuales la corrección con restricción de líquidos y solución salina isotónica tenga pocas probabilidades de mejorar el sodio en sangre. Una infusión de

solución salina hipertónica al 3% a 10-30 mL/h (0.25-0.5 mL/kg/h) puede ser usada en pacientes con hiponatremia crónica, sin deterioro neurológico grave. La administración de grandes volúmenes de solución isotónica puede sobrecorregir en mayor medida que volúmenes menores de solución salina hipertónica.⁴⁷

Monitorización. Los electrólitos en sangre se deben monitorizar cada 4-6 horas durante la infusión de solución salina y monitorizar el gasto urinario. Descontinuar la infusión cuando los niveles hayan aumentado 4-6 mEq/L o si emerge diuresis acuosa. Definida esta última como un aumento de la diuresis mayor a 100 mL/h y osmolalidad urinaria menor a 200 mOsm/kg H₂O o una tira reactiva con densidad urinaria 1.000-1.005. Al presentar una diuresis acuosa excesiva, se debe anticipar la elevación del sodio plasmático y prever una sobrecorrección.⁹

Disminución del agua corporal total

Restricción de agua. Esta debe ser una recomendación general en todos los pacientes con hiponatremia, se recomienda la restricción de 500 ml/día menos que el volumen urinario en 24 hrs. Tiene la finalidad de crear un balance negativo de agua, produciendo una estabilidad del sodio y una posterior corrección. La restricción por si misma incrementara el sodio plasmático 1-2 mEq/L en 24 horas, por lo que no es apropiada como tratamiento único, y debe ser asociada con la administración de solución salina, y/o uso de diuréticos de asa para promover la acuoresis. Los predictores de falla a restricción hídrica incluyen osmolaridad urinaria >500 mOsm/kg H₂O, Cociente Urinario Plasmático de Electrólitos (CUPE) ≥1 (suma de sodio y potasio urinario mayor a la concentración de sodio plasmático), volumen urinario en 24hrs <1,500 mL/día, e incremento de sodio

plasmático < 2 mmol/L/día en 24-48 horas con restricción ≤ 1 L/día.⁴⁸

Diuréticos de asa. Estos alteran la capacidad de concentrar al máximo la orina, a pesar de niveles elevados de vasopresina. El fundamento de su uso es la reducción de la tonicidad medular renal y por lo tanto limitar la capacidad de reabsorción distal de agua a pesar de la presencia de vasopresina. Por esto pueden ser utilizados en pacientes con SIHAD. Se recomienda dar dosis bajas de furosemida (20 mg cada 12 horas), combinado con tabletas de sal y potasio. Estas maniobras garantizarán el balance positivo de sodio y un balance negativo de agua.⁴⁹

Antagonistas de vasopresina (Vaptanos). Los bloqueadores del receptor V2 de vasopresina (tolvaptan, mozavaptan, satavaptan y loxovaptan) y del receptor V1a/V2 (conivaptan), producen una diuresis selectiva de agua sin afectar excreción de sodio o potasio; teniendo como efecto la elevación del sodio en sangre. Han demostrado utilidad en pacientes con SIHAD, insuficiencia cardiaca congestiva y cirrosis hepática; con las limitaciones de disponibilidad, costos, sobrecorrección y efectos adversos (hepatotoxicidad).⁵⁰

Urea. Un método de aumentar la excreción de solutos y mejorar la acuarexis es mediante la administración de urea. Es un régimen bien tolerado, puede ser usado de forma crónica. Tiene una eficacia similar a los vaptanos en pacientes con SIHAD.⁴⁹ La dosis recomendada es de 0.25-0.50 g/kg de urea o 30 g/d, disuelta en agua o jugo de naranja. El problema radica en su disponibilidad ya que debe ser preparado por farmacia. (Preparación: 10 g urea + 2 g NaHCO₃ + 1.5 g ácido cítrico + 200 mg de sucrosa).⁹

Si la causa no puede ser revertida, el tratamiento de mantenimiento en SIHAD puede ser llevado por una de las siguientes medidas o su combinación: restricción agua, urea, NaCl vía oral y furosemida.

Complicaciones

Sobrecorrección

El uso de fórmulas (Adroque-Madias) ha sido validado en estudios prospectivos.⁵³ Sin embargo, debido a que los cambios en las concentraciones de sodio son dinámicos no se predicen adecuadamente, su uso en la práctica clínica ha demostrado la sobrecorrección de hasta cinco veces el valor predicho.^{47,53} Su utilidad radica en dar un estimado al predecir los cambios del sodio plasmático ante una intervención, pudiendo ser de utilidad en la primeras horas de tratamiento, sin embargo su empleo no evita la necesidad de una monitorización estrecha.⁵⁴

Síndrome de desmielinización osmótica (SDO)

El cerebro se adapta o protege del edema aún en concentraciones de sodio extremadamente bajas, con la pérdida de electrolitos y osmolitos orgánicos. Sin embargo, esta adaptación lo hace vulnerable al daño ante la corrección rápida de la hiponatremia, debido a que la ganancia de electrolitos y osmolitos orgánicos es más lenta que su pérdida, presentándose como complicación el síndrome de desmielinización osmótica (SDO). Es una entidad bifásica, en la que los síntomas se presentan 1 a 7 días después del

tratamiento, consisten en paresia pseudobulbar, cuadriparesia, alteraciones del movimiento, convulsiones, alteraciones del comportamiento.⁵⁵ El síndrome se presenta aún en ausencia de lesiones por imagen en resonancia magnética, ya que estas se observan hasta dos semanas posteriores al evento, por lo que el diagnóstico es clínico. Los factores de riesgo para desarrollar este trastorno son pacientes alcohólicos, mujeres embarazadas, desnutrición, mujeres de edad avanzada con uso de tiazidas, quemaduras, hepatopatías e hipocalemia.⁵⁶

Prevención

Existen situaciones en las que después del tratamiento inicial se presenta una acuarexis acelerada con un rápido ascenso del sodio plasmático y la consecuente sobrecorrección y riesgo de SDO, por lo que es necesario tomar medidas preventivas, con monitorización estricta de la diuresis, osmolalidad urinaria y el sodio plasmático.

La primera situación es el paciente anciano con uso de tiazidas, debido a una disminución de la masa muscular, con cierto grado de hipovolemia (secreción apropiada vasopresina) e hipocalemia secundaria al propio diurético. Otra situación se observa en pacientes con insuficiencia adrenal, con secreción de vasopresina apropiada a consecuencia de la deficiencia de cortisol e hipovolemia. Por último los pacientes con SIHAD con una causa reversible (uso de desmopresina, estrés, ansiedad, náusea, dolor) al retirar la causa desarrollan acuarexis.⁵⁷

Desmopresina

Puede valorarse su uso en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de SDO o en aquellos con acuarexis excesiva. El uso de desmopresina como medida preventiva de sobrecorrección inadvertida, puede ser utilizada a dosis de 2 mcg parenteral cada 6-8 horas una vez que se ha alcanzado el límite terapéutico de corrección del sodio plasmático (6-8 mmol/L) o cuando inicia la diuresis acuosa (>100 mL/h y OsmU <200 o densidad urinaria <1.005). Tendrá el fin de mantener una anti diuresis máxima, estabilizando la concentración de sodio plasmático.^{58,59}

En el caso de hiponatremia profunda (Na <125 mEq/L) crónica con alto riesgo de sobrecorrección, se sugiere administrar desmopresina 1-2 mcg IV o SC cada 8 horas por 24-48 horas y con infusión de solución salina hipertónica al 3% entre 5-10 mL/h con una corrección controlada del sodio en sangre.⁶⁰

Solución glucosada al 5%

Se ha descrito el uso de solución glucosada al 5% (6 mL/kg/h) para prevención y tratamiento de elevaciones rápidas del sodio plasmático, al aportar agua libre disminuye el riesgo de SDO.⁶¹ La infusión sugerida es a 6 mL/kg/h durante 2 horas, con controles de cifra de sodio cada 2 horas.

Conclusiones

La hiponatremia es un problema frecuente en la práctica clínica y causa importante de morbi-mortalidad en la población general y en enfermedades comunes como

insuficiencia cardiaca, cirrosis, enfermedad renal crónica y neumonía. Puede explicar una gran variedad de síntomas clínicos, que de ser graves obligan al tratamiento con solución salina hipertónica, previo al diagnóstico. En los casos de hiponatremia asintomática el establecimiento de la etiología

correcta es posible en la mayoría de los casos mediante un abordaje diagnóstico sistematizado, que repercutirá en ofrecer un tratamiento apropiado con la finalidad de mejorar los desenlaces clínicos de pacientes que cursan con esta alteración hidroelectrolítica.

Referencias bibliográficas

- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119:S30-5.
- Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:294-302.
- Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med* 2013; 126:1127-37.
- Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:139-49.
- Schrier RW. Does 'asymptomatic hyponatremia' exist? *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 185.
- Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfeld LW. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolality and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest* 1958; 37:1236-56.
- DeFronzo RA, Thier SO. Pathophysiologic approach to hyponatremia. *Arch Intern Med* 1980; 140:897-902.
- Kamel KS, Halperin ML. The importance of distal delivery of filtrate and residual water permeability in the pathophysiology of hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:872-5.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 Suppl 2:i1-i39.
- Aramatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, Leichte AB, Buhl D, Schwarz C, Funk GC, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G. Characteristics, symptoms, and outcome of severe hyponatremias present on hospital admission. *Am J Med* 2012;125:1125.e1-1125.e7.
- Ariefi AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55:121-9.
- Milioniis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002; 166:1056-62.
- Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM* 2005; 98:529-40.
- Fenske W, Maier SK, Blechschmidt A, Allolio B, Störk S. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *Am J Med* 2010;123:652-7.
- Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987; 83:905-8.
- Musch W, Thimpont J, Vandervelde D, Verhaeverbeke I, Berghmans T, Decaux G. Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. *Am J Med* 1995; 99:348-55.
- McGee S, Abernethy WB 3rd, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999; 281:1022-9.
- Gennari FJ. Current concepts. Serum osmolality. Uses and limitations. *N Engl J Med* 1984; 310:102-5.
- Freda BJ, Davidson MB, Hall PM. Evaluation of hyponatremia: a Little physiology goes a long way. *Cleve Clin J Med* 2004; 71:639-50.
- Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. *N Engl J Med* 2003; 349:1465-9.
- Fortgens P, Pillay TS. Pseudohyponatremia revisited: a modern-day pitfall. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135:516-9.
- Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106:399-403.
- Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients. *Crit Care* 2013; 17:206.
- Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:70-6.
- Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, Padmanabhan CS, Nidus BD. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Arch Intern Med* 1980;140: 1639-42.
- Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 1998;31: 1028-31.
- Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* 2008;108: 46-59.
- Miles BE, Paton A, De Wardener HE. Maximum urine concentration. *Br Med J* 1954; 2:901-5.
- Liamis G, Mitrogianni Z, Liberopoulos EN, Tsimihodimos V, Elisaf M. Electrolyte disturbances in patients with hyponatremia. *Intern Med* 2007; 46:685-90.
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356:2064-72.
- Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int* 2009; 76:934-8.
- Bitew S, Imbriano L, Miyawaki N, Fishbane S, Maesaka JK. More on renal salt wasting without cerebral disease: response to saline infusion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:309-15.
- Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:598-9.
- Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23:529-42.
- Musch W, Decaux G. Utility and limitations of biochemical parameters in the evaluation of hyponatremia in the elderly. *Int Urol Nephrol* 2001; 32:475-93.
- Musch W, Hedeshi A, Decaux G. Low sodium excretion in SIADH patients with low diuresis. *Nephron Physiol* 2004; 96:P11-8.
- Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1175-84.
- Fenske W, Störk S, Koschker AC, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, Allolio B. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2991-7.
- Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1979; 301:528-30.
- Berl T. Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't. *Kidney Int* 1990; 37:1006-18.
- Ayus JC, Krothapalli RK, Ariefi AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med* 1987; 317:1190-5.
- Moritz ML, Ayus JC. 100 cc 3% sodium chloride bolus: a novel treatment for hyponatremic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2010; 25:91-6.
- Adrogué HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1140-8.
- Musch W, Decaux G. Treating the syndrome of inappropriate ADH secretion with isotonic saline. *QJM* 1998; 91:749-53.
- Decaux G, Musch W, Soupart A. Hyponatremia: terminology and more. *CMAJ* 2004; 170:1892-3.
- Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer CD, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med* 1997; 126:20-5.
- Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, Cappuccio JD, Kouides RW, Sterns RH. Hypertonic saline for hyponatremia: risk of inadvertent overcorrection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1110-7.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; 126:S1-42.
- Decaux G, Waterlot Y, Genette F, Mockel J. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with furosemide. *N Engl J Med* 1981; 304:329-30.
- Moritz ML, Ayus JC. Management of hyponatremia in various clinical situations. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16:310.
- Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:742-7.
- Liamis G, Kalogirou M, Saugos V, Elisaf M. Therapeutic approach in patients with hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1564-9.
- Sandhu G, Zouain E, Chan G. Caution of overdependence on formulas while treating hyponatremia. *Am J Emerg Med* 2012;30: 1659.e5-6.
- Berl T. The Adrogué-Madias formula revisited. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1098-9.
- Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314:1535-42.
- Norenberg MD. Central pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations. *Metab Brain Dis* 2010; 25:97-106.
- Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009; 29:282-99.
- Perianayagam A, Sterns RH, Silver SM, Grieff M, Mayo R, Hix J, Kouides R.DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:331-6.
- Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treating profound hyponatremia: a strategy for controlled correction. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:774-9.
- Sood L, Sterns RH, Hix JK, Silver SM, Chen L. Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:571-8.
- Sterns RH, Hix JK. Overcorrection of hyponatremia is a medical emergency. *Kidney Int* 2009; 76:587-9.

Alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica

Trujillo-Cuellar Hernando, Sierra-Lara Martínez J Daniel y Osorno-Solís Lucía.

Autor para correspondencia

Hernando Trujillo Cuellar. Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Domicilio: Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.

Contacto al correo electrónico: nandoaimar@gmail.com

Palabras clave: Calcio, enfermedad renal crónica, fósforo, hiperparatiroidismo secundario, vitamina D.

Keywords: Calcium, chronic kidney disease, phosphorus, secondary hyperparathyroidism, vitamin D.



Alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica

Trujillo-Cuellar H^a, Sierra-Lara Martínez D^a, Osorno-Solís L^b

Resumen

Las alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica representan un importante conjunto de anormalidades que se presentan casi universalmente en este grupo de pacientes. Se han asociado a un aumento en la morbilidad, mortalidad y deterioro de la calidad de vida en los enfermos renales crónicos. La mayor parte de los estudios que existen al respecto son observacionales y han reportado resultados contradictorios, por lo que permanece como un campo abierto a la investigación. Se realiza una revisión de la literatura, con el objetivo de presentar la información más actual y relevante sobre el tema.

Palabras clave: Calcio, enfermedad renal crónica, fósforo, hiperparatiroidismo secundario, vitamina D.

Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

Abstract

The mineral and osseous metabolism alterations associated to chronic kidney disease represent an important set of abnormalities present almost universally in patients amongst this group. They have been associated to an increase in the morbidity, mortality and deterioration in the quality of life in chronic kidney patients. Most of the existing studies that are related are observational and have reported contradictory results, reason why it is still an open field of research. A revision of the literature is carried out with the objective of presenting the up-to-date and relevant information on the subject.

Key words: Calcium, chronic kidney disease, phosphorus, secondary hyperparathyroidism, vitamin D.

a. Departamento de Medicina Interna,
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición "Salvador
Zubirán", Ciudad de México.

b. Subdirección de Medicina Crítica,
Departamento de Terapia Intensiva,
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición "Salvador
Zubirán", Ciudad de México.

Autor para correspondencia

Hernando Trujillo Cuellar.
Departamento de Medicina Interna,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán". Domicilio:
Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección
XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.
Contacto al correo electrónico:
nandoaimar@gmail.com

Introducción

El término alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica describe una amplia gama de anormalidades minerales, óseas y cardiovasculares (calcificación extra esquelética) que se desarrollan como complicación de la enfermedad renal crónica (ERC), especialmente en etapas avanzadas. La hiperfosfatemia acompañada de hipocalcemia y niveles bajos de vitamina D, es una alteración prácticamente universal en los pacientes con enfermedad renal crónica etapa 5D y muy frecuente en las etapas 3 a 5. Cuando ésta no se trata, usualmente termina presentándose un hiperparatiroidismo secundario grave que clínicamente se manifiesta con fracturas dolorosas, tumores pardos u osteopenia.

La fisiopatología de los trastornos minerales óseos que se presentan en la enfermedad renal crónica es compleja y aún no se esclarece en su totalidad. Conforme la función renal se va deteriorando, se presentan cambios en los niveles circulantes de hormona paratiroidea (PTH), 25-hidroxivitamina D, 1,25 hidroxivitamina D, factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23) y hormona del crecimiento.^{1,2}

En los últimos años ha aumentado el interés por la calcificación extra esquelética secundaria al desequilibrio mineral óseo ya que se ha observado una asociación con las enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica. Las anormalidades óseas, del metabolismo mineral y la calcificación extra esquelética están íntimamente relacionadas y en conjunto contribuyen de forma muy importante a la morbilidad y mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica.¹

La base del tratamiento de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo es la restricción de fósforo en la dieta. En la mayoría de los casos no se logra un adecuado control de la hiperfosfatemia, por lo que hasta el 90% de los pacientes requieren quelantes orales del fósforo para su manejo.² Actualmente existen metas de tratamiento establecidas en guías internacionales que tienen como objetivo un mejor control en los niveles de calcio, fósforo y PTH con la intención de mejorar la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes con enfermedad renal crónica.^{1,3} A pesar de esto, hasta la fecha ningún estudio aleatorizado ha demostrado que la reducción en los niveles de fosfato sérico tenga un impacto sobre la mortalidad y en estudios observacionales la evidencia es contradictoria.

Fisiopatología de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo

El fósforo inorgánico cumple múltiples funciones biológicas entre las que se encuentran transducción de señales intracelulares, producción y función de membranas celulares e intercambio de energía. Aproximadamente 80% del fósforo corporal total se encuentra en huesos y dientes; el resto se encuentra en el espacio intracelular y en el suero, donde se encuentra en forma de aniones conocidos como fosfato.²

La dieta occidental habitual incluye entre 1000 y 1700 mg de fosfato, de los cuales se absorben aproximadamente 800

mg. El riñón es el principal responsable de la excreción de fosfato en el organismo.^{4,5} En los pacientes con enfermedad renal crónica, el riñón pierde paulatinamente la capacidad para mantener el balance de fosfato. La hiperfosfatemia suele volverse significativa cuando la tasa de filtración glomerular se encuentra por debajo de 30 mL/min/1.73 m². Esto se debe a una reducción compensatoria en la reabsorción tubular mediada por niveles elevados de hormona paratiroidea, factor de crecimiento fibroblástico-23 y el fosfato *per se*.² Inicialmente se propuso que la disminución de la tasa de filtración glomerular conllevaba retención de fosfato, lo que producía menor producción de 1,25 hidroxivitamina D y a su vez un efecto directo sobre las glándulas paratiroides con consecuente aumento en la secreción de hormona paratiroidea. Recientemente se ha descrito la participación de la hormona FGF-23 en la fisiopatología de las alteraciones minerales y óseas. Esta hormona sintetizada por osteocitos y osteoblastos actúa a nivel renal causando fosfatúria. Sin embargo otra de sus acciones importantes es disminuir la producción de 1,25 hidroxivitamina D al suprimir directamente a la 1-alfa-hidroxilasa. Es por esto que la acción compensatoria de la hormona FGF-23 en el contexto de hiperfosfatemia causa disminución en los niveles de 1,25 hidroxivitamina D y consecuente hiperparatiroidismo.^{1,5}

No se conocen los niveles óptimos de fosfato sérico en los pacientes con enfermedad renal crónica. Existe evidencia contradictoria en cuanto a los niveles de fosfato sérico como marcador independiente de mortalidad en los pacientes que no están en diálisis.^{6,9} Por otro lado, se ha observado en los pacientes con enfermedad renal crónica etapa 5D que los niveles de fosfato sérico mayores a 6.5 mg/dL aumentan en un 27% el riesgo de muerte, mientras que los niveles menores a 2 mg/dL también aumentan la mortalidad, probablemente representando un marcador de desnutrición.^{1,10} Existen otros estudios observacionales que han reportado aumento de la mortalidad incluso con niveles mayores de 5 mg/dL.¹¹⁻¹⁴ Los niveles mayores de 11 mg/dL se han asociado con un aumento en las tasas de mortalidad de hasta 2.5 veces.²

Podemos concluir que aunque el beneficio clínico (número de hospitalizaciones, fracturas óseas, eventos cardiovasculares y mortalidad) del tratamiento para disminuir los niveles séricos de fosfato ha sido poco estudiado de forma controlada y aleatorizada, existe una gran cantidad de estudios epidemiológicos que han demostrado asociación entre la hiperfosfatemia y el aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica, sin que se haya demostrado un vínculo causal.

Diagnóstico

Diagnóstico de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo

Las alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociados a la enfermedad renal crónica (ERC); son una serie de trastornos generalizados que se manifiestan como una o la combinación de los siguientes: trastornos del metabolismo del calcio, fósforo, PTH o vitamina D; trastornos del remodelado, de la mineralización y volumen óseo y/o calcificaciones vasculares o calcificaciones de tejido blando.^{1,3}

Previamente de manera colectiva a este grupo de alteraciones se les conocía como “osteodistrofia renal” sin embargo, actualmente se prefiere reservar dicho término estrictamente para definir las alteraciones óseas asociadas a la ERC observadas mediante estudio de histopatología.¹ Por lo tanto, la osteodistrofia renal se define como una alteración en la morfología ósea en pacientes con ERC y se interpreta como la afección en esqueleto de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociado a la ERC.¹ El diagnóstico se divide con base a los hallazgos identificados en tres rubros: las alteraciones bioquímicas y hormonales, alteraciones óseas y calcificaciones vasculares.

Diagnóstico de las alteraciones bioquímicas y hormonales

Es el primer paso para la identificación y diagnóstico de las alteraciones del metabolismo mineral asociados a ERC. En el año 2009, el grupo de trabajo de KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) emitió las recomendaciones para la identificación de estas alteraciones, enfocadas primordialmente a la detección de trastornos del calcio sérico, fósforo, fosfatasa alcalina (FAL), concentración sérica de hormona paratiroidea (molécula intacta) (iPTH), niveles séricos de 25-(OH)-colecalfiferol y 1,25-(OH)₂-colecalfiferol o calcitriol.^{1,15}

Se deberán realizar mediciones seriadas de calcio, fósforo y FAL desde estadios tempranos de la ERC, generalmente desde el estadio 3 (CKD-3). Para establecer el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociado a ERC, es necesaria la presencia de una o más alteraciones de mediante estudios de laboratorio.¹

Es importante mencionar que la frecuencia de la medición de esta evaluación se realizará de acuerdo a la presencia y a la magnitud de las alteraciones de estos.^{1,15} Los intervalos recomendados se muestran en la tabla 1.

En relación a la medición de vitamina D en el contexto de ERC, si bien es objeto de debate, es indispensable distinguir entre los componentes activos (calcitriol) e inactivos (vitamina D₂ y D₃, calcidiol), ya que el calcitriol es un importante modulador en la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal, reabsorción renal de calcio y la movilización de calcio en el hueso, además se encarga de regular proliferación y diferenciación de ciertas estirpes celulares,

regular la respuesta inmunológica y producción de renina e insulina;¹⁵ todo esto genera importancia con base a los efectos cardiovasculares que las alteraciones del metabolismo óseo y mineral de la ERC generan. Actualmente los mecanismos que controlan el metabolismo renal del calcitriol en ERC son complejos y no son entendidos en su totalidad.

Por lo tanto, se sugiere realizar la medición de calcidiol (25-OH-D) de manera basal y de acuerdo a las intervenciones realizadas ya que de identificarse deficiencia de esta, se deberá corregir de acuerdo a las guías terapéuticas actuales.^{1,15,16}

Será importante mencionar que no existe consenso actual en el cual se establezca cuáles son los niveles adecuados de vitamina D, por regla general, se define como deficiencia un nivel de calcidiol <10 ng/mL.^{1,17,18}

En la actualidad no existe evidencia en la cual se haya demostrado que la corrección de la deficiencia de la vitamina D tenga efecto directo sobre la mortalidad o presente reducción de esta.¹

En los pacientes que presenta ERC estadio 3 y 4 la deficiencia de vitamina D puede ser una causa de incremento en los niveles de PTH, por lo tanto con base a esto se justifica la medición y terapia de suplementación de esta, aunque no exista evidencia en estudios clínicos realizados al azar.¹

De manera tradicional se consideró a la medición del producto calcio-fósforo como una medida directa del riesgo de depósito de cristales de hidroxiapatita a nivel renal y extrarrenal.^{15,19} Sin embargo, las mediciones de fósforo aunque son válidas y fácilmente reproducibles, son susceptibles a un gran número de variaciones; por lo tanto, la recomendación actual establece que se deberán tomar decisiones terapéuticas en base a las cifras de manera individual de calcio y fósforo y no en base al producto calcio-fósforo.^{19,20}

Diagnóstico de las alteraciones óseas

Las alteraciones óseas del trastorno del metabolismo mineral y óseo asociado a la ERC se pueden presentar como fracturas, dolor óseo, alteraciones en el crecimiento y/o deformidades (niños).^{1,2} Estas anomalías producen alteraciones en la calidad del hueso aún con adecuado contenido mineral óseo; por lo tanto el método de elección para establecer el diagnóstico de las alteraciones óseas asociadas a ERC es el análisis histopatológico mediante

Tabla 1. Intervalos para la medición de alteraciones metabólicas

Estadio (ERC)	Variable	Intervalo (meses)
3	Ca y P PTH	6-12 Basal
4	Ca y P PTH	3-6 6-12
5 (Incluye 5D)	Ca y P PTH	1-3 3-6
4-5D	FAL	12 (de acuerdo a la elevación de iPTH)

ERC: Enfermedad Renal Crónica; Ca: Calcio; P: Fósforo; iPTH: Paratohormona molécula intacta; 5D: Diálisis; FAL: Fosfatasa alcalina.

Tabla 2. Clasificación de la osteodistrofia renal

Grado	Remodelado	Mineralización
Leve	Aumentado	Normal
Osteítis fibrosa	Muy aumentado	Normal
Osteomalacia	Reducido	Anormal
Adinámica	Muy reducido	Acelular
Mixta	Muy aumentado	Anormal

biopsia ósea.^{1,21}

La biopsia ósea se debe considerar en aquellos pacientes en quienes los signos y síntomas y las alteraciones bioquímicas no tienen una etiología evidente, además se debe considerar realizar biopsia ósea previo al inicio de la terapia con bifosfonatos, ya que la biopsia ósea es la prueba con mayor rendimiento para el diagnóstico de enfermedad adinámica ósea; esto toma importancia actualmente ya que la presencia de enfermedad adinámica ósea es una contraindicación absoluta para la terapia con bifosfonatos.¹

La biopsia ósea se realiza con el fin de identificar los mecanismos fisiopatológicos y la evolución de la enfermedad metabólica ósea; correlacionar los hallazgos histopatológicos con los datos clínicos, así como para determinar la efectividad de la terapéutica empleada.

Las recomendaciones emitidas por KDIGO sugieren que las biopsias óseas deben ser evaluadas con el fin de identificar el grado de remodelado óseo (T), mineralización (M) y volumen (V), (TMV); esto con el fin de lograr una adecuada clasificación de la osteodistrofia renal con base a los hallazgos por histopatología.¹

El término de remodelado se emplea para denotar la tasa de formación de hueso. El grado de mineralización es la medida de maduración del osteoide. Por último, el término volumen hace referencia al resultado de la tasa de formación de hueso y resorción de este, lo cual traduce una medida directa de la fragilidad del hueso. La clasificación de la osteodistrofia renal en base a estos hallazgos se muestran en la tabla 2.

La osteítis fibrosa es la principal consecuencia del hiperparatiroidismo secundario y se caracteriza por la destrucción progresiva de las trabéculas óseas debido a la estimulación de los osteoclastos a través de la paratohormona; es decir, la formación de nuevas trabéculas va a un número inferior en relación a la destrucción y esto conduce a la pérdida de la continuidad de la estructura ósea; con afectación de manera directa sobre la médula ósea.²¹

Se han realizado estudios con el fin de evaluar la relación entre los hallazgos histopatológicos y los síntomas, los cuales no han logrado alguna relación directa entre estos; de igual manera no se ha demostrado relación directa entre el tipo de osteodistrofia renal con el riesgo de fracturas, únicamente existen series de pacientes en los cuales se demostró tendencia de la osteomalacia para presentar mayor riesgo de fracturas. Se ha identificado que el grado de calcificación aórtica es

mayor con enfermedad adinámica ósea en comparación con el resto de los tipos de osteodistrofia renal.^{1,23}

Se ha documentado mediante estudio de histopatología la prevalencia de los distintos tipos de osteodistrofia renal, de tal forma, se ha observado que en pacientes con ERC 3-5 el 32% de los pacientes presentan osteítis fibrosa, en pacientes con diálisis peritoneal el 50% de los pacientes presentan enfermedad adinámica ósea y aquellos pacientes en hemodiálisis el 34% presentan osteítis fibrosa y cerca del 32% presentan osteodistrofia mixta.^{1,24,25}

De manera global cuando se realiza medición de la densidad mineral ósea, es un factor que predice el riesgo de fracturas, sin embargo tiene ciertas limitaciones, además de que no es el único factor asociado al riesgo de fracturas; no así cuando se emplea en pacientes con ERC, ya que la medición de la densidad ósea en pacientes con ERC 4-5 no predice el riesgo de fracturas; esto acompañado de que ninguna intervención terapéutica ha demostrado alguna reducción en el riesgo de fracturas en pacientes con ERC 3-5 que tienen densidad ósea disminuida acompañados de alteraciones bioquímicas compatibles con trastornos del metabolismo mineral y óseo asociado a ERC.^{25,27}

Si se requiere realizar medición de la densidad ósea en pacientes con ERC 3-5d, el método de elección para la medición de la densidad ósea es mediante energía dual por absorción (DXA) en el tercio distal del radio. Sin embargo, se requieren de técnicas de imagenología de alta resolución no invasivas con el fin de mejorar la predicción del riesgo de fracturas en paciente con ERC.^{1,25}

Con base a lo previo, se sugiere que no se debe realizar de manera rutinaria la medición de la densidad mineral ósea en pacientes con ERC ya que no predice la aparición ni el tipo de osteodistrofia renal.¹

Biomarcadores de afectación ósea

Existen una variedad de pruebas útiles para evaluar a los pacientes con osteodistrofia renal de manera inicial. Las herramientas más útiles son la medición de concentración de iPTH y fosfatasa alcalina (específica o no). Se recomienda la medición de ambos, ya que en pacientes con ERC puede identificar remodelado óseo subyacente. Sin embargo estos son incapaces de predecir el tipo de osteodistrofia renal.^{1,28,29}

En pacientes con adecuada función renal el biomarcador de elección para evaluar el grado de resorción ósea es el

telopéptido de la colágena tipo 1, sin embargo este no es útil en pacientes con ERC ya que presenta depuración a nivel renal, dando de esta manera mediciones erráticas;^{1,29,30} por lo tanto no se recomienda realizar la medición de marcadores de remodelado óseo (procolágeno tipo 1) ni marcadores de degradación (telopéptido de la colágena tipo 1) en pacientes con ERC 3-5D.¹

Estudios de imagen para evaluar afección ósea

La evaluación radiográfica del hueso puede proporcionar información complementaria, sin embargo, con base a diferentes estudios este ha demostrado ser inferior a la medición de iPTH para establecer el tipo de enfermedad ósea, como resultado en pacientes con ERC 3-5d los estudios radiográficos óseos de rutina complementarios no han demostrado tener utilidad.^{1,21}

Diagnóstico de calcificaciones vasculares

En la población general las calcificaciones de las placas ateroscleróticas se asocian a eventos cardiovasculares como infarto agudo al miocardio, angina y eventos vasculares cerebrales.³¹ La calcificación de la capa media arterial confiere rigidez arterial, la cual se traduce clínicamente como incremento en la presión de pulso, contribuyendo a las complicaciones de la hipertensión arterial como hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca. Reportes recientes indican calcificaciones cardiovasculares en etapas cada vez más tempranas de la ERC.^{1,31,32}

Existen dos patrones de calcificaciones vasculares predominantemente; calcificación predominante de la íntima (ateroesclerosis) y calcificación predominante de la capa media (arterioesclerosis); la utilidad en la diferenciación entre este tipo de calcificaciones aún se encuentra en debate.³³

El término de calcificaciones vasculares comprende aquellas calcificaciones extraóseas incluyendo calcificaciones arteriales, valvulares y miocárdicas. La presencia de calcificaciones cardiovasculares es considerada factor asociado y predice eventos cardiovasculares de mal pronóstico de manera independiente. El grado de afección de esta entidad ocurre en relación inversamente proporcional a la función renal.^{1,34,35}

Algunos de los factores de riesgo para calcificaciones vasculares son: edad, hiperfosfatemia, ingesta de calcio, terapia con vitamina D, diabetes mellitus, dislipidemia y el uso concomitante de antagonistas de vitamina K.³⁵

Las calcificaciones en su mayoría son identificadas de manera incidental cuando se realizan estudios de imagen por alguna otra indicación.¹

La recomendación actual para identificar estas complicaciones está orientada para pacientes con hiperfosfatemia y aquellos pacientes que son candidatas a trasplante renal.¹

Existen múltiples herramientas no invasivas para la identificación y cuantificación de las calcificaciones vasculares. La técnica más sencilla es con radiografía simple. La recomendación actual sugiere realizar radiografía de abdomen lateral con el fin de identificar la presencia o no de calcificaciones vasculares esto acompañado o no de ecocardiograma con el fin de identificar calcificaciones

valvulares.³⁶

El método de elección para la identificación de las calcificaciones vasculares son los estudios basados en tomografía computada; la cual tiene como desventaja el alto costo desde el punto de vista económico y la accesibilidad a este tipo de estudio, sin embargo de manera alternativa se pueden realizar la radiografía lateral de abdomen y el ecocardiograma en sustitución.^{1,37}

En la actualidad se requieren de estudios que determinen la utilidad del escrutinio de este tipo de complicaciones y su impacto en el pronóstico de los pacientes y en el manejo de esta complicación propia de la ERC.

Tratamiento

El manejo del hiperparatiroidismo secundario incluye el control de la hiperfosfatemia, corrección de la hipocalcemia, administración de esteroides de vitamina D, terapia calcimimética y en algunos casos paratiroidectomía.³⁸

Para el tratamiento de la hiperfosfatemia, las principales medidas incluyen la restricción de fósforo en la dieta, el uso de quelantes de fósforo, diálisis eficiente para remover fosfato y el control del hiperparatiroidismo grave para evitar mayor movilización de fósforo desde el hueso.^{38,39} Las metas de tratamiento más aceptadas fueron publicadas en el 2009 por KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*). Se recomienda mantener niveles séricos de calcio y fósforo dentro del rango normal, además de niveles de PTH entre dos y nueve veces el valor del límite superior normal.¹

Quelantes cálcicos de fósforo

Los quelantes cálcicos de fósforo, ya sean carbonato de calcio o acetato de calcio han demostrado tener una capacidad similar para unirse al fósforo por cada gramo de calcio administrado y por lo tanto se consideran igual de efectivos para reducir los niveles de fosfato.^{3,40} Por otro lado, no se ha observado diferencia en cuanto al riesgo de hipercalcemia entre estos dos tipos de quelantes.⁴¹ Siguen siendo los más utilizados en la práctica contemporánea a nivel mundial. Además de la hipercalcemia, los principales efectos adversos son gastrointestinales.² Existe controversia en cuanto al uso de quelantes orales de fósforo cálcicos y no cálcicos, ya que se ha observado un aumento de la calcificación vascular con el uso de los primeros. No existe evidencia sólida al respecto, sin embargo no se recomienda utilizar quelantes cálcicos en pacientes ancianos, diabéticos, con enfermedad ósea adinámica o aquellos con evidencia bioquímica de inflamación grave o con calcificación vascular ya conocida.³⁹ No existen estudios controlados que hayan evaluado el impacto de los quelantes cálcicos en cuanto a mortalidad, desenlaces cardiovasculares o número de hospitalizaciones.¹

Quelantes no cálcicos de fósforo

Entre los quelantes no cálcicos se encuentran el sevelámero y el carbonato de lantano. El sevelámero es una resina de intercambio iónico que se encuentra en dos presentaciones, clorhidrato de sevelámero y carbonato de sevelámero. No se ha encontrado diferencia en la mortalidad de los pacientes en

diálisis tratados con sevelámero cuando se ha comparado con quelantes cálcicos, aunque en análisis secundarios del estudio más grande al respecto se observó una tendencia hacia la reducción de la mortalidad de pacientes mayores de 65 años y menor número de hospitalizaciones con el uso de sevelámero.⁴² Existen por lo menos tres metaanálisis al respecto donde no se ha observado ninguna diferencia en mortalidad al comparar sevelámero con quelantes cálcicos, por lo que la evidencia no es concluyente.^{41,43,44} En cuanto al control del fosfato sérico, se han encontrado resultados contradictorios cuando se ha comparado al sevelámero con los quelantes cálcicos; en general se consideran igual de eficaces.^{41,42} En la mayoría de los estudios se han observado menores niveles de calcio sérico y mayores niveles de PTH con el uso de quelantes no cálcicos.¹ Las principales desventajas del sevelámero son su alto costo y su mayor índice de efectos adversos gastrointestinales.²

El carbonato de lantano es un agente quelante no cálcico y sin aluminio. No se han observado diferencias significativas en cuanto al control del fosfato sérico con lantano al compararse con quelantes cálcicos, sin embargo se ha reportado una menor proporción de episodios de hipercalcemia (4.3% vs 8.4%) con lantano.⁴⁵ Al igual que el sevelámero, las principales desventajas del lantano son su alto costo y su perfil de efectos adversos; además, se ha observado una potencial acumulación de lantano en el hueso y otros tejidos.² Ningún estudio controlado de calidad ha comparado los desenlaces clínicos (mortalidad, eventos cardiovasculares, número de hospitalizaciones) de los pacientes tratados con lantano en relación a los que son tratados con quelantes cálcicos.

Quelantes de fósforo que contienen magnesio

Los niveles de magnesio sérico son mayores en los pacientes con enfermedad renal crónica 5D que en las personas con riñones sanos. Se han reportado casos de paro respiratorio secundario a hipermagnesemia en pacientes en diálisis por exceso de aporte oral de magnesio. Es por esto que los quelantes que contienen magnesio no se consideran como primera línea de tratamiento en el manejo de la hiperfosfatemia en este grupo de pacientes.² Existen estudios clínicos con poca población donde no se ha observado diferencia en los niveles de fosfato sérico de los pacientes tratados con quelantes cálcicos y aquellos tratados con quelantes que contienen magnesio.^{46,47} Las ventajas de este tipo de quelantes son muy similares a las que ofrecen los quelantes no cálcicos sin magnesio, incluyendo menor proporción de episodios de hipercalcemia.² Hasta la fecha ningún estudio clínico ha evaluado los desenlaces clínicos de los pacientes tratados con quelantes que contienen magnesio en comparación con quelantes cálcicos.

Desarrollo de nuevos quelantes no cálcicos

Debido a la importancia de las alteraciones minerales y óseas en los pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente en los pacientes etapa 5D, aún existen varias líneas de investigación sobre nuevos quelantes libres de calcio. Entre otros se encuentran el hidroxicarbonato de hierro y magnesio (fermagate), MCI-196 (colestilan), niacina,

nicotinamida, SBR-759 y chitosan.^{2,38}

Esteroles y análogos sintéticos de vitamina D

Los esteroles naturales de vitamina D incluyen al ergocalciferol, colecalciferol, 25-hidroxitamina D y calcitriol. Entre los análogos sintéticos de vitamina D2 encontramos al paricalcitol y doxercalciferol, mientras que los análogos sintéticos de vitamina D3 incluyen al alfalcidol, falecalcitriol y 22-oxacalcitriol.¹

En estudios observacionales se ha encontrado que los pacientes con enfermedad renal crónica tienen niveles más bajos de 25-hidroxitamina D que la población general. Además se ha observado un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica y niveles bajos de vitamina D.^{15,48,49}

Los esteroles de vitamina D han generado un particular interés ya que se ha observado una aparente disminución en la mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica que tienen niveles normales de 25-hidroxitamina D. No se ha demostrado como tal una relación causa-efecto ni se ha dilucidado el mecanismo por lo que esto sucede.³⁸ No existe evidencia en estudios controlados y aleatorizados de que el tratamiento con esteroles de vitamina D mejore la supervivencia de los pacientes con ERC, incluyendo aquellos en diálisis. A pesar de esto, se recomienda normalizar los niveles de 25-hidroxitamina D en todos los pacientes con ERC etapas 3-5D.¹

El uso de esteroles de la vitamina D ha demostrado mejorar los niveles de PTH, calcio, fósforo y 25-hidroxitamina D cuando se ha comparado contra placebo;¹ además, se ha observado que los pacientes tratados con colecalciferol requieren menores dosis de paricalcitol, sevelámero y darbepoetina.^{15,50} El uso de calcitriol y análogos sintéticos de vitamina D ha demostrado mejoría de la osteítis fibrosa, la mineralización y el recambio óseo, a expensas de aumento en el riesgo de enfermedad adinámica ósea.⁴⁵⁻⁴⁷ Finalmente, se ha observado que los pacientes diabéticos tratados con colecalciferol además de un bloqueador del eje renina-angiotensina-aldosterona han tenido una disminución adicional de la albuminuria.⁵¹

Calcimiméticos

Múltiples estudios clínicos han demostrado que el tratamiento complementario de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo con clorhidrato de cinacalcet mejora los niveles de calcio, fósforo y PTH. Este agente actúa inhibiendo directamente la secreción de PTH al bloquear el receptor sensible a calcio en las glándulas paratiroides.³⁸

En estudios observacionales se ha encontrado que cuando se agrega clorhidrato de cinacalcet al tratamiento estándar de los pacientes en diálisis existe una disminución en la mortalidad general de estos pacientes, así como en la mortalidad secundaria a eventos cardiovasculares.⁵² Por otro lado, en un estudio prospectivo controlado aleatorizado, no se encontró diferencia significativa en la calcificación vascular de los pacientes en diálisis tratados con clorhidrato de cinacalcet más dosis bajas de esteroles de vitamina D versus los pacientes que solo recibieron esteroles de vitamina D; excepto en la calcificación de la válvula aórtica.⁵³ El estudio

Tabla 3. Quelantes orales de fósforo y sus principales características

Medicamentos	Dosis	Ventajas	Desventajas	Efectos en la mortalidad
Quelantes cálcicos de fósforo				
Carbonato de calcio	500-1250 mg/d (3-6 tabletas)	Efectivo, poco costoso	Puede contribuir a hipercalcemia, promover calcificación vascular o ambos	Se desconocen
Acetato de calcio	667 mg/d (6-12 tabletas)	Efectivo, poco costoso	Puede contribuir a hipercalcemia, promover calcificación vascular o ambos	Se desconocen
Quelantes de fósforo que contienen magnesio				
Hidróxido de magnesio	311 mg/d (1-6 tabletas)	Efectivo, poco costoso	Depresión respiratoria potencial, diarrea	Se desconocen
Carbonato de magnesio	63 mg/d (2-6 tabletas)	Efectivo, poco costoso	Depresión respiratoria potencial, diarrea	Se desconocen
Quelantes no cálcicos de fósforo				
Clorhidrato de sevelámero	800 mg/d (6-12 tabletas)	Efectivo, no contiene calcio, reduce c-LDL	Efectos gastrointestinales adversos, costo elevado	No existe diferencia en supervivencia cardiovascular con quelantes de calcio
Carbonato de sevelámero	800 mg/d (6-12 tabletas)	Misma sustancia activa del hidróclorido de sevelámero, menor riesgo de acidosis metabólica	Efectos gastrointestinales adversos, costo elevado	Se desconoce
Carbonato de lantano	250-1000 mg/d (3-6 tabletas masticables)	Efectivo, no contiene calcio	Acumulación potencial en hueso y otros tejidos, costo elevado	Se desconoce
Calcimiméticos				
Clorhidrato de cinacalcet	30-180 mg/d	Efectivo, no contiene calcio	Costo elevado y alteraciones gastrointestinales e hipocalcemia	Falta información

clínico controlado con más población hasta la fecha en el que se evaluó el impacto del tratamiento complementario con clorhidrato de cinacalcet en los pacientes en diálisis, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los desenlaces clínicos (mortalidad y eventos cardiovasculares mayores) al compararse con los pacientes que recibían tratamiento estándar.⁵⁴ Las principales desventajas del clorhidrato de cinacalcet son su alto costo y su mayor tasa de efectos adversos, sobre todo hipocalcemia y alteraciones gastrointestinales.^{38,54}

Diálisis eficiente

La concentración óptima de calcio en el baño de diálisis debe individualizarse en cada paciente con la intención de mejorar tanto la tolerancia hemodinámica como el balance total de calcio. Idealmente se debe tratar de disminuir el flujo de calcio durante la hemodiálisis en los pacientes con enfermedad ósea adinámica y calcificación extravascular; y

lograr un balance positivo de calcio en los pacientes con hipocalcemia.¹ Hasta la fecha no existe ningún estudio prospectivo que haya determinado la concentración ideal de calcio que permita llegar a estas metas. Esto se debe a que el flujo de calcio durante la diálisis no es uniforme en todos los pacientes.⁵⁵ La cantidad total de calcio removido también depende de los niveles séricos de calcio ionizado, intervalo intradiálisis y tasa de ultrafiltración.⁵⁶ La recomendación más aceptada es utilizar una concentración de calcio en el baño de diálisis de 2.5 mEq/L (1.25 mmol/L), ya que permite un balance casi neutro de calcio para la mayoría de los pacientes.¹ En el caso de los pacientes en diálisis peritoneal, se recomiendan evitar concentraciones mayores a 3.5 mEq/L (1.75 mmol/L), ya que se encuentran expuestos por periodos más prolongados al líquido de diálisis. Se recomiendan concentraciones entre 2.5 y 3 mEq/L (1.25 mmol/L y 1.50 mmol/L).¹

En cuanto al control de la hiperfosfatemia, existen estudios controlados que han demostrado que la hemodiálisis

nocturna prolongada (seis veces por semana) tiene mayor impacto en los niveles de calcio, fósforo y PTH en comparación con la hemodiálisis estándar (tres veces por semana, cuatro horas por sesión), además de disminuir los requerimientos de quelantes orales.⁵⁷ Se recomienda aumentar la remoción de fosfato sérico en la diálisis de aquellos pacientes que no toleren quelantes orales de fósforo o que no acepten tomar altas dosis de estos.¹

Paratiroidectomía

Se recomienda el tratamiento quirúrgico para el control del hiperparatiroidismo grave en los pacientes con enfermedad renal crónica que no respondan a tratamiento farmacológico óptimo, en aquellos que el tratamiento con análogos de vitamina D o calcitriol eleven desproporcionadamente los niveles de calcio y fósforo o en los pacientes que no toleren el tratamiento farmacológico por efectos adversos.¹ Mientras más elevados se encuentren los niveles de PTH, menor probabilidad de que haya respuesta al tratamiento farmacológico.^{58,59} Ninguna técnica quirúrgica (paratiroidectomía total, inferior o subtotal) ha demostrado ser mejor que las otras.^{1,60} No existen estudios clínicos prospectivos que hayan comparado el impacto de la paratiroidectomía contra el tratamiento médico en cuanto a la mortalidad, eventos cardiovasculares, hospitalizaciones, fracturas o calidad de vida. En los estudios observacionales que existen, la mayoría de los pacientes tratados quirúrgicamente han demostrado una mejoría sostenida de los parámetros bioquímicos; sin embargo existen altas tasas de recurrencia e hipoparatiroidismo.^{60,61} Los estudios observacionales que han reportado menor mortalidad en los pacientes tratados con paratiroidectomía son retrospectivos y están sujetos a muchos sesgos.⁶²⁻⁶⁴

Tratamiento de las alteraciones óseas con bifosfonatos y otros fármacos

Debido a la poca evidencia que existe sobre los bifosfonatos y otros fármacos para el tratamiento de la osteoporosis en los pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3-5D que se presentan con densitometrías anormales, su uso no está recomendado.^{1,65,66} Los pacientes con ERC estadios 1-3 con diagnóstico de osteoporosis o alto riesgo de fractura sin evidencia de alteraciones del metabolismo mineral y óseo

pueden ser tratados como la población general.⁶⁷⁻⁶⁹ En cuanto a los pacientes con ERC avanzada (estadios 4-5D), se recomienda realizar una biopsia de hueso antes de iniciar tratamiento con este tipo de agentes. En la tabla 3, se resumen las modalidades terapéuticas para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario.

Conclusiones

Las alteraciones del metabolismo mineral y óseo son complicaciones frecuentes en los pacientes con enfermedad renal crónica y se han asociado a un aumento en la morbimortalidad y disminución de la calidad de vida en múltiples estudios clínicos. Las anomalías sistémicas que se presentan pueden manifestarse como alteraciones en los niveles séricos del calcio, fósforo, PTH o vitamina D, alteraciones en el recambio óseo y la mineralización, o como calcificaciones extravasculares. Todas ellas pueden estar presentes al mismo tiempo o pueden manifestarse individualmente.

Los mecanismos fisiopatológicos que condicionan estas alteraciones siguen siendo un rompecabezas incompleto. A pesar de conocer algunas piezas, no se ha logrado impactar positivamente en los desenlaces clínicos (mortalidad, eventos cardiovasculares, aumento del riesgo de fracturas) de los pacientes con ERC. La relación entre los marcadores bioquímicos de la función ósea y la calcificación vascular es un fenómeno fascinante pero complejo de interpretar, con muchas asociaciones causales aún por dilucidar completamente. La mayoría de los estudios clínicos controlados que existen al respecto se han basado en una particular estrategia terapéutica, sin tratar en su conjunto las alteraciones del metabolismo óseo y mineral; ninguno de ellos ha demostrado resultados exitosos. Los estudios que se realicen en el futuro deben tomar en cuenta todos los parámetros afectados y realizar múltiples intervenciones si se pretende impactar realmente en la morbimortalidad de estos pacientes.

Existen algunos expertos que no consideran a las alteraciones del metabolismo óseo y mineral propiamente como un síndrome, ya que no se ha demostrado el valor predictivo de sus componentes individuales y permanece sin probarse que en su conjunto sean un factor de riesgo modificable.⁷⁰

Referencias bibliográficas

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76 (Suppl 113):S1-S130.
- Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral Phosphate Binders in Patients with Kidney Failure. *N Engl J Med* 2010;362:1312-24.
- K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (Suppl 3):S1-S201.
- Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74:148-57.
- Sherman RA. Dietary phosphate restriction and protein intake in dialysis patients: a misdirected focus. *Semin Dial* 2007;20:16-8.
- Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-528.
- Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007;167:879-885.
- Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005;112:2627-2633.
- Menon V, Greene T, Pereira AA et al. Relationship of phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:455-463.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-530.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-2218.
- Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW et al. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:925-932.
- Young EW, Albert JM, Satayathum S et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005;67:1179-1187.
- Kimata N, Albert JM, Akiba T et al. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns

- study. *Hemodial Int* 2007;11:340-348.
15. Evenepoel P, Rodriguez M, Ketteler M. Laboratory Abnormalities in CKD-MBD: Markers, Predictors, or Mediators of Disease? *Semin Nephrol* 2014; 34:151-163
 16. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-38.
 17. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135: 317-322.
 18. Hollis BW. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 489-494.
 19. Ketteler M, Brandenburg V, Jahn-Dechent W et al. Do not be misguided by guidelines: the calcium x phosphate product can be a Trojan horse. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 673-677.
 20. O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int* 2007; 72: 792-796.
 21. Dolores Prados-Garrido M, Bover J, Gonzalez Alvarez M, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la enfermedad renal crónica (CKD-MBD). *Dial Traspl* 2011;32(3):108-118.
 22. Bakkaloglu SA, Wesseling-Perry K, Pereira RC, et al. Value of the new bone classification system in pediatric renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1860.
 23. Araujo SM, Ambrosoni P, Lobao RR et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int* 2003; 63(Suppl 85): S54-S56
 24. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-397.
 25. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 674-681.
 26. Coen G, Ballanti P, Bonucci E et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 2002; 91: 103-111.
 27. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993; 44: 1071-1077
 28. Urena P, De Vernejoul MC. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999; 55: 2141-2156.
 29. Ivaska KK, Gerdhem P, Akesson K et al. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1155-1164
 30. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526-1536.
 31. Ketteler M, Schlieper G, Floege J. Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension* 2006; 47: 1027-1034.
 32. Oei HH, Vliegthart R, Deckers JW et al. The association of Rose questionnaire angina pectoris and coronary calcification in a general population: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 431-436
 33. Sigrist M, Bungay P, Taal MW et al. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 707-714.
 34. Tatler GL, Bailloil RA, Varghese Z et al. Evolution of bone disease over 10 years in 135 patients with terminal renal failure. *BMJ* 1973; 4: 315-319.
 35. Massy ZA, Drüeke TB. Vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22:405-410. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438-441.
 36. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 1623-1628.
 37. Vliegthart R, Oudkerk M, Song B et al. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1596-1603. 255.
 38. Goldfarb S, Martin KJ. Disorders of Divalent Ions, Renal Bone Disease, and Nephrolithiasis. *NephSAP* 2012;11(4):231-302.
 39. Cozzolino M, Mazzaferro S, Brandenburg V: The treatment of hyperphosphataemia in CKD: Calcium-based or calcium-free phosphate binders? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:402-407.
 40. Janssen MJ, van der Kuy A, ter Wee PM, van Boven WP. Aluminum hydroxide, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996; 45:111-9.
 41. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:619-37.
 42. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72:1130-7.
 43. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2856-66.
 44. Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, Mendelssohn DC, Tsuyuki RT. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:3168-74.
 45. Finn WF. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006; 65:191-202.
 46. Tzanakis IP, Papadaki AN, Wei M et al. Magnesium carbonate for phosphate control in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2008; 40:193-201.
 47. Delmez JA, Kelber J, Norwood KY, Giles KS, Slatopolsky E. Magnesium carbonate as a phosphorus binder: a prospective, controlled, crossover study. *Kidney Int* 1996; 49:163-7.
 48. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Jain A, Schreiber MJ Jr et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:536-543.
 49. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: A meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011 58: 374-382.
 50. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: Effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 905-911.
 51. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- β 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney Int* 2011; 80:851-860.
 52. Shireman TI, Alamehmi A, Wetmore JB, Lu J, Pregoner M, Quarles LD. Economic analysis of cinacalcet in combination with low-dose vitamin D versus flexible-dose vitamin D in treating secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:1108-1116.
 53. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K et al. ADVANCE Study Group: The ADVANCE study: A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1327-1339.
 54. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG et al. EVOLVE Trial Investigators: Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367:2482-94.
 55. Sigrist M, McIntyre CW. Calcium exposure and removal in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006; 16:41-46.
 56. McIntyre CW. Calcium balance during hemodialysis. *Semin Dial* 2008; 21:38-42.
 57. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:1291-1299.
 58. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67:760-771.
 59. Jofre R, Lopez Gomez JM, Menarguez J et al. Parathyroidectomy: whom and when? *Kidney Int* 2003; 63: S97-100.
 60. Neonakis E, Wheeler MH, Krishnan H et al. Results of surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1995; 130:643-648.
 61. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Sur* 2001; 233:65-69.
 62. Gagne ER, Urena P, Leite-Silva S et al. Short and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:1008-1017.
 63. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66:2010-2016.
 64. Trombetti A, Stoeremann C, Robert JH et al. Survival after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease and severe hyperparathyroidism. *World J Sur* 2007; 31:1014-1021.
 65. Lu KC, Yeung LK, Lin SH et al. Acute effect of pamidronate on PTH secretion in postmenopausal hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1221-1227.
 66. Amerling R, et al. Bisphosphonate use in chronic kidney disease associated with adynamic bone disease. Abstract from the ISN Nexus Symposium on the Bone and the Kidney, 12-15 October 2006, Copenhagen, Denmark. International Society of Nephrology (ISN): Brussels, Belgium, 2006, p33.
 67. Hernandez E, et al. Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2003; 63:2269-2274.
 68. Hamdy NA, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310:358-363.
 69. Baker LR, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1986; 26:185-191.
 70. Cozzolino M, et al. Is chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:1815-1820.

Daño renal agudo por necrosis tubular aguda con dismorfismo eritrocitario: Reporte de caso y revisión

Rubio-Reynoso Ricardo, Chávez-Iñiguez Jonathan Samuel, López-Iñiguez Alvaro, Valerdi-Contreras Lorena, Martín-Nares Eduardo, Ontiveros-Mercado Heriberto y Castro-Gallegos Estefanía.

Autor para correspondencia

Ricardo Rubio Reynoso. Domicilio: Gonzalo Fernández de Oviedo 2676, Colonia Jardines de la Paz. C.P. 44860, Guadalajara, Jalisco MX. Teléfono celular: (044) 3312650162.
Contacto al correo electrónico: ricardo.rubio.28@gmail.com

Palabras clave: Daño renal agudo, dismorfismo, necrosis tubular aguda, sedimento urinario.
Keywords: Acute kidney damage, acute tubular necrosis, dysmorphism, urinary sediment.



Daño renal agudo por necrosis tubular aguda con dismorfismo eritrocitario: Reporte de caso y revisión

Rubio-Reynoso R^a, Chávez-Iñiguez JS^a, López-Iñiguez A^b, Valerdi-Contreras L^b, Martin-Nares E^b, Ontiveros-Mercado H^b, Castro-Gallegos E^b

Resumen

En el daño renal agudo el sedimento urinario ayuda a discriminar entre daño prerrenal y necrosis tubular aguda. Ningún índice predictor de necrosis tubular aguda, basado en sedimento urinario toma en consideración las alteraciones en la morfología del eritrocito. El dismorfismo eritrocitario en necrosis tubular aguda es infrecuente.

Presentamos el caso de masculino de 31 años que acude por dolor abdominal y vómitos. En sus antecedentes de relevancia con alcoholismo y tabaquismo. Niega enfermedades crónicas. A la exploración inicial con presión arterial de 85/40 mmHg, frecuencia cardiaca de 116 lpm y taquipnea. Estaba deshidratado, con patrón respiratorio de Kussmaul y a la auscultación con estertores crepitantes basales. Tenía peristalsis disminuida y abdomen doloroso generalizado. Se integró diagnóstico de cetoacidosis diabética, neumonía comunitaria y pancreatitis.

A pesar de la reanimación hídrica, insulina en infusión intravenosa y antibióticos, persistió con acidosis metabólica y presentó deterioro respiratorio requiriendo de ventilación mecánica. El daño renal continuó con incremento de la creatinina, oliguria, persistencia de la acidemia e hiperkalemia, por lo que requirió terapia de sustitución renal con hemodiálisis. En el sedimento urinario presentó dismorfismo eritrocitario de más del 95% por lo que se sospechó de hematuria “glomerular”. El abordaje “inmunológico” se reportó negativo. Se realizó biopsia renal en la que se reportó necrosis tubular aguda, sin alteraciones glomerulares. A los 8 días y después de 4 sesiones de hemodiálisis, la creatinina se reportó en 1.02 mg/dL, a los 30 días presentó creatinina normal.

Palabras clave: Daño renal agudo, dismorfismo, necrosis tubular aguda, sedimento urinario.

Acute kidney damage by acute tubular necrosis with erythrocyte dysmorphism: Case report and revision

Abstract

In the acute kidney damage the urinary sediment helps to discriminate the damage between pre-renal and acute tubular necrosis. No predictor index of acute tubular necrosis based on urinary sediment takes into account the alterations in the morphology of the erythrocyte. The erythrocyte dysmorphism in acute tubular necrosis is not frequent. We present the case of a 31 years old male who attends because of abdominal pain and vomiting. In his background, alcoholism and smoking. Denies chronic diseases. After the examination, arterial blood pressure of 85/40 mmHg, heart rate of 116. He was dehydrated, with Kussmaul breathing and basal crepitant rales with diminished peristalsis, generalized abdominal pain. With the following diagnoses: diabetic ketoacidosis, community-acquired pneumonia and pancreatitis. The patient is treated with rehydration, IV insulin and antibiotics. Blood glucose levels normalize but the patient continued with metabolic acidosis and began a respiratory deterioration requiring mechanical ventilation. In spite of the reanimation, the creatinine increased, presenting oliguria, acidemia and hyperkalemia. He is treated with hemodialysis, solving the metabolic acidosis. The creatinine continues increasing. The urinary sediment presents erythrocyte dysmorphism in more than 95%. Raising the suspicion of glomerular hematuria but the immunological approach reports negative. A kidney biopsy reports acute tubular necrosis, without glomerular alterations. After 8 days of admission and 4 sessions of hemodialysis, the creatinine is reported in 1.02g/dl. After 30 days the patient shows normal levels of creatinine.

Key words: Acute kidney damage, acute tubular necrosis, dysmorphism, urinary sediment.

a. Servicio de Nefrología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, MX.

b. Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Ricardo Rubio Reynoso. Domicilio: Gonzalo Fernández de Oviedo 2676, Colonia Jardines de la Paz. C.P. 44860, Guadalajara, Jalisco MX. Teléfono celular: (044) 3312650162. Contacto al correo electrónico: ricardo.rubio.28@gmail.com

Introducción

El Daño Renal Agudo (DRA) se define como el aumento de creatinina sérica (CrS) >0.3mg/dL o disminución del gasto urinario 0.5 mL/kg/h por 6–12 horas acorde a las guías KDIGO.¹ Este puede producir retención de productos nitrogenados, disregulación del volumen extracelular y de electrolitos. La mortalidad puede llegar hasta el 50% en aquellos pacientes que necesitan Terapia de Reemplazo Renal (TRR).² Diversos biomarcadores séricos y urinarios se han estudiado con el fin de reconocer aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar DRA, necesidad de TRR y probabilidad de muerte; un biomarcador urinario, barato y accesible es el Sedimento Urinario (SU), el cual pudiera orientar acerca de la etiología, ayuda a discriminar entre daño funcional o prerrenal y un daño estructural o Necrosis Tubular Aguda (NTA); esta última, orienta la presencia de células epiteliales tubulares renales y cilindros granulosos. Basados en SU se han desarrollado varios índices predictores de NTA, entre ellos los realizados por Perazella y cols., y Chawla y cols., teniendo un Área Bajo la Curva (ABC) entre 0.71 y 0.74 respectivamente.^{3,4} Sin embargo ninguno de estos índices toma en consideración las alteraciones en la morfología del eritrocito. Encontrar dismorfismo eritrocitario en el SU de

pacientes con NTA es infrecuente y ha sido descrita únicamente en reportes de caso. La razón por la cual se altera la morfología del eritrocito en NTA es debido a que se requieren de 2 mecanismos de daño, el primero mecánico, a nivel de la membrana basal glomerular, y el segundo por los cambios osmóticos y en el pH en los diferentes segmentos tubulares.⁵ Este SU el cual tiene un valor diagnóstico fundamental en las patologías glomerulares.

Presentación de caso

Se trata de hombre de 31 años quien acude por presentar dolor abdominal y vómitos. Refiere que tres semanas previas comienza con poliuria, polidipsia y pérdida de peso no cuantificada sin acudir al médico o recibir manejo. Una semana después se agrega vómito de contenido gastrobiliar y dolor abdominal generalizado. Posteriormente se agregan escalofríos y diaforesis. Refiere una glucemia capilar de 200 mg/dL. Dos días previos al ingreso hospitalario acude a urgencias donde es internado por crisis hiperglucémicas recibiendo tratamiento no especificado y firma alta voluntaria tras leve mejoría sintomática. El día de su ingreso empeora, presentando fatiga incapacitante y calambres en ambas piernas por lo que acude a al Hospital Civil de Guadalajara

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

Parámetro	Resultado	Valor de referencia	Parámetro	Resultado	Valor de referencia	Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Hb	14.1 g/dL	12.2-18.1	P	4.4 mg/dL	2.7-4.5	PCR	3.5 ng/l	0.5-10.5
Hto	42%	37.7-53.7%	Albumina	3.2 g/dL	3.5-5	Coombs	Negativo	0-160
Leucocitos	4.7 miles/ μ L	4.6-10.2	ALT	14 U/L	10-40	Lipasa	865 U/L	0-160
Plaquetas	149 miles/ μ L	142-424	AST	23 U/L	10-50	Amilasa	163 U/L	23-85
Cr-S	3.05 mg/dL	0.5-1.2	DHL	160 U/L	91-190	Ac anti-VIH	0.12 S/CO	NR
Urea	89 mg/dL	15-39	FA	116 U/L	53-128	Ac anti-VHB	0.30	NR
BUN	32 mg/dL	6-20	BT	1.5 mg/dL	0.4-1.2	Ac anti-VHC	0.35	NR
Glucosa	998 mg/dL	60-125	TP	9.5 segundos	9.5-13	ANA	Negativo	Negativo
pH	7.03	7.35-7.45	TTPa	18 segundos	25.5-35	p-ANCA	Positivo 1:10	
HCO ₃	4.5 mEq/L	23-28	Fibrinógeno	771 mg/dL	200	c-ANCA	Negativo	Negativo
Lactato	1.2 mmol/L	>1	C3	97 mg/dL	88-252	Mieloperoxidas	Negativo	Negativo
K ⁺	3.9 mmol/L	3.5-5.1	C4	23 mg/dL	12-72	Proteinasa	Negativo	Negativo
Na ⁺	129 mmol/L	135-145	Procalcitonina	4.5 ng/mL	≤0.5	Ac anti-MBG	Negativo	Negativo
Ca ⁺⁺	8.9 mmol/L	8.4-10.2	VSG	46 mm/h	≤15	Ac anti-DNA	Negativo	

Hb, hemoglobina; Hto, hematocrito; Cr-S, creatinina sérica; ALT, alanina transferasa; AST, aspartato transferasa; FA, fosfatasa alcalina; BT, bilirrubinas totales; TP, tiempo de protrombina; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activada; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCR, proteína C reactiva; Ac anti-VIH, anticuerpos anti-Virus de la Inmunodeficiencia Humana; Ac anti-VHB, anticuerpos anti-Virus de la Hepatitis B; Ac anti-VHC, anticuerpos anti-Virus de la Hepatitis C; Ac anti-MBG, anticuerpos anti-Membrana Basal Glomerular; NR, no reactivo.

Tabla 2. Examen general de orina

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
pH	5.5	5.5-7
Densidad	1.018	1.10-1.03
Esterasa leucocitaria	25 leu/uL	Negativo
Nitritos	Negativo	Negativo
Proteínas	150 mg/dL	Negativo
Glucosa	100 mg/dL	Negativo
Cetonas	5 mg/dL	Negativo
Sangre	250 hem/uL	Negativo
Leucocitos	2-4 x campo	Negativo
Eritrocitos isomórficos	1-2 campo	Negativo
Eritrocitos dismórficos	Más de 100 x campo	Negativo
Cilindros granulosos	3	Negativo
Células tubulares renales	Ausentes	Negativo
Bacterias	Moderadas	Negativo

“Fray Antonio Alcalde”.

En sus antecedentes relevantes existe alcoholismo durante 10 años consumiendo 3 cervezas al día y tabaquismo de 15 años de evolución consumiendo 5 cigarros al día. Niega diagnóstico previo de enfermedades crónicas.

Lo relevante a la exploración física es que presenta presión arterial de 85/40 mmHg, frecuencia cardiaca de 116 latidos por minuto con mal estado de hidratación, con respiración tipo Kussmaul, estertores crepitantes basales en hemitórax derecho. Peristalsis disminuida y abdomen doloroso a la palpación profunda generalizado.

A su ingreso, sus exámenes de laboratorio (Tabla 1) con criterios de cetoacidosis diabética severa (pH 7.03 y HCO_3^- 4.5 mmol/L), con neumonía adquirida en la comunidad, además de clínica de pancreatitis (dolor típico y lipasa de 865 mg/dL). En cuanto a la función renal, fenotípicamente con DRA (CrS 3.05mg/dL y BUN 32) estimada una TFG 26 mL/min MDRD-4. Inician reanimación hídrica con cristaloides (salina 0.9%) a 30 mL/kg, insulina en infusión IV, antibióticos (ceftriaxona y claritromicina) para neumonía.

Las glucemias se normalizan en las primeras 48 horas, sin embargo continúa con acidosis metabólica con brecha aniónica elevada y comienza con deterioro respiratorio requiriendo de ventilación mecánica asistida y controlada por volumen (tidal 450 mL) PEEP 5 cmH_2O , relación I/E 1:3, Flujo 4 L/min, FiO_2 40%. A pesar de la reanimación adecuada (PAM >70 mmHg) la CrS se incrementó, comienza con oliguria, persiste la acidemia e hiperkalemia, por lo que se

inicia TSR con hemodiálisis (HD) intermitente. A partir de la primera sesión de HD, se resuelve la acidosis metabólica.

A las 72 horas de su hospitalización, la hemoglobina desciende significativamente (3 g/dL), descartan hemólisis (Coombs directo negativo, DHL, bilirrubinas y haptoglobinas normales). Tomografía de tórax simple, con consolidación en base derecha.

A pesar de HD sin eventualidades, la CrS sigue elevándose (hasta 10.2 mg/dL). El SU en 2 muestras de día alternos e interpretadas por 2 expertos diferentes destaca en ambas la presencia de hematuria microscópica (Tabla 2), con dismorfismo eritrocitario de más del 95% (campo 100x). Levanta la sospecha de hematuria “glomerular” el abordaje “inmunológico” se reporta negativo (Tabla 1). Se realiza biopsia renal (interpretada por patólogo renal) con NTA, sin reportar alteraciones glomerulares (Figuras 2, 3, 4, 5).

Posteriormente, se complica con neumonía asociada a ventilador y cultivos positivos para *A. baumannii*, se escala terapia antibiótica a base de tigeciclina y rifampicina. A los 8 días de hospitalización, la CrS comienza a disminuir (hasta 1.02 g/dL), la uresis mejora, se corrigen las alteraciones electrolíticas, por lo que después de 4 sesiones de HD se interrumpe. Completa tratamiento antibiótico y se egresa asintomático. Posterior a 30 días del egreso en consulta externa de Medicina Interna presenta función renal normal (CrS 0.91 mg/dL) y proteínas en orina de 24 horas de 250 mg.

Discusión

La hematuria microscópica puede clasificarse de acuerdo a su procedencia, de origen glomerular o no glomerular. En 1979, *Birch* y *Fairley* reportaron que esta diferenciación puede realizarse a través de la morfología de los eritrocitos (RBC), mediante la microscopia de contraste de fases. Ellos clasificaron dos tipos de eritrocitos, aquellos con forma

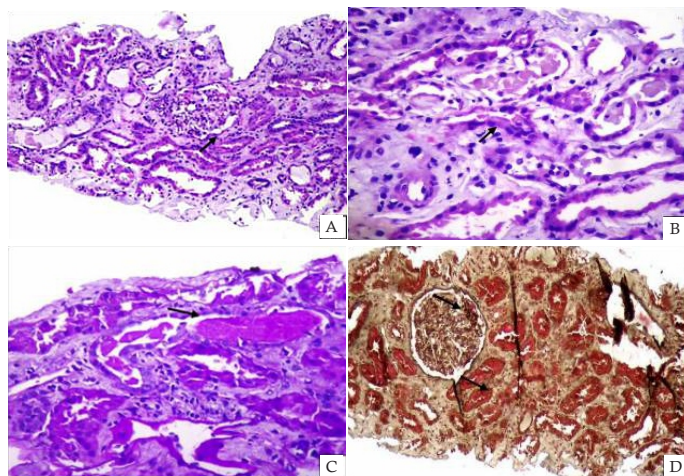


Figura 1. A. Hematoxilina y Eosina (HyE). Glomérulos se observan 6, ninguno esclerosado, sin expansión mesangial, capilares con luces abiertas, discretamente congestivos y membranas basales de aspecto normal (PAS y Jones), sin duplicación, ni glomerulitis. No se observa necrosis ni lesiones proliferativas. B. HyE. Túbulos. Con citoplasma tumefacto sin atrofia, con esfacelación difusa del borde en cepillo y focalmente con fenómeno de no sustitución. Las luces de los túbulos presentan cilindros celulares. C. PAS. Con citoplasma tumefacto sin atrofia, con esfacelación difusa del borde en cepillo y focalmente con fenómeno de no sustitución. Las luces de los túbulos presentan cilindros celulares. D. Masson. Intersticio, evaluado con tricrómico de Masson, no exhibe fibrosis, presenta infiltrado inflamatorio mononuclear difuso escaso, menor al 10%. Vasos: con luces permeables, paredes íntegras, sin vasculitis.

redondeada (isomórficos) y aquellos con irregularidades en su contorno (dismórficos). Observaron que la presencia de eritrocitos dismórficos (dRBC) predicen un origen glomerular.⁶ Otros autores reportan resultados controversiales, en parte, debido a la falta de estandarización de las definiciones de “dismorfismo”, así como el porcentaje de eritrocitos dismórficos requeridos. *Crop* y *Rijke*, con el objetivo de encontrar un valor de corte porcentual de dRBC que pudiera aplicarse a la práctica clínica, estudiaron 134 pacientes con hematuria; encontraron que >40% dRBC tiene una sensibilidad del 100% para excluir que la hematuria es de origen urológico. Sin embargo, 78% de los pacientes con glomerulonefritis tenían <40% de dRBC. El valor de corte que tuvo mejor valor de predicción para discernir que la hematuria era de origen glomerular, fue 77.9%, con una ABC de 0.84, aumentaba a 0.86 si se agrega presencia de proteinuria.⁷

El mecanismo de formación de dRBC, no se conoce con certeza; se cree que las alteraciones en la forma del eritrocito son secundarias a los cambios osmóticos y en el pH que es sometido en los diferentes segmentos tubulares renales. Estudios *in vitro* han intentado simular estos cambios, algunos de ellos concluyen que no sólo es necesario los cambios osmóticos y que primero el eritrocito debe de sufrir un daño mecánico cuando pasa a través de la membrana basal glomerular y posteriormente, ser expuesto a los diferentes gradientes osmóticos y de pH en los distintos segmentos tubulares.^{5,8,9} *Kitamoto* y *Yide* en un estudio *in vitro*, observaron que para la formación de eritrocitos dismórficos es indispensable un pH 5 y osmolaridad de 1,000 mOsm/kg H₂O.¹⁰

El daño celular tubular renal durante la NTA es

consecuencia de niveles bajos de oxígeno que provocan acumulación intracelular de calcio, generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), activación de fosfolipasas y proteasas, depleción de ATP y en última instancia apoptosis. Dando como resultado muerte celular o alteraciones en la adhesión célula-célula, causando su descamación.^{11,12} Los mecanismos fisiológicos de reconocimiento y eliminación de eritrocitos de la circulación son en gran parte por el estrés oxidativo. Las reacciones Redox de la hemoglobina son una fuente importante de ROS en los eritrocitos; estas reacciones aumentan en situaciones de hipoxia, debido a la interacción de la hemoglobina, con una proteína de membrana llamada banda 3, crítica para la generación de cambios en la morfología de la membrana del eritrocito.¹³ Considerando lo anterior, un mecanismo hipotético por el cual el eritrocito en NTA sufre cambios en la morfología de la membrana, es en primera, al daño por ROS generados localmente por la célula tubular renal, así como fosfolipasas y proteasas, provocando alteraciones en las proteínas de membrana eritrocitaria y en segundo lugar, confiriéndole a esta membrana eritrocitaria una mayor susceptibilidad a los cambios osmóticos y del pH.

En este caso, posterior a lograr un estado hemodinámico óptimo, alcanzar parámetros clínicos gasométricos, ajuste de medicamentos potencialmente nefrotóxicos y el apoyo con HD, la CrS continuó elevándose, con los hallazgos en dos SU con >95% de dRBC y la presencia de proteinuria, la probabilidad de una enfermedad glomerular era alta, por esta evolución en un contexto renal “rápidamente progresivo”, se realizó biopsia renal, la cual reporta ninguna alteración glomerular. Finalmente un diagnóstico renal de NTA con eritrocitos dismórficos.

Referencias bibliográficas

1. Kidney International Supplements (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.
2. Schiff H. Renal Recovery from Acute Tubular Necrosis Requiring Renal Replacement Therapy: A Prospective Study in Critically Ill Patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(5):1248
3. Perazella MA. Diagnostic Value of Urine Microscopy for Differential Diagnosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 1615–1619, 2008.
4. Chawla LS. Urinary Sediment Cast Scoring Index for Acute Kidney Injury: A Pilot Study. *Nephron Clin Pract*. Nov 2008; 110(3): c145–c150.
5. Rath B. What makes red cells dysmorphic in glomerular haematuria? *Pediatr Nephrol*. 1992 Sep; 6(5):424-7.
6. Birch DF, Fairley KF et al. Haematuria: glomerular or non-glomerular. *Lancet* 1979; ii: 845-6.
7. Crop MJ, Rijke YB et al. Diagnostic Value of Urinary Dysmorphic Erythrocytes in Clinical Practice. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c203–c212.
8. Ye RG, Mao XL et al. Mechanism of urinary erythrocyte deformity in glomerular diseases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1994 Feb; 33(2):77-9.
9. Schramek P, Moritsch A et al. In vitro generation of dysmorphic erythrocytes. *Kidney Int*. 1989 Jul; 36(1):72-7.
10. Kitamoto Y, Yide C et al. The Mechanism of Glomerular Dysmorphic Red Cell Formation in the Kidney. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1992, 167, 93-105
11. Kaushal GP, Basnakian AG et al. Apoptotic pathways in ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 2004; 66(2):500.
12. Koivisto A, Pittner J et al. Oxygen-dependent inhibition of respiration in isolated renal tubules by nitric oxide. *Kidney Int*. 1999;55(6):2368.
13. Rifkind JM. Hemoglobin Redox Reactions and Red Blood Cell Aging. *Antioxid. Redox Signal*. 18, 2274–2283.

Daño renal agudo secundario a disección aórtica como manifestación extrarrenal de poliquistosis renal, presentación de caso

Reyna-Raygoza José Raúl, Núñez-Gómez Fernando Enrique, López-Iñiguez Alvaro, Rubio-Reynoso Ricardo y Chávez-Iñiguez Jonathan Samuel.

Autor para correspondencia

José Raúl Reyna Raygoza. Servicio de Nefrología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".
Domicilio: Hospital 278 Col. El Retiro, C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: raulreynanefro@gmail.com

Palabras clave: Daño renal agudo, disección aórtica, hipertensión, poliquistosis renal.

Keywords: Acute kidney damage, aortic dissection, hypertension, kidney polycystosis.



Daño renal agudo secundario a disección aórtica como manifestación extrarrenal de poliquistosis renal, presentación de caso

Reyna-Raygoza JR^a, Núñez-Gómez FE^a, López-Iñiguez A^b, Rubio-Reynoso R^b, Chávez-Iñiguez JS^a

Resumen

La poliquistosis renal es una enfermedad sistémica que afecta a 1 de cada 400-1000 nacimientos vivos y en más de la mitad de estos la enfermedad permanecerá silente durante toda la vida. Se caracteriza por la progresiva dilatación quística de los túbulos renales que conduce a enfermedad renal crónica y en los países desarrollados corresponde al 5-10 % de los pacientes en terapia de sustitución renal. Esta entidad no se limita al riñón, existe una amplia variedad de trastornos y complicaciones concomitantes, dentro de las manifestaciones extra renales podemos encontrar formaciones quísticas en otros órganos y complicaciones no quísticas como divertículos, hernias inguinales y de pared abdominal. También destacan los trastornos cardiovasculares como hipertensión, anomalías valvulares, aneurismas y disección de la aorta, estas últimas son la principal causa de muerte en los pacientes con poliquistosis renal y en ocasiones, su primera manifestación en donde frecuentemente la PR no es identificada y por lo tanto pobremente reportada. Presentamos el caso de un hombre de 54 años a quien se diagnostica con poliquistosis renal y disección de la aorta, además, se encuentra una segunda asociación apenas descrita entre disección aórtica y daño renal agudo.

Palabras clave: Daño renal agudo, disección aórtica, hipertensión, poliquistosis renal.

Acute kidney damage second to aortic dissection as extra-renal manifestation of kidney polycystosis

Abstract

Kidney polycystosis is a systemic disease that affects 1 in every 400-1000 births and in more than half of them the disease will remain silent all their life. It is characterized by the progressive cystic dilatation of the renal tube conducting to a chronic renal disease and in developed countries corresponds to 5 to 10 % of the patients under kidney replacement therapy. This entity is not limited to the kidney; there is an ample variety of concomitant disorders and complications. Within the extra-renal manifestations we can find cystic formations in other organs and non-cystic complications as diverticulum, inguinal and abdominal hernias. Amongst the latter group, it stands out, also the cardiovascular diseases as hypertension, valvular abnormalities, aneurisms and aortic dissection, which are the main cause of death of kidney polycystosis patients an occasionally its first manifestation is where frequently the kidney polycystosis is not identified and therefore poorly reported. We present the case of a 54 years old male diagnosed with kidney polycystosis and aortic dissection, besides, there is a second association barely described between aortic dissection and acute kidney damage.

Key words: Acute kidney damage, aortic dissection, hypertension, kidney polycystosis.

a. Servicio de Nefrología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

b. Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

Autor para correspondencia

José Raúl Reyna Raygoza. Servicio de Nefrología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Domicilio: Hospital 278 Col. El Retiro, C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX. Contacto al correo electrónico: raulreynanefro@gmail.com

Introducción

La poliquistosis renal (PR) es una enfermedad sistémica que afecta a 1 de cada 400-1000 nacimientos vivos y en más de la mitad de estos la enfermedad permanecerá silente durante toda la vida¹, se caracteriza por la progresiva dilatación quística de los túbulos renales que conduce a enfermedad renal crónica² y en los países desarrollados corresponde al 5-10% de los pacientes en terapia de sustitución renal.³

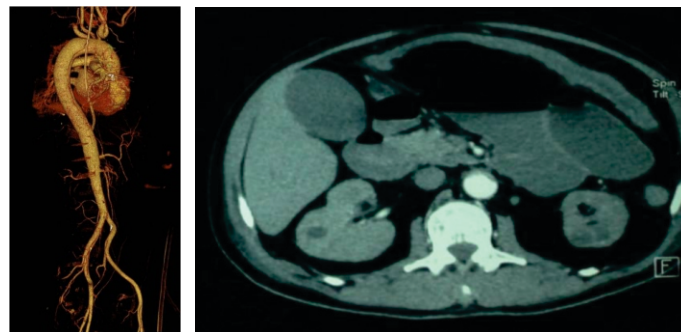
Esta entidad no se limita al riñón, existe una amplia variedad de trastornos y complicaciones concomitantes, dentro de las manifestaciones extrarrenales podemos encontrar formaciones quísticas en otros órganos y complicaciones no quísticas como divertículos, hernias inguinales y de pared abdominal. También destacan los trastornos cardiovasculares como hipertensión, anomalías valvulares, aneurismas y disección de la aorta⁴ (DAo), estas últimas son la principal causa de muerte en los 5-6 pacientes con PR y en ocasiones, su primera manifestación en donde frecuentemente la PR no es identificada y por lo tanto pobremente reportada.

Presentamos el caso de un hombre de 54 años con PR y DAo, además se encuentra una segunda asociación apenas descrita entre DAo y daño renal agudo (DRA).⁷

Caso clínico

Masculino de 54 años con antecedente de artritis gotosa sin tratamiento. Inicia 3 días previos a su ingreso con dolor punzante, transfixivo, continuo, en epigastrio irradiado a espalda, se agregan vómitos gastrobilíacos, evacuaciones diarreas de características disenteriformes y fiebre, además se detecta hipertensión severa.

A su ingreso, tomografía (TAC) abdominal simple con dilatación de asas intestinales en la porción delgada, múltiples quistes renales y páncreas irregular con crecimiento de cabeza que sugiere pancreatitis. Se consulta a Nefrología por DRA KDIGO 3, se evidencia deshidratación severa con déficit



Figuras 1 y 2. TAC contrastada toraco-abdominal la cual muestra páncreas de características normales, riñones poliquísticos, glándulas suprarrenales normales y DAo tipo A.

hídrico de 6 litros por bioimpedancia espectroscópica, anuria y tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada de 9 ml/min (MDRD-4), hipertensión de difícil control (4 normotensores) con hiperaldosteronismo hiperreninémico.

Tras manejo conservador inicial, las evacuaciones diarreas y el dolor abdominal disminuyeron, sin embargo, la TFG no mejoró a pesar de alcanzar euvolemia, por lo que se inicia hemodiálisis intermitente. Se decide realizar TAC contrastada toraco-abdominal (Figura 1, 2) la cual muestra páncreas de características normales, riñones poliquísticos, glándulas suprarrenales normales y DAo tipo A. El cuadro clínico progresa tópidamente (Tabla 1) presentando empeoramiento hemodinámico, edema agudo pulmonar secundario a emergencia hipertensiva a pesar de antihipertensivos intravenosos, anuria y deterioro respiratorio requiriendo ventilación mecánica en parámetros altos. Es valorado por cirugía cardiovascular quienes sugieren tratamiento quirúrgico con alta probabilidad de mortalidad, se pospone la intervención quirúrgica por inestabilidad hemodinámica y fallece 18 días posteriores a su ingreso, en la unidad de cuidados coronarios.

Tabla 1. Progresión de los exámenes de laboratorio

	Hb (g/dL)	Plaq (mil/ μ L)	Leucos (mil/ μ L)	Gluc (mg/dL)	Urea (mg/dL)	Creat (mg/dL)	PO ₄ (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Cl (mmol/L)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)
Ingreso	14.4	266	12	81	194	6.3	6	8.7	105	150	2.4
Día 2	12.9	206	12.6	80	200	6.5	5.7	9	106	149	2.8
Día 6 postHD	10.5	242	18.8	99	172	4.6	5.2	9.9	105	144	3.2
Día 9	10	281	14.2	136	168	4.6	5.6	8.8	102	140	3.2
Día 12	8.4	279	11.4	96	177	5.2	7.1	8.5	99	135	5.8
Día 15	10.4	330	16.4	127	138	4.12	7.1	8.9	100	137	5.6
Día 18	8.2	268	22	112		7	10.8	8.5	104	144	7.3

Hb: hemoglobina, Plaq: Plaquetas, Leucos: leucocitos, Cr: creatinina, PO₄: fósforo, Ca: calcio, Cl: cloro, Na: sodio, K: potasio.

Cuadro 1. Principales manifestaciones extrarrenales de la poliquistosis renal

Quísticas	No quísticas	Otras
* Quistes extrarrenales	* Cardiovasculares	* Divertículos colónicos
Hepáticos	Hipertensión arterial	* Hernias inguinales
Pancreáticos	Prolapso mitral	* Hernias de la pared abdominal
Pulmonares	Insuficiencia valvular (mitral, tricúspide, aórtica)	
Esplénicos	Coartación arterial (aorta, cerebrales)	
Ováricos	Aneurismas (cerebrales, aórticos)	
Testiculares	Disecciones arteriales espontáneas (aórtica, coronaria, vertebral, cerebral)	
Tiroideos	Oclusión vascular de retina central	
Uterinos		
Viscerales		

Discusión

La PR suele ser una alteración hereditaria con patrón autosómico dominante secundaria a las mutaciones de los genes PKD1 y PKD2 en el 85 y 15% respectivamente. Los cuales codifican proteínas policistina 1 y 2. Estas proteínas remodelan la estructura de la matriz extracelular con proliferación celular y secreción epitelial de líquido, formando quistes que destruyen el parénquima renal.⁸

Al ser una patología sistémica tiene expresiones extrarrenales muy diversas (Cuadro 1) hasta en el 30% de los pacientes, manifestándose con quistes hepáticos, esplénicos, páncreas, pulmones, ovarios, testículos, tiroides, útero y vejiga.⁹

A nivel cardiovascular se puede presentar prolapso e insuficiencia de las válvulas mitral y tricúspide, también pueden tener válvula aórtica bicúspide, aneurismas cerebrales, dilatación de la raíz aórtica, coartaciones de distintas arterias como la aorta, cerebrales, además de disecciones arteriales espontáneas (aórtica, coronaria, vertebral, cerebral) las cuales por compresión pueden conducir a isquemia tisular, si hay disección de la aorta

abdominal produce DRA hasta en el 22% de los casos. La disección aórtica aguda presenta mortalidad del 1-3% aumentando cuando surge DRA hasta 50-70%.¹⁰ Se han descrito casos en concomitancia con síndrome de Marfan, siendo este factor de riesgo de disección aórtica hasta en el 9%.¹¹ Hay pocos casos descritos de DAO en enfermos con PR¹² y existe evidencia que ha fallado en comprobar la asociación¹³, sin embargo, se acepta que la concomitancia con hipertensión arterial descontrolada aumenta el riesgo y los estudios realizados en estos pacientes sugieren que las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con PR pueden ser debidas a mutaciones en el gen FBN1 que codifica la glucoproteína fibrilina-1, componente fundamental de las microfibrillas asociadas a elastina.¹⁴ Los pacientes con ambas mutaciones (PKD1 y FBN1) tienen peor pronóstico por la gravedad y posibilidad de muerte súbita derivada de las complicaciones cardiovasculares.¹⁵ Este reporte de caso tiene relevancia debido a que existen pocos casos de DRA por disección aórtica en PR siendo de relevancia la relación fisiopatológica entre estas entidades, la poca asociación conocida y su repercusión en morbimortalidad.

Referencias bibliográficas

- Davies F, Coles GA, Harper PS, Williams AJ, Evans C, Cochlin D. Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. *Q J Med.* 1991; 79(290):477.
- P. Molina Aguilar et al. Muerte súbita por disección aórtica en portador de enfermedad poliquística renal autosómica dominante. *EJAutopsy* 2007, 10-14.
- Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1993; 329:332-342.
- Perrone RD. Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney Int.* 1997; 51:2022-2036.
- Helal I, Reed B, Mettler P, Mc Fann K, Tkachenko O, Yan XD, Schrier RW. Prevalence of cardiovascular events in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2012; 36:362-370.
- E. Utku Unal et al. Aortic dissection as a first sign of polycystic kidney disease in a 26-year old young adult. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2013; 43:1074.
- Naoto Fukunaga, MD, Mitsuru Yuzaki, MD, Michihiro Nasu, MD. Dissecting aneurysm in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 18: 375-378.
- Coto E, Sanz de Castro S, Aguado S, lvarez, Arias M, Menendez MJ, Lopez-Larrea C. DNA microsatellite analysis of families with autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: evaluation of clinical heterogeneity between both forms of the disease. *J Med Genet* 1995; 32(6):442-5.
- Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease—more than a renal disease. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:403.
- E. Ros-Díe, F. Fernández-Quesada, R. Ros-Vidal. Historia natural de la disección aórtica. *Angiología* 2006; 58: S59-S67.
- Tolulola Adeola, MD, Olufemi Adeleye, MD, James L. Potts, MD, Thoracic aortic dissection in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Natl Med Assoc.* 2001; 93:282-287.
- Kim J, Kim SM, Lee SY, Lee HC, Bae JW, Hwang KK, Kim DW, Cho MC, Byeon SJ, Kim KB. A case of severe aortic valve regurgitation caused by an ascending aortic aneurysm in a young patient with autosomal dominant polycystic kidney disease and normal renal function. *Korean Circ J.* 2012;42:136-139.
- Torra R, Nicolau C, Badenas C, BrúC, Pérez L, Estivill X, Darnell A. Abdominal aortic aneurysms and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7(11):2483.
- Joly D, Berissi S, Bertrand A, Strehl L, Patey N, Knebelmann B. Laminin 5 regulates polycystic kidney cell proliferation and cyst formation. *J Biol Chem.* 2006; 281(39):29181-9.
- Hilhorst-Hofstee Y, Rijlaarsdam ME, Scholte AJ, et al. The clinical spectrum of missense mutations of the first aspartic acid of cbEGF-like domains in fibrillin-1 including a recessive family. *Hum Mutat* 2010; 31:E1915.

Daño renal agudo secundario a rabiomiólisis por hipofosfatemia severa, reporte de caso

Guillermo Navarro-Blackaller y Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez.

Autor para correspondencia

Dr. Guillermo Navarro Blackaller, Hospital # 278 Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, Médico Residente del Servicio de Medicina Interna,
Contacto al correo greenavarroblackaller@hotmail.com

Palabras clave: Daño renal agudo, hipofosfatemia, rabiomiólisis.

Keywords: Acute kidney injury, hypophosphatemia, rhabdomyolysis.



Daño renal agudo secundario a rabdomiolisis por hipofosfatemia severa, reporte de caso

Navarro-Blackaller G^a, Chávez-Iñiguez JS^b

Resumen

La rabdomiólisis es un síndrome caracterizado por la necrosis del músculo esquelético y la liberación al torrente circulatorio de sus constituyentes intracelulares, su expresión clínica puede variar desde un cuadro asintomático, hasta un cuadro grave asociado a fracaso multiorgánico con alteraciones electrolíticas, síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo renal agudo. El diagnóstico se basa en la detección, principalmente los enzimas musculares y la mioglobina. El fracaso renal agudo es una de las consecuencias más importantes de la rabdomiólisis, presentándose en un 4%-33% de los casos. La etiología de la rabdomiólisis de manera general se divide en las traumáticas y las metabólicas., Dentro de las metabólicas una de baja frecuencia es la secundaria a hipofosfatemia. Presentamos el caso de un joven alcohólico que presentó rabdomiólisis secundaria a una hipofosfatemia severa, complicándose con daño renal agudo severo, que requirió tratamiento con terapia de reemplazo renal con una buena evolución.

Palabras clave: *Daño renal agudo, hipofosfatemia, rabdomiólisis.*

Acute kidney damage secondary to rhabdomyolysis caused by acute hypophosphatemia. A case report

Abstract

Rhabdomyolysis is a syndrome characterized by skeletal muscle necrosis and its release into the bloodstream and its intracellular components. Its clinical expression may vary from asymptomatic to acute manifestation associated to multiorgan failure with electrolytic alterations, acute respiratory distress syndrome, and acute kidney failure. The diagnosis is based mainly on the detection of muscular enzymes and myoglobin. The acute kidney failure is one of the most important consequences of rhabdomyolysis, showed in 4-33% of cases. The etiology of the rhabdomyolysis in general is divided in traumatic and metabolic. Among the metabolic one of low-frequency is the secondary to hypophosphatemia. We present a case of a young alcoholic male presenting rhabdomyolysis secondary to acute hypophosphatemia, complicated with acute kidney damage that needed treatment with kidney replacement therapy having a good evolution.

Key words: *Acute kidney injury, hypophosphatemia, rhabdomyolysis.*

a. Servicio de Medicina Interna, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, MX.

b. Servicio de Nefrología, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, MX

Autor para correspondencia

Dr. Guillermo Navarro Blackaller, Hospital # 278 Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, Médico Residente del Servicio de Medicina Interna, Contacto al correo electrónico: greenavarroblackaller@hotmail.com

Introducción

La rabdomiolisis (RDM) es un síndrome caracterizado por la necrosis del músculo esquelético y la liberación al torrente circulatorio de sus constituyentes intracelulares, entre ellas la mioglobina puede llevar a una complicación severa como daño renal agudo (DRA). Las causas de RDM se pueden dividir en las traumáticas y metabólicas. Dentro de las metabólicas, la hipofosfatemia es poco frecuente. Presentamos el caso de un joven alcohólico que presentó RDM secundaria a hipofosfatemia severa, que se complicó con DRA severo.^{1,4,10-13}

Descripción del caso

Se trata de un hombre de 27 años, con etilismo crónico de 12 meses de evolución, bebedor de 1-2 litros día (cerveza/licor de agave), que se presenta con un síndrome de supresión alcohólica, al haber suspendido el consumo de etanol 72 horas previas. Ocho días previos al ingreso, presentó crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas, con duración menor a 1 minuto en 3 ocasiones, sin periodo post ictal, con una diferencia entre cada una de 4 horas, sin recibir atención médica. Doce horas antes de su ingreso, nuevamente presenta crisis convulsivas de las mismas características, acompañada de cianosis peribucal y debilidad generalizada en 5 ocasiones, por lo que acude a los servicios médicos municipales, donde le administran L-ornitina, L-aspartato, lactulosa, metronidazol y potasio oral (VO). Al cuadro se agregan fiebre, rigidez muscular, ansiedad, agitación psicomotriz y alucinaciones visuales, por lo que es trasladado al Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. De antecedentes es usuario de marihuana de manera ocasional desde hace 1 año, su último consumo fue meses previos al ingreso.

A su ingreso al departamento de urgencias presentó tensión arterial de 138/86 mmHg, frecuencia cardiaca de 90 lpm, frecuencia respiratoria de 23 rpm, temperatura de 38.5°C, saturación de oxígeno 95% sin oxígeno suplementario y una glicemia capilar de 86 mg/dl. Lo relevante en la exploración física fue: adecuado nivel de consciencia y orientación, leve tinte icterico generalizado. Cráneo con abrasiones dérmicas en región frontal derecha, mucosas deshidratadas, cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen blando, deprimible con hepatomegalia 5 cm debajo de reborde costal, no doloroso, sin esplenomegalia. Extremidades superiores con fuerza muscular 4/5, con presencia de temblor fino, sensibilidad respetada, con pulsos presentes sin edema, extremidades inferiores con fuerza muscular 2/5 sin edema con pulsos presentes, con sensibilidad respetada, con rigidez muscular generalizada. La valoración de supresión alcohólica de acuerdo a la escala de CIWA-AR (*Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol*) fue de 26 puntos (nauseas 4 puntos, temblor 5 puntos, sudor 7 puntos, ansiedad 2, agitación 4, alteraciones táctiles 0, alteraciones auditivas 0, alucinaciones visuales 2, cefalea 2, orientación y funciones mentales superiores 0).

En la tabla 1 se describe la evolución analítica. Con el diagnóstico de RDM se hidrató con cristaloides, mantuvo diuresis adecuada sin embargo requirió terapia de sustitución renal temprana con hemodiálisis (1 sesión), reposición aguda

de fosforo, potasio y calcio. Se realizó un ultrasonido de hígado y vías biliares donde se reportó: hígado con morfología adecuada, aumento de la hiperecogenicidad sugerente de daño hepatocelular difuso, sin alteraciones en vía extra e intra biliar, vesícula biliar sin alteraciones. Se corrigieron los electrolitos y la función renal. Durante la hospitalización adquirió una infección de vías urinarias asociada a catéter, la cual resolvió sin complicaciones. Fue egresado asintomático y continuó su seguimiento por consulta externa.

Discusión

La RDM es la ruptura y necrosis del músculo esquelético, lo que lleva a la liberación de diversos componentes intracelulares de la célula muscular al torrente sanguíneo. La expresión clínica varía desde formas asintomáticas hasta desequilibrio electrolítico, síndrome de dificultad respiratoria, DRA, coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica.^{1,10} El diagnóstico, se basa en el hallazgo de niveles séricos elevados de componentes que están dentro de la célula muscular, principalmente enzimas musculares y mioglobina. Las etiologías se pueden dividir entre las traumáticas y metabólicas.^{3,4}

Dentro de las metabólicas, las alteraciones electrolíticas son raramente responsables por sí mismas de una RDM. La hipofosfatemia tiene una baja frecuencia, pero altera la homeostasis de la membrana lo que resulta en una célula muscular más frágil. La incidencia de hipofosfatemia en enfermos hospitalizados es del 0.4%, y puede observarse hipofosfatemia grave (<1 mg/dl) en el 0.1-0.2% de ellos. La etiología de la hipofosfatemia la podemos dividir en cuatro grupos:^{11,9}

1. Disminución de la absorción intestinal de fósforo.
2. Desplazamiento del fósforo del espacio extracelular al intracelular (ej. aumento en catecolaminas).
3. Aumento de pérdidas renales de fósforo (ej. hiperparatiroidismo).^{7,11,12}
4. Hipofosfatemia causada por más de un mecanismo (ej. intoxicación aguda por alcohol y alcoholismo crónico).

La hipofosfatemia relacionada al consumo de alcohol se presenta hasta en el 30% de los usuarios crónicos. Las razones por que se presenta este trastorno electrolítico son: disminución de absorción intestinal por malnutrición, diarrea, uso de antiácidos, episodios de acidosis metabólica, administración de glucosa y la alcalosis respiratoria de los enfermos con hepatopatía crónica inducen movimiento del fósforo a la célula. El alcohol *per se* y la hipomagnesemia (común en alcohólicos) disminuyen la reabsorción tubular de fósforo.^{2,5} Además, los aniones acetato, producidos en el metabolismo del etanol se incorporan a la célula muscular desplazando los iones fosfato de carga negativa. Este fenómeno, junto con el efecto fosfatúrico del alcohol y la desnutrición, podrían ser los mecanismos de producción de la hipofosfatemia en el paciente alcohólico. Durante periodos de abstinencia el fósforo se incorpora de forma brusca a la célula muscular o hepática, pudiendo originar una grave hipofosfatemia que finalmente desencadene una RDM.^{3,8,10} La hipofosfatemia severa se puede manifestar con:

Tabla 1. Evolución de la analítica sanguínea durante el ingreso

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10	Día 25
CK (UI/L)	>100 000	>100 000	22 136	12 060	17897	13 069	7 527	5 409	3 086	909	51
K (mEq/L)	1,8	2,6	2,9	3,2	3,5	3,26	3,9	3,8	4,4	4,1	4,0
Ca corregido	6,2	6,7	7,9	6,4	6,2	7,7	8,8	8,1	8,9	8,9	9,3
Creatinina (mg/dl)	0.49	1.25	1.76	1.72	1.46	1,51	1,49	1,28	1,03	0.73	0,6
IFG (CKD-EPI)	150	78	52	53	65	62	63	76	99	127	138
Cloro (mEq/L)	119	124	117	115	114	110	109	110	106	105	99
Sodio(mEq/L)	150	151	148	145	143	142	137	135	137	136	134
Fósforo (mEq/L)	0.9	0,7	1,0	1,1	0,8	0,6	1,2	1,9	2,6	3,0	3,5
Magnesio (mEq/L)	1,01	1,38	1,28	1,34	1,63	1,75	1,25	1,65	1,8	2,0	2,6
Urea (mg/dl)	22.6	49.5	56.7	58,2	60,4	57,10	51	35	28	26	22
DHL (UI/L)	4571	9450	7928	1148	1288	867	534	333	224	203	212
FA (UI/L)	115	111	110	137	125	142	125	103	99	87	90
AST (UI/L)	1037	1859	1766	1606	1007	733	598	404	237	229	64
ALT(UI/L)	201	303	276	321	287	282	184	124	83	71	34
Albumina (g/dL)	2.2					3,1				3,5	3,8
Colesterol (mg/dl)		154		168						162	144
TP	13.5	14.5				12.9				12.5	11.5
TPT	28,9	38,7				31,8				28,5	27.5
pH	7,51	7,42		7,47		7,40					7,38
HCO3 (mmol/L)	28,1	21,6		27,1		24,5					24,3
Lactato (mmol/L)	1,3	1,6		1,6		1,4					0,8
PCO2 (mmHg)	34	30		37		39					35
Electrolitos urinarios											
Sodio		116					44			642.6	
Potasio		29.7					8.7			113.4	
Magnesio		3.61					4.84				
Calcio		0					2.4			198.45	
Cloro		123					37			661.5	
Fósforo		36.4					0.1			274.05	

El día 25 corresponde a la cita de seguimiento de consulta externa. CK, creatinina fosfoquinasa; IFG, índice de filtración glomerular; DHL, deshidrogenasa láctica; FA, fosfatasa alcalina; AST, aspartato aminotransferasa; ALT alanina aminotransferasa; TP tiempo de protrombina; TPT, tiempo parcial de tromboplastina.

miocardiopatía, insuficiencia respiratoria, alteración de la función eritrocitaria, leucocitaria, alteraciones del sistema nervioso central y RDM.^{6,10-14}

Nuestro paciente presentó hipofosfatemia y otras alteraciones electrolíticas de manera leve que rápidamente corrigieron, lo que también pudo influir en la RDM. La hipofosfatemia importante puede aparecer en enfermos con estancia prolongada en reanimación, por desnutrición, alimentación parenteral prolongada, no equilibrada y también en reanimación del coma cetoacidótico diabético y en el etilismo crónico, como en el caso de nuestro paciente.⁹ La hipopotasemia que altera la adaptación circulatoria del músculo al trabajo y por lo tanto, puede producir una isquemia regional que modifica el metabolismo del glucógeno muscular y agrava las miólisis.

El magnesio, es un cofactor indispensable para el funcionamiento de las diferentes bombas de la membrana calcio-magnesio dependiente; un déficit en este ion intracelular podría contribuir al bloqueo de las diferentes bombas reticulares e inhibir la salida de calcio; de este modo, el aumento del calcio libre intramioplasmático es responsable de las contracturas espontáneas, del agotamiento de las reservas de adenosintrifosfato (ATP) y al final, de RDM.

La confirmación del diagnóstico de RDM, se basa en la detección en la circulación general de los componentes normalmente incluidos en la célula muscular. Estos son principalmente las enzimas musculares: creatinina (CK) y la mioglobina. La elevación de la concentración sérica de la CK es suficiente para confirmar el diagnóstico. Algunos autores consideran el diagnóstico cuando la CK supera las 500 UI/l, otros lo hacen a partir de 1000 UI o de 5000 UI. En la actualidad se ha propuesto una definición de consenso en la que la CK debe ser superior a 100 veces su valor normal más

alto, acompañado de un síndrome clínico.^{9,10}

La RDM se puede complicar con DRA hasta en un 33% de los casos. El riesgo de DRA es por lo general baja cuando los niveles de la CK son menores de 15.000 a 20.000 UI/L. El DRA pueden asociarse con los valores de CK bajos, cerca de 5000 UI/L. Existen tres mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo del fallo renal agudo: vasoconstricción, obstrucción tubular y lesión oxidativa directa de la mioglobina en las células de los túbulos renales, debido a la precipitación de la proteína de Tamm-Horsfall con la mioglobina (en condiciones fisiológicas, la mioglobina es reabsorbida por las células del túbulo renal, pero cuando la presencia de este pigmento excede la capacidad reabsortiva, precipita en los túbulos renales formando los patognomónicos moldes que se visualizan al microscopio como cilindros pigmentarios marrones, esto sucede al interactuar con la proteína de Tamm-Horsfall una mucoproteína secretada por las células de los túbulos distales que se aglutinan formando los cilindros hialinos). Además de una disfunción endotelial y la inflamación local contribuyen a daño tisular por múltiples citocinas, factor de necrosis tumoral α , tromboxano A2 y endotelinas.^{9,10} El tratamiento requiere la reposición de volumen, alcalinización de la orina y manitol. A pesar de este manejo, 1 de cada 3 pacientes pueden desarrollar DRA y requerir terapia de reemplazo renal (TRR).^{2,7,9,10}

Conclusiones

La hipofosfatemia severa en el paciente alcohólico puede desarrollar RDM y complicarse con DRA que requiera TRR, el papel de las crisis convulsivas en la génesis de la rabdomiólisis en este paciente pudo haber influido en la generación de la RDM.

Referencias bibliográficas

1. J P Knochel, C Barceñas, J R Cotton, T J Fuller, R Haller, NW Carter. Hypophosphatemia and Rhabdomyolysis. *J Clin Invest* 1978;67:1240-1246.
2. De March S, Cecchin E, Basile A, Bertotti A, Nardini R, Bartoli E Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse. Effects Of abstinence *N Engl J Med* 1993; 329:1927-1934.
3. Funabiki Y, Tatsukawa H, Ashida K, Matsubara K, Kubota Y, Uwatoko H, et al. Disturbance of consciousness associated with hypophosphatemia in a chronically alcoholic patient. *Intern Med*. 1998 ; 37:958-61.
4. Singhal PC, Kumar A, Desroches L, Gibbons N, Mattana J. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patient with hypophosphatemia. *Am J Med*. 1992 May;92(5):458-64
5. Rhabdomyolysis completing unrecognized Hypophosphatemia in a alcoholic patient. *Can J Gastroenterol* 1999;13
6. Brunelli S, Goldfarb S. Hypophosphatemia: Clinical Consequences and Management. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1999-2003
7. Laroche M. Phosphate, the renal tubule, and the musculoskeletal System. *Am Soc Nephrol* 18 2001; 68: 211-5.
8. Laroche M. Alcoholism, hypophosphatemia and rhabdomyolysis: an ominous triad *Rev Clin Esp*. 2004;204:338
9. Madrazo Delgado M, Uña Orejón R, Redondo Calvo FJ, Criado Jiménez A. Ischemic rhabdomyolysis and acute renal failure. *Rev Esp Anestesia I Reanim*. 2007 54:425-35
10. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009 2; 361:62-72.
11. Assadi F. Hypophosphatemia: An Evidence-based Problem-Solving Approach to Clinical Cases. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4:195-201.
12. Alan S.L, Jason R. Stubbs. Hypophosphatemia. In: UpToDate, Stanley Goldfarb, (Ed), UpToDate. Waltham, MA 2014
13. Basil T Darras, Rhabdomyolysis. In: UpToDate: Marc C Patterson (Ed), UpToDate. Waltham, MA 2014
14. Mark S. Gold, Chronic alcohol abuse and Hypophosphatemia. In: UpToDate, Richard Saitz, (Ed), UpToDate. Waltham, MA 2014



Riñón en herradura

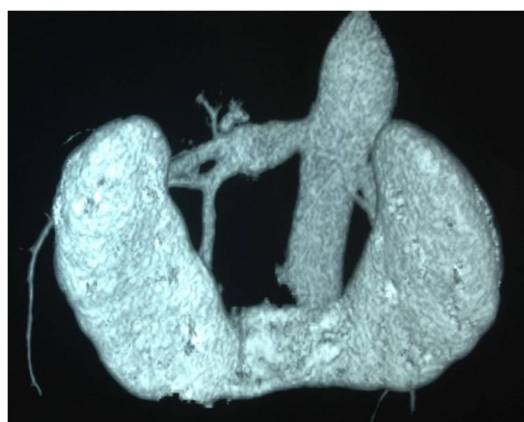
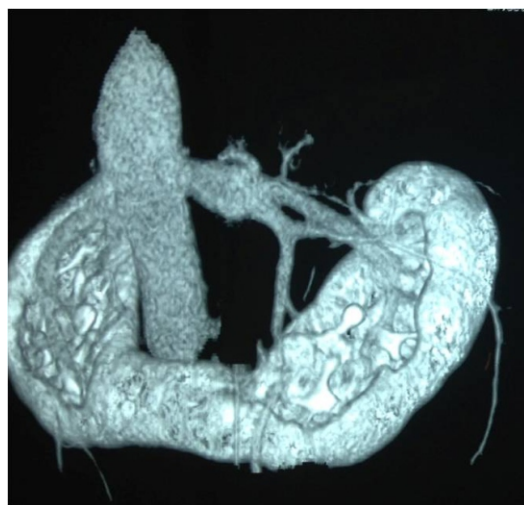
Celina M. Rodríguez-Álvarez^a, Edgar Solís-Vargas^a, Benjamín Gómez-Navarro^a

Descripción de la imagen

Paciente masculino de 28 años que acude como potencial donador renal para su hermano. Se conoce sin antecedentes patológicos de importancia. Durante el protocolo se realizó angiotomografía renal que reveló como hallazgo incidental fusión renal hacia los polos inferiores. Se catalogó como un riñón en herradura descartándose como potencial donante.

El riñón en herradura es la malformación congénita por fusión más común del tracto genitorinario. La incidencia va de 0.4 hasta 1.6 de cada 10.000 nacidos vivos. En la población general es más frecuente en hombres que en mujeres en una proporción de 2.5 a 1. En más del 90 por ciento de los casos, la fusión se produce en los polos inferiores.¹ Esta anomalía ocurre por un defecto embriológico provocando unión de los dos blastemas renales cuando se sitúan próximos, aproximadamente en la quinta y sexta semana de la vida fetal, después de que la yema ureteral se une al blastoma renal. La mayoría de los pacientes con riñones en herradura son asintomáticos. En estos pacientes, el riñón en herradura se diagnostica por casualidad. Sin embargo, algunos pacientes se presentan con dolor y/o hematuria debido a la obstrucción o infección. La hidronefrosis se presenta en aproximadamente el 80% de los riñones en herradura.² Las causas de la hidronefrosis incluyen reflujo vesicoureteral o la obstrucción del sistema colector por la compresión ureteral, litiasis renal u obstrucción de la unión ureteropélvica.

El riñón en herradura puede ser una característica de muchos síndromes incluyendo trastornos genéticos como el síndrome de Turner, y las trisomías 13, 18 y 21. Los pacientes con riñón en herradura parecen tener un mayor riesgo de tumor de Wilms.³



a. Servicio de Nefrología y Trasplantes, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara MX.

Autor para correspondencia

Edgar Solís Vargas. Servicio de Nefrología, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Domicilio: Belisario Domínguez 1000, Col. Independencia Oriente, C.P. 44340, Guadalajara, MX. Teléfono celular: (044) 3310218339. Contacto al correo electrónico: edgarsolisvargas@gmail.com

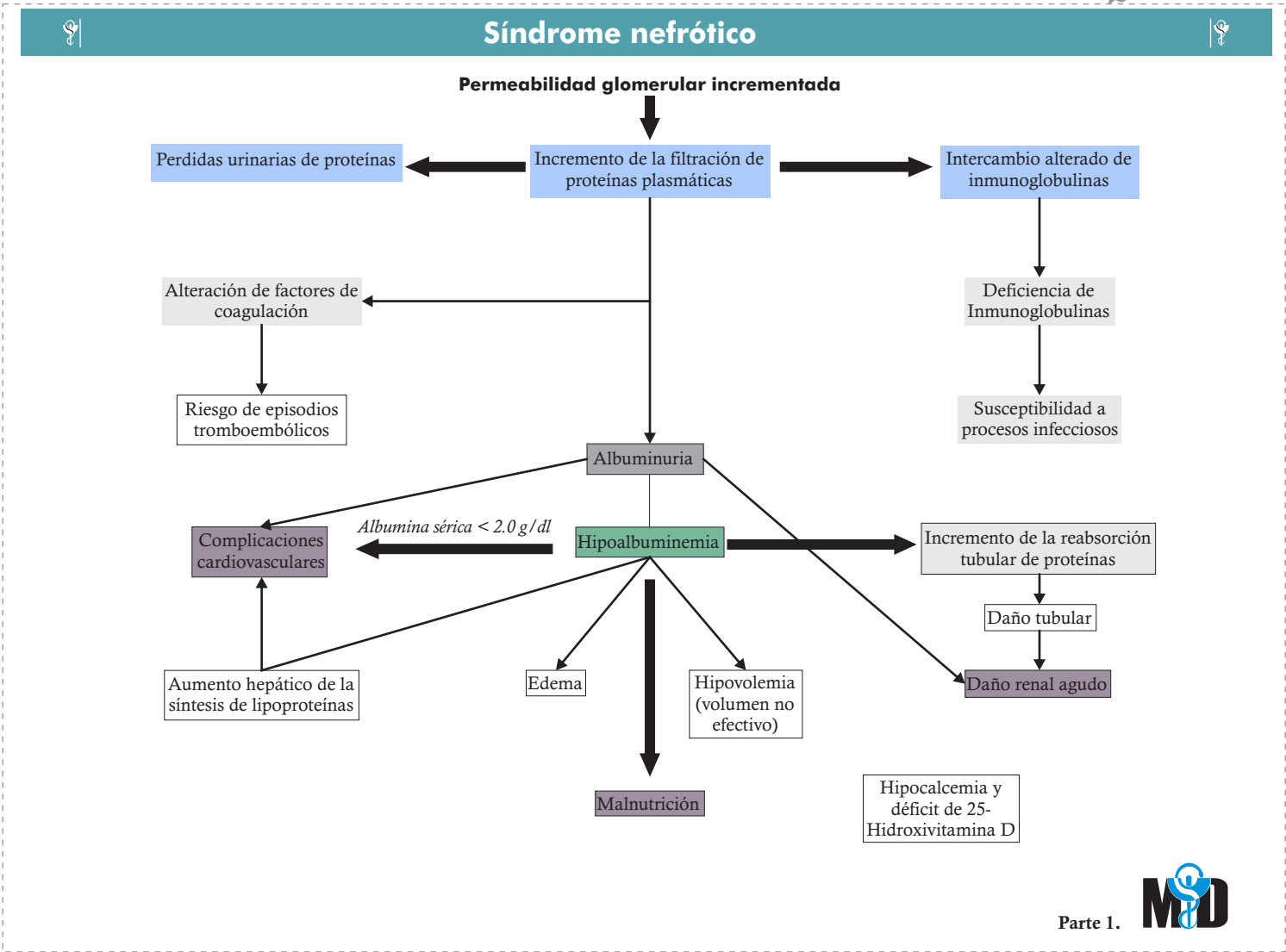
Lecturas recomendadas:

1. Anna Maria Nahm. Eberhad Ritz; Horseshoe Kidney. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 2740-2741.
2. Maria M. Rodriguez. Congenital Anomalies of the kidney and the Urinary Tract. *Fetal And Pediatric Pathology* 2014, 293-320.
3. Konstantinos Natsis. Maria Piagkou; Horseshoe kidney: a review of anatomy and pathology. *Surgical and radiology anatomy* 2013, 517-523.



Síndrome nefrótico: abordaje diagnóstico, fisiopatología y complicaciones

Navarro-Blackaller Guillermo^a, Parra-Cortes Lizbeth Sarai^b



Parte 1.

a. Servicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.
 b. Licenciatura en Medicina, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia:
 Autor para correspondencia: Guillermo Navarro Blackaller. Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital #278. Colonia El Retiro. C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, México.
 Contacto al correo electrónico: greenavarroblackalle@hotmail.com

Síndrome nefrótico

Síndrome nefrótico

Características clásicas

1. Proteinuria > 3 a 3.5 gr/24hrs.
2. Hipoalbuminemia < 3.5gr/dL.
3. Edema.
4. Hipercolesterolemia
5. Lipiduria.

Abordaje diagnóstico recomendado

- Examen general de orina (paciente de pie y decúbito) con sedimento. Urocultivo.
- Cuantificación de proteínas en orina de 24hrs.
- Biometría hemática, Electrolitos séricos, urea y creatinina séricas.
- Albumina sérica, proteínas totales, Perfil de lípidos.
- Perfil autoinmune: Complemento sérico (C3 y C4), ANAs, Anti-DNA.
- Ultrasonido renal, urografía excretora, cistoureografía.
- Biopsia renal.
- Serologías VIH, VHC, VHB.
- Inmunolectroforesis de proteínas séricas y urinarias.

Definiciones de albuminuria y proteinuria

Proteinuria fisiológica	< 20 mg/día	< 150 mg/día
Microalbuminuria	30-300 mg/día	
Macroalbuminuria	> 300mg/día	
Proteinuria: rango nefrótico		>3 a 3.5gr/día

Referencias bibliográficas:

1. Daugirdas, John T. *Manual de tratamiento de la enfermedad renal crónica*. 3 ediciones. Lippincott Williams and Wilkins 2012. Philadelphia. Capítulo 25: 313-333.
2. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI). Clinical practice guidelines for management of dyslipidemia in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2008., 41:1-91
3. Modificado de Falk R. *Primary glomerular disease*, En Brenner and Rector's The Kidney. 8th edición. Philadelphia: Saunders, 2007: 1381-910



Parte 2.

Orden del caos
Óleo
100 cm x 100 cm
2014



1492
Óleo
36 cm x 36 cm
2014



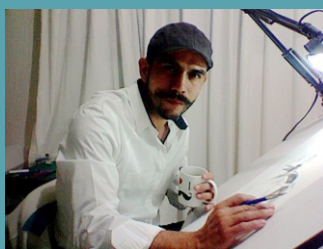
Icarus
Óleo
100 cm x 100 cm
2014



Bica
Fotografía intervenida
100 cm x 65 cm
2014



Las Tentaciones de
San Antonio
Óleo
50 cm x 70 cm
2014



Edén Mir

Artista plástico tapatío, autodidacta multidisciplinar, escritor, diseñador y *homo+creativus*. La temática principal en la construcción de sus obras, van desde el carácter imaginativo, hiperrealista, neo-surrealismo hasta lúdico; con técnicas diversas como el dibujo en grafito, punta de plata, acuarela, así como el grabado y pinturas al óleo.

Edén busca contar una historia en cada pieza de imaginería fantástica; guiado bajo el principio propio de hacer ver los objetos ordinarios como extraordinarios pues lo ordinario lo ve cualquiera. En el año de 1997 fue seleccionado estatal de dibujo en Jalisco Arte Joven, acto que le motivó a seguir preparándose en el medio de las artes plásticas. Para 2013 publica en co-autoría con Eveth Ramírez el libro “Deseos entre burbujas®” presentándolo oficialmente en la FIL 2013 (ISBN: 978-607-00-7438-7). Actualmente cuenta con múltiples exposiciones colectivas e individuales dentro y fuera del país, exponiendo en galerías de Guadalajara, Los Ángeles, y Chicago.