

COMPENDIO EN NEFROLOGIA CLINICA

**DR MIGUEL RONDON NUCETE
NEFROLOGO
PROFESOR TITULAR
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**

INDICE

	Pág.
Agradecimiento	7
Dedicatoria	8
Prólogo	9
CAPITULO 1	
Procedimientos Diagnósticos	10
CAPÍTULO 2	
Hematuria	12
CAPÍTULO 3	
Proteinuria	16
CAPÍTULO 4	
Síndrome Nefrótico	18
CAPÍTULO 5	
Insuficiencia Renal Aguda	21
CAPÍTULO 6	
Insuficiencia Renal Crónica	25
CAPÍTULO 7	
Litiasis Renal	31
CAPÍTULO 8	
Glomerulonefritis	34
CAPÍTULO 9	
Nefritis Tubulointersticiales	43
CAPÍTULO 10	
Obstrucción del Tracto Urinario	45
CAPÍTULO 11	
Trastornos Hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-básico	47
CAPÍTULO 12	
Hipertensión Arterial	58
CAPÍTULO 13	
Emergencias Hipertensivas	72
CAPÍTULO 14	
Infección Urinaria	76
CAPÍTULO 15	
Los Diuréticos	79

CAPÍTULO 16	
Las Toxinas Urémicas	86
CAPÍTULO 17	
Efectos Fisiopatológicos de las toxinas urémicas	89
CAPÍTULO 18	
Función Renal en el Adulto Mayor	97
CAPÍTULO 19	
Fisiología Renal y el Oxido Nítrico	104
CAPÍTULO 20	
Conceptos actuales sobre la fisiopatología, clínica y alteraciones bioquímicas del síndrome urémico	112
Bibliografía	121

INDICE DE TABLAS

Nº		Pág.
2.1	Principales causas de hematuria	12
3.1	Principales causas de proteinuria	16
4.1	Etiología del síndrome nefrótico	18
4.2	Clínica del síndrome nefrótico. Fisiopatología	19
5.1	Etiología de la insuficiencia renal aguda (IRA)	21
5.2	Manifestaciones clínicas de la IRA y sus complicaciones	22
5.3	El examen de orina en los diferentes tipos de IRA	23
6.1	Etiología de la insuficiencia renal crónica	25
6.2	Etiología de la insuficiencia renal crónica en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes	25
6.3	Diferencias clínicas y paraclínicas entre las nefritis tubulointersticiales (NTI) y las glomerulonefritis (GN)	26
6.4	Criterios de cronicidad en un paciente con insuficiencia renal	28
6.5	Causas potencialmente reversibles que agravan la insuficiencia renal crónica	29
8.1	Clasificación general de las glomerulonefritis	34
8.2	Etiología de la glomerulonefritis rápidamente progresiva	37
8.3	Manejo del paciente diabético sin proteinuria	42
8.4	Manejo del paciente diabético con proteinuria y nefropatía clínica	42
11.1	Etiología y mecanismos patogénicos de la hipomagnesemia	51
11.2	Trastornos primarios del equilibrio acidobásico y mecanismos compensatorios	53
11.3	Etiología de la acidosis metabólica y anion gap	53
11.4	Etiología de la alcalosis metabólica	55
11.5	Etiología de la acidosis respiratoria	56
11.6	Etiología de la alcalosis respiratoria	57
12.1	Datos al examen físico de la hipertensión arterial secundaria	60
12.2	Clasificación de la retinopatía hipertensiva (Keith-Wagener)	60

12.3	Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial	61
12.4	Medicamentos para el tratamiento de la hipertensión esencial	62
12.5	Tratamiento antihipertensivo en patologías específicas	64
12.6	Etiología de la hipertensión arterial secundaria	64
12.7	Datos al interrogatorio de las causas secundarias de hipertensión arterial	65
12.8	Enfoque diagnóstico de una hipertensión arterial secundaria	65
12.9	Síntomas y signos de sospecha de hipertensión renovascular	67
12.10	Exámenes útiles en el diagnóstico de feocromocitoma	68
12.11	Categorías diagnósticas de la hipertensión durante el embarazo	70
13.1	Crisis hipertensiva	72
13.2	Urgencia hipertensiva	73
13.3	Clínica de la crisis hipertensiva y su diagnóstico	73
13.4	Principios generales del tratamiento en las emergencias hipertensivas	75
13.5	Medicamentos para las emergencias hipertensivas	75
18.1	Funciones de los riñones	97
18.2	Cambios anatómicos y funcionales renales con la edad	98
18.3	Causas probables de la disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el adulto mayor	99
18.4	Funciones renales mayores del péptido natriurético atrial (ANP)	100
18.5	Drogas con efecto hiperkalemizante	101
18.6	Enfermedades renales en el adulto mayor	102
19.1	Localización en el riñón de las principales isoformas del NO y su papel fisiológico	106
20.1	Manifestaciones clínicas más comunes del síndrome urémico	114

INDICE DE FIGURAS

N°		Pág.
2.1	Investigaciones clínicas en un paciente con hematuria microscópica	14
20.1	Fases de la evolución de la insuficiencia renal crónica de acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud	113

AGRADECIMIENTOS

A Francisco Robazetti Nieto, M.D. por la completa revisión del texto.

A Bernardo Fargier Delgado, M.D. por la completa revisión del texto.

A Asdrubal Romero, M.D. por la completa revisión del texto.

A Virginia de Durán por su invaluable ayuda en la edición del texto.

DEDICATORIA

A Ana Ofelia, mi esposa

A Ana Verónica, mi hija

PROLOGO

Este compendio, ampliamente actualizado, corregido y aumentado con relación a su primera edición pretende ser una obra útil para los médicos generales y estudiantes de medicina en el contacto diario con el paciente. La finalidad de la obra no es otra que la de proporcionar una fuente práctica de información necesaria para el diagnóstico y tratamiento eficaz de los síndromes médicos más importantes en Nefrología. En la obra se hará hincapié en síndromes como la hematuria, proteinuria etc. y en los trastornos hidro-electrolíticos de gran frecuencia en nuestros hospitales sobre todo al nivel de las emergencias medico-quirurgicas. Por considerarse de interés han sido incluidos un capítulo sobre los diuréticos y otro sobre las toxinas urémicas y sus efectos fisiopatológicos y algunos conceptos actualizados sobre el síndrome uremico, la función renal en el adulto mayor, es decir, en el anciano y nociones sobre el óxido nítrico y la fisiología renal. Se desea que los estudiantes de medicina y médicos en general encuentren en este compendio un compañero útil para el mejor manejo de nuestros pacientes.

Capítulo 1

PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

El enfermo renal se puede presentar con el hallazgo casual de una anormalidad al examen de orina o en una prueba bioquímica o con síntomas y signos de una enfermedad sistémica, por ejemplo hipertensión arterial, rash cutáneo o artralgias. Luego es necesario e importante un enfoque cuidadoso del paciente para el estudio y diagnóstico de las enfermedades renales.

1. Historia clínica. Es fundamental un interrogatorio y examen físico que permitan precisar si la nefropatía es aguda o crónica.
2. Análisis de orina. Debe ser el primer examen solicitado, y es quizás la herramienta fundamental para el diagnóstico de los padecimientos renales. Para este examen se deben cumplir ciertos requisitos: previo aseo genital con agua y jabón, la muestra se toma de la porción media de la primera micción de la mañana y el examen se realizará de 30 a 60 minutos después de haber sido tomada la muestra. A la muestra se le practicará un examen físico, químico y del sedimento urinario a fin de verificar el pH urinario, la densidad urinaria, si existe o no proteinuria, glucosuria, cetonuria, nitritos y en el sedimento urinario se investigarán células (eritrocitos, leucocitos, piocitos), cilindros, bacterias y cristales. Un examen de orina al microscopio de contraste de fase, permite estudiar la morfología del glóbulo rojo, de manera que si los hematies son dismórficos, se señala que la hematuria es de origen glomerular y si son isomórficos, permite sospechar que la hematuria es de las vías urinarias. Si en el examen de orina existe proteinuria importante, hematuria y cilindros hemáticos la sospecha diagnóstica es hacia una glomerulopatía, si existe proteinuria leve y leucocituria se debe pensar en una nefritis intersticial y si existe en el sedimento urinario leucocituria, piuria y bacteriuria con toda probabilidad existirá una infección urinaria y en este caso será necesario realizar el estudio bacteriológico de la orina es decir un urocultivo y antibiograma. Otro examen útil para el estudio de una enfermedad renal es el recuento de los elementos formes de la orina o recuento minutado de Addis-Hamburger cuyos resultados normales son los siguientes: menos de 1.000 hematíes y menos de 1.000 leucocitos y pequeñas células epiteliales por minuto.
3. Estimación de la filtración glomerular a través del clearance de la creatinina endógena (ClCr) que permite conocer el grado de función renal, la progresión de la nefropatía y así como para modificar la dosis de los medicamentos. Cuando la creatinina es superior a 2 mg por dL y estable la

formula siguiente permite conocer de manera aproximada el índice de filtración glomerular (IFG):

$$\text{I.F.G.} = \frac{(140 - \text{Edad})(\text{Peso ideal en Kg})}{(72)(\text{Creatinina plasmática en mg por dL})}$$

en mujeres el resultado se multiplica por 0.85

Es necesario precisar si la orina ha sido bien recogida pues de lo contrario pueden aparecer resultados falsos con las consecuencias previsibles. Más recientemente, se han propuesto los niveles plasmáticos de la Cistatin C que es una proteína que se filtra libremente por los glomérulos y que es catabolizada en los tubulos (no se secreta ni se reabsorbe) para estimar el IFG sobre todo, cuando existen disminuciones leves del IFG y por tanto es útil para detectar en etapas precoces la insuficiencia renal debida a determinadas enfermedades renales cuyo tratamiento temprano es necesario y crítico.

4. En la muestra de orina de 24 horas se determinará la excreción cuantitativa de proteínas sobre todo en caso de síndrome nefrótico y la proteinuria de 24 horas también permite seguir la respuesta al tratamiento de ciertas enfermedades renales glomerulares.
5. Otros estudios diagnósticos: La radiografía simple de abdomen con cortes tomográficos lineal en áreas renales (tamaño renal, imágenes radioopacas), ultrasonido renal (tamaño renal, obstrucción, quistes tumores sólidos, riñón poliquístico, cálculos radiolúcidos), urografía de eliminación (quistes y tumores del riñón, tuberculosis renal, pielonefritis, hidronefrosis, reflujo vesicoureteral, hipertensión arterial, litiasis), radioisotopos (morfología y función renal), TAC, RMN, la tomografía tridimensional dinámica para evaluar el flujo tubular en tiempo real, arteriografía renal (tumor renal, hipertensión renovascular), cistouretrografía (reflujo vesico-ureteral), pielografía retrograda (obstrucción del tracto urinario), biopsia renal (diagnostica, pronostico y terapéutica).

Capítulo 2

HEMATURIA

El término hematuria indica la presencia en la orina de una cantidad anormal de eritrocitos. Aún cuando existen diferencias sobre el número de eritrocitos en la orina para definir la hematuria, en este compendio será definida la hematuria como la presencia de más de 4 eritrocitos por campo de gran aumento en el examen microscópico del sedimento urinario y este es el examen fundamental para el diagnóstico de hematuria y no las tiras reactivas. Las causas de hematuria son múltiples de manera que existen varias clasificaciones así por ejemplo la hematuria puede ser debida a: enfermedades del parenquima renal, enfermedades de los vasos renales (vasculitis), enfermedades del tracto urinario o a trastornos sistémicos de la coagulación y para los fines de este libro las clasificaremos en hematuria glomerular y hematuria no glomerular. En la tabla 2.1 se señalan las principales causas de hematuria.

Tabla 2.1 Principales causas de hematuria

HEMATURIA GLOMERULAR	HEMATURIA NO GLOMERULAR
Nefropatía por IgA	Tumores renales
GN Postinfecciosa	RPAD
GNMP	Quistes renales
Nefritis lúpica	Necrosis papilar
Nefropatía familiar benigna	Traumatismos renales
Síndrome de Alport	TBC urogenital
GMRP	Hemopatías
GEFS	Fármacos
Nefritis intersticial	Ejercicio
Vasculitis	Hiper calciuria
Síndrome de Goodpasteur	Hiperuricosuria
Púrpura de Henoch-Schönlein	Cistitis. Prostatitis
Hematuria recurrente benigna	Litiasis renal
Enfermedad de la membrana basal delgada	
Pielonefritis	
Nefropatía por analgésicos.	

GN: Glomerulonefritis; GNMP: Glomerulonefritis membrano proliferativa;
GMRP: Glomerulonefritis rápidamente progresiva; GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; RPAD: Riñón poliquístico autosómico dominante.

HEMATURIA GLOMERULAR.

1. Diagnostico.

- a. Se comenzará con una historia clínica bien elaborada en la cual se hará hincapié en el interrogatorio dirigido a precisar antecedentes familiares de enfermedad renal, tuberculosis, RPAD, nefritis hereditaria, antecedentes de procesos infecciosos: amigdalar, cutáneo (glomerulonefritis postinfecciosa), hepatitis B, HIV. Uso de drogas intravenosas. Investigar dolor lumbar (Cálculo renal). Investigar fiebre, pérdida de peso, artralgias, alopecia, síntomas pulmonares o la hemoptisis (Síndrome de Goodpastur). En el examen físico detectar: hipertensión arterial, hipertermia, trastornos de la audición, soplos cardiacos, crepitantes y roncus pulmonares, puño percusión renal positiva, riñones palpables, erupción cutánea, artritis, púrpura palpable, edema de párpados o de miembros inferiores.
- b. Examen de orina. La presencia de cilindros hemáticos son diagnósticos de hematuria glomerular. Se debe conocer que la ausencia de cilindros hemáticos no descarta la glomerulopatía. Es necesario investigar mediante el contraste de fases el dismorfismo eritrocitario, cuando este es superior al 75 % tiene un gran valor diagnóstico de la hematuria glomerular. La presencia de acantocitos al menos en un porcentaje del 5 % del total de los eritrocitos hace sospechar la presencia de una enfermedad renal glomerular de base con una sensibilidad del 52 al 99 % y una especificidad del 98 al 100 %. La presencia de una proteinuria superior a los 500 mg en 24 horas es altamente sospechosa de una glomerulopatía. Si existen coágulos sanguíneos la hematuria no debe ser glomerular. Recordar que en niños al menos el 20 % de los casos de hematuria son transitorios y que la misma se puede asociar a la hipercalciuria.
- c. Exámenes de laboratorio. Funcionalismo renal, exámenes de orina repetidos, proteinuria de 24 horas, urocultivo, hematología básica completa, pruebas de la coagulación, antígeno prostático específico, marcadores hepáticos, FTA-ABS, PPD, ASLO, AAN, CH50, anticuerpos antimembrana basal glomerular, crioglobulinas, electroforesis de proteínas, los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA, cultivo de orina para investigar BK, relación Ca/creatinina urinaria, calcio y ácido urico en la orina de 24 horas.
- d. Imagenología. Ultrasonido renal, radiografía simple de abdomen, urografía intravenosa, cistografía retrograda, TAC, RMN, arteriografía renal, Eco-Doppler, pielografía retrógrada.

e. Biopsia renal. Es un procedimiento electivo en adultos jóvenes con hematuria microscópica y la biopsia renal ha mostrado en algunas series hasta un 70 % de lesiones glomerulares. Se debe indicar también ante la sospecha de enfermedad intersticial progresiva y potencialmente curable.

En la figura 2.1 se ha querido mostrar las investigaciones clínicas que se deben realizar en el caso de un paciente con hematuria microscópica, ya se trata de un niño, un adulto joven o un adulto mayor de 45 años.

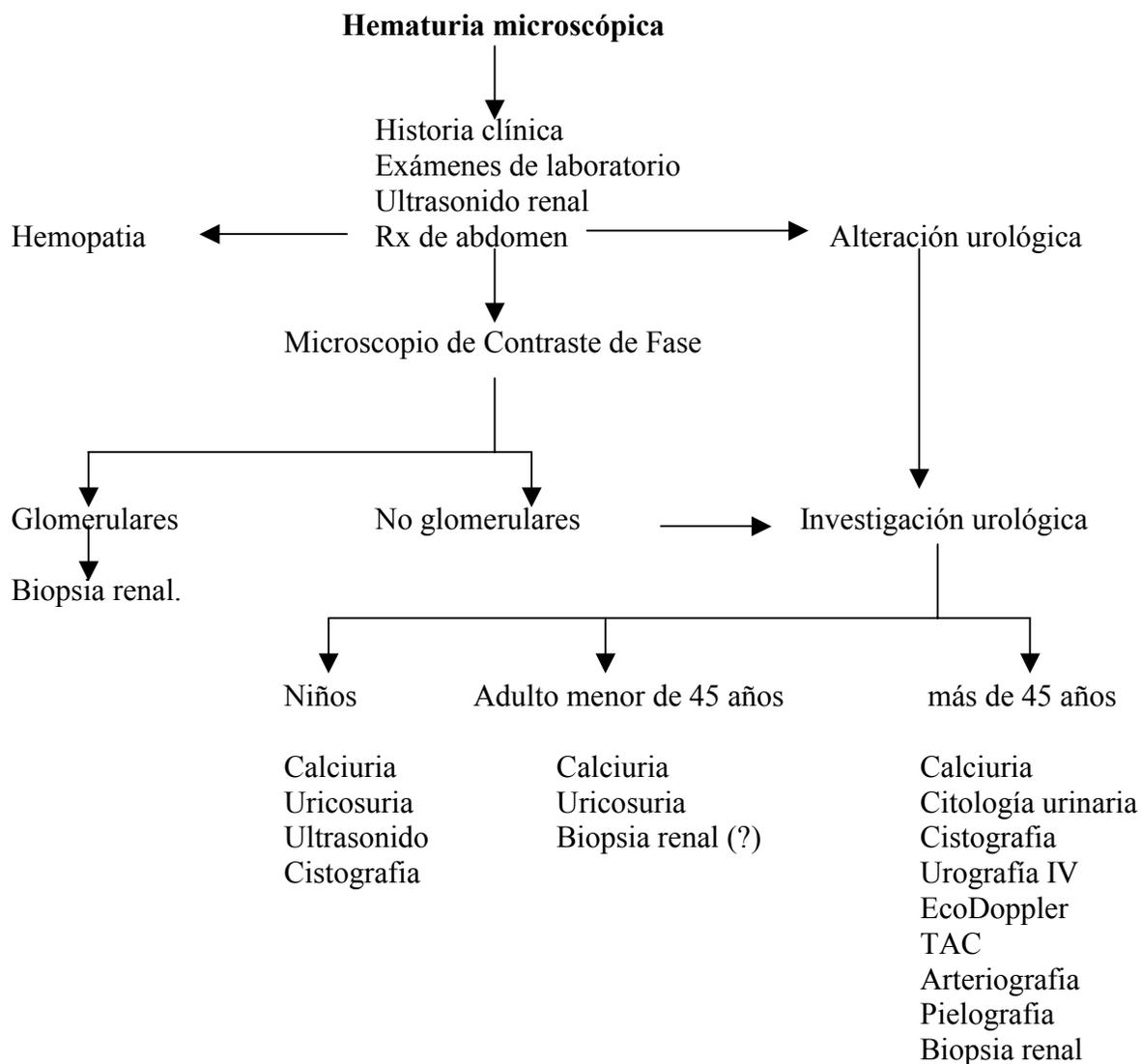


Figura 2.1. Investigaciones clínicas en un paciente con hematuria microscópica.

Modificado de: Fogazzi et al, Nephron, 72: 125, 1996.

2. Tratamiento.

- a. Enfermedad glomerular: Referencia oportuna al especialista.
- b. Tumores renales: Extirpación quirúrgica. Urólogo.
- c. Enfermedad poliquística: Medidas generales, tratamiento de los procesos infecciosos, evitar instrumentación.
- d. Tuberculosis renal: Isoniazida y rifampicina como drogas de primera línea, un tratamiento de 6 meses puede ser efectivo. Neumonología.
- e. Hematuria por fármacos: Suspensión del medicamento implicado.
- f. Nefritis intersticial inmunoalérgica: Suspensión del medicamento. Biopsia renal. Esteroides.
- g. Pielonefritis: Urocultivo. Antibioticoterapia.

HEMATURIA NO GLOMERULAR.

1. Diagnóstico.

- a. La elaboración de una cuidadosa historia clínica es una necesidad imperiosa haciendo hincapié en los antecedentes familiares y personales de trastornos hemorragíparos, litiasis renal, dolor lumbar, hipertermia, pérdida de peso, disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, traumatismos, ejercicio físico intenso, uso de anticoagulantes, ciclofosfamida. En las mujeres es importante descartar patología infecciosa o inflamatoria de la esfera ginecológica ya que pueden existir falsas hematurias por contaminación. Al examen físico se investigará puño percusión lumbar, hipertrofia prostática.
- b. Examen de orina. No existen cilindros hemáticos. En la orina pueden existir coágulos de sangre. Puede existir una proteinuria no mayor de 200 mg en 24 horas.
- c. Exámenes de laboratorio. Se realizará funcionalismo renal, hematología básica completa, examen de orina, urocultivo. Citología urinaria. Si existe sospecha de litiasis renal, se realizara estudio metabólico y en caso de expulsión de cálculos análisis cristalográfico.
- d. Imagenología. Ultrasonido renal. Urografía de eliminación. Cistoscopia.

2. Tratamiento.

- a. Tumores renales (Neoplasias): Indicación quirúrgica. Quimioterapia.
- b. Litiasis renal: Medidas dietéticas, consulta urológica.
- c. Cistitis: Urocultivos, antibioticoterapia.
- d. Hematuria por medicamentos: Hidratación adecuada, suspender fármaco.
- e. Hipertrofia prostática: Consulta urológica.

Capítulo 3

PROTEINURIA

La proteinuria es un signo mayor de enfermedad renal y se considera anormal cuando es superior a 150 miligramos en 24 horas. La proteinuria nefrótica es aquella que es superior a 3.5 gramos en 24 horas o también se define como la proteinuria que es capaz de originar hipoalbuminemia. En este capítulo se considerará las proteinurias no nefróticas, es decir de leves a moderadas. En la tabla 3.1 se señalan las principales causas de proteinuria leve o moderada.

Tabla 3.1 Principales causas de proteinuria

Idiopática	RPAD
Funcional	Nefronoptosis
Intermitente	
Ortostática	Uropatía obstructiva
Enfermedades glomerulares	Mieloma múltiple
Nefritis intersticial	Fármacos
Arterioesclerosis renal (nefroangioesclerosis)	

RPAD: Riñón poliquistico autosómico dominante

1. Diagnóstico.

- a. Historia clínica. Se llevará a cabo un interrogatorio del paciente en la búsqueda de antecedentes de enfermedades renales, diabetes mellitus, hipertensión arterial, antecedentes familiares de enfermedad renal, uso de medicamentos. En el examen físico se hará hincapié en datos de enfermedad renal, hipertensión arterial, y datos de enfermedad sistémica.
- b. Determinación de la proteinuria. La proteinuria se investigará en una muestra de orina y se cuantificará en la orina de 24 horas, lo cual es esencial y obligatorio y puede aportar una información pronóstica y diagnóstica. El método de las tiras reactivas detecta la presencia de albúmina de 20 a 2000 mg por dL. Se pueden obtener reacciones falsas positivas con orinas muy concentradas y alcalinas y reacciones falsas negativas con orinas diluidas y si contienen globulinas e inmunoglobulinas

de cadenas livianas. Mediante el método del ácido sulfosalicílico se detectan todas las proteínas. Las orinas muy concentradas o diluidas y que contengan altas concentraciones de penicilina, medios de contraste, sulfonamidas o tolbutamida pueden dar reacciones falsas positivas.

- c. Exámenes de laboratorio. Funcionalismo renal, glicemia, examen de orina, cultivo de orina, electroforesis de proteínas plasmáticas y urinarias.
- d. Imagenología. Ultrasonido renal.

2. Tratamiento.

- a. La proteinuria idiopática. Función renal normal, ausencia de hipertensión arterial, examen de orina normal. No requiere tratamiento. Controles semestrales.
- b. La proteinuria funcional. Aparece en ciertos estados patológicos como en una insuficiencia cardiaca congestiva, en el caso de una hipertermia y así es necesario tratar la enfermedad de base. También puede aparecer luego de ejercicio físico intenso.
- c. Proteinuria intermitente. Descartar enfermedad renal de base.
- d. Proteinuria ortostática. Se produce sólo cuando el paciente está de pie. Control periódico.
- e. Arterioesclerosis renal. Control de la hipertensión arterial, especialmente con inhibidores de la enzima convertidora e inhibidores de los canales del calcio.
- f. Enfermedad glomerular e intersticial. Referencia oportuna al especialista. Biopsia renal.

Capítulo 4

SINDROME NEFRÓTICO

El síndrome nefrótico se caracteriza por una proteinuria superior a 3.5 gramos en 24 horas en el adulto y de 40 mg/h/m² en el niño, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipiduria e hipercoagulabilidad. En el examen de orina se pueden encontrar cuerpos grasos. El síndrome nefrótico es de distribución mundial y puede ser la expresión de una gran variedad de afecciones: estados infecciosos, tóxicos, alérgicos, amiloidosis, diabetes mellitus, drepanocitosis y enfermedades renales primitivas. En la tabla 4.1 se señalan las principales causas de síndrome nefrótico.

Tabla 4.1 Etiología del síndrome nefrótico.

Enfermedad glomerular primaria

- Enfermedad por cambios mínimos
- Glomerulonefritis membranosa
- GEFS
- GNMP
- GMRP

Enfermedad glomerular secundaria

- GN postinfecciosa (estreptococcica, sífilis, SIDA, hepatitis B)
- Diabetes mellitus, hipotiroidismo
- LES, púrpura de Henoch-Schönlein, esclerodermia
- Neoplasias: tumores sólidos, linfoma, leucemia
- Fármacos: AINES, captopril, litio, oro
- Picaduras de insectos
- Amiloidosis, hipertensión maligna, sarcoidosis
- Drepanocitosis, nefritis hereditarias, síndrome nefrótico congénito
- Rechazo trasplante renal
- Preeclampsia
- Síndrome urémico y hemolítico
- Púrpura trombótica trombocitopénica

GNMP: Glomerulonefritis membranoproliferativa.

GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

GMRP: Glomerulonefritis rápidamente progresiva.

GN: Glomerulonefritis.

LES: Lupus eritematoso sistémico.

AINES: Drogas antiinflamatorias no esteroideas.

1. Manifestaciones clínicas.

La sintomatología del síndrome nefrótico es variada e incluye: proteinuria, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, hipercoagulabilidad e incremento de la susceptibilidad a las infecciones. En la tabla 4.2 se señalan las principales manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico y su fisiopatología.

Tabla 4.2 Clínica del síndrome nefrótico. Fisiopatología

Proteinuria (superior 3.5 gramos 24 horas)	Incremento del tamaño de los poros o Pérdida de la barrera eléctrica de la MBG.
Hipoalbuminemia	Proteinuria Aumento del índice del catabolismo renal de la albúmina.
Edema	Síntesis hepática de la albúmina normal Retención primaria renal de sodio
Hiperlipidemia	Aumento de la síntesis hepática de lípidos y disminución del catabolismo periférico.
Hipercoagulabilidad	Pérdida urinaria de la antitrombina III y el plasminógeno. Incremento síntesis hepática factores: I, II, VII, VIII y IX.
Susceptibilidad infecciones	Déficit Ig séricas Hipoalbuminemia Oponización bacteriana defectuosa. Hipofunción esplácnica Inmunosupresores.

MBG: membrana basal glomerular. Ig: Inmunoglobulinas.

3. Diagnóstico.

- a. Historia clínica. Interrogatorio sobre antecedentes de diabetes mellitus, procesos infecciosos, SIDA, fármacos, antecedentes familiares de nefropatías, artralgias, eritema cutáneo. Al examen físico determinar retinopatía (Diabetes, hipertensión acelerada), adenopatías.
- b. Exámenes de laboratorio. Funcionalismo renal, proteinuria de 24 horas, proteinograma, lipidograma. Examen de orina (hematuria, cilindros hemáticos). Pruebas inmunológicas: AAN, CH50, C3, C4, marcadores

hepáticos, ASLO, inmunoelectroforesis de proteínas del suero y orina, crioglobulinas, FTA-ABS.

- c. Imagenología. Ultrasonido renal. Cavografía. Estudio pulmonar con radionúclidos.
- d. Biopsia renal. Se indica en el caso de: síndrome nefrótico secundario (excepto diabetes mellitus), síndrome nefrótico asociado a hipertensión arterial y hematuria, insuficiencia renal, hipocomplementemia, corticoresistencia, corticodependencia.

4. Tratamiento.

- a. Dieta Hiposódica (2 a 3 gramos/día), no añadir sal a las comidas. Hipoprotéica: 0.8 a 1 gramo de proteínas de alto valor biológico (AVB) por kilo de peso. Pobre en grasas. Ingesta calórica: 35 kcal/kg/día. La ingesta de líquidos restringida si existe hiponatremia.
- b. Diuréticos: Furosemida 1 a 2 mg por kilo de peso cada 6 horas. No depletar excesivamente al paciente por los riesgos de tromboembolismo.
- c. Albúmina humana sin sal y luego furosemida IV.
- d. Hiperlipidemia. Inhibidores de la enzima HMG-CoA.
- e. Riesgos de infecciones. Penicilina profiláctica, vacunas frente al neumococo y la gammaglobulina hiperinmune parenteral.
- f. Complicaciones tromboticas. Heparina, seguida de anticoagulación oral hasta que la albúmina plasmática sea superior a 2.5 gramos por dL.
- g. Fármacos. Esteroides, ciclofosfamida, clorambucil, ciclosporina A, plasmaferesis de acuerdo a la etiología, clínica y evolución y en medio especializado.
- h. En niños vida normal y apoyo psicosocial.

Capítulo 5

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome complejo y a pesar de los adelantos médicos actuales, tiene una mortalidad elevada (40-60 %). La IRA se caracteriza por una pérdida brusca de la función renal, con elevación rápida de la creatinina plasmática, asociada a trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido básico y es reversible. Recientemente se ha sugerido que existen cuatro factores en el inicio y mantenimiento de la IRA: disminución de la permeabilidad capilar glomerular, fuga retrógrada del filtrado glomerular, obstrucción tubular y vasoconstricción intrarenal, además de necrosis y apoptosis con aumento en la producción de endotelinas y disminución en la producción de óxido nítrico. La IRA puede ser oligúrica (volumen urinario menor de 400 ml en 24 horas) o no oligúrica. En general la IRA se clasifica en prerenal, renal o parenquimatosa y postrenal. Se debe recordar que la entidad clínica clásica que produce IRA es la necrosis tubular aguda (NTA) o "nefropatía vasomotriz" que representa el 45% de todos los casos de IRA. En la tabla 5.1 se señalan las principales causas de IRA sobre la base de la clasificación anteriormente expuesta es decir en prerenal, renal o postrenal (obstructiva).

Tabla 5.1 Etiología de la insuficiencia renal aguda.

1. Prerenal

Depleción de volumen: Deshidratación, diuréticos, diarreas, tercer espacio
Sepsis, shock, insuficiencia hepática, terapia antihipertensiva (Vasodilatación periférica)
Anestesia, cirugía, inhibidores de las prostaglandinas, síndrome hepatorenal (Aumento resistencias vasculares renales)
IM, ICC, taponamiento cardiaco, arritmias. Embolia pulmonar
Estenosis arteria renal, embolia, trombosis, vasculitis.

2. Renal o parenquimatosa

Glomerulonefritis primarias o secundarias (LES)
Necrosis tubular aguda: isquemia, nefrotóxicos, rhabdomiólisis
Nefritis Intersticial aguda alérgica, infecciosa, leucemias, linfomas
Vasculitis

Tabla 5.1 Etiología de la insuficiencia renal aguda (Continuación)

3. Postrenal

Cálculos ureterales bilaterales, tumores, irradiación
Hipertrofia prostática benigna
Cáncer de próstata, de vejiga, de cuello uterino
Vejiga neurogénica
IM: Infarto al miocardio. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

1. Manifestaciones clínicas.

Casi siempre existe un estado patológico previo: hipotensión arterial grave por pérdida de líquidos (diarreas, hemorragias, quemaduras), intervenciones quirúrgicas, traumatismos, sépsis, uso de medicamentos nefrotóxicos e intoxicaciones. En la IRA se distinguen dos fases: fase oligúrica y fase poliúrica y más recientemente se han establecido las siguientes fases: inicial desde el comienzo del daño renal hasta la aparición de la oliguria, de mantenimiento, desde que se instala la oliguria hasta el inicio de la diuresis y de resolución desde la reaparición de la diuresis hasta la recuperación de la función renal. En la tabla 5.2 se señalan las principales manifestaciones clínicas de la IRA y las complicaciones de la misma.

Tabla 5.2 Manifestaciones clínicas de la IRA y sus complicaciones

Clínica

Oliguria (menor de 400 ml de orina/día), diuresis conservada
Densidad urinaria inferior a 1020, sodio urinario superior a 40 mEq/litro.
Aumento creatinina sérica (1 .5 mg/día)
Aumento urea plasmática (50 mg/día)
Sedimento urinario: eritrocitos, cilindros granulosos, células renales
Hiponatremia, hiperkalemia, acidosis metabólica
Hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia
Anemia

Complicaciones

Infección (la sépsis es la principal causa de muerte en los pacientes con IRA)
Anorexia, náuseas, vómitos, sangramiento digestivo
Edema pulmonar, ICC, arritmias (hiperkalemia)
Temblores, agitación, convulsiones, somnolencia, coma
Necesario ajustar dosis de fármacos

Fase poliúrica: evitar deshidratación y trastornos electrolíticos (Na^+ , K^+).

1. Diagnóstico

- a. Historia clínica, con especial énfasis en los antecedentes de ingestión de fármacos o tóxicos, antecedentes quirúrgicos y traumáticos, exámenes de laboratorio previos. En el examen físico estado de hidratación del paciente, examen cardiovascular, pélvico y rectal. Determinar globo vesical.
- b. Exámenes de laboratorio. Urea y creatinina plasmáticas, electrolitos, calcio, fósforo y ácido úrico. Examen de orina. Electrolitos urinarios. FeNa. Hematología completa. Gases arteriales. Proteínas totales y electroforesis. Exámenes diagnósticos como: ASLO, inmunoglobulinas, CH50, AAN, Anti-DNA, ANCA, crioglobulinas, marcadores hepáticos, transaminasas. En la tabla 5.3 se señalan las características de la orina que son más importantes para hacer el diagnóstico diferencial de los tipos de IRA y los cuales son relativamente fáciles de realizar.

Tabla 5.3 El examen de orina en los diferentes tipos de IRA

Examen	prerenal	Renal	Postrenal
Osmolaridad urinaria	>500	<400	<400
Sodio urinario	<20	>40	-----
FeNa	<1 %	>2 %	-----

Osmolaridad urinaria: mosm/kg.H₂O.

Sodio urinario: mEq/litro.

$$\text{FeNa} = \frac{\text{UNaxPCr}}{\text{UCrxPNa}} \times 100$$

El FeNa tiene una especificidad y una sensibilidad superior al 90%

- c. Imagenología. US renal (tamaño renal, cálculos, hidronefrosis), cistografía y pielografía retrógrada (tumores, sitio de la obstrucción), TAC, gammagrafía renal (función renal).
- d. Biopsia renal. Se indica en el caso de pacientes con IRA de origen desconocido, en pacientes con IRA y glomerulonefritis, LES, síndrome nefrótico, vasculitis, y cuando la oliguria y/o la retención azoada tienen una

duración mayor de 21 días, luego de haberse corregido la causa o causas que originaron la IRA.

2. Tratamiento.

- a. En razón de la elevada tasa de mortalidad de la IRA, se hace necesario la prevención, el diagnóstico precoz y un tratamiento racional. Así es prudente la expansión de volumen con cristaloides isotónicos y coloides por ejemplo en los pacientes con rhabdomiólisis. Uso de manitol (12.5 a 25 gr IV en 10 a 30 minutos), furosemida (150 mg IV cada 4 horas, no más de 1 gr/día) y dosis bajas de dopamina de 1 a 3 microgramos/kg/minuto. Uso de soluciones salinas cuando se utilizan drogas antineoplásicas como el cisplatino. Uso de alopurinol para evitar la hiperuricemia en pacientes neoplásicos que reciban quimioterapia. Evitar nefrotóxicos. Evitar drogas antiinflamatorias no esteroideas. Controles de creatinina sérica y examen de orina cuando se utilicen nefrotóxicos.
- b. Aporte nutricional adecuado, mediante un régimen pobre en proteínas unos 0.8 gramos de proteínas de AVB por kg de peso, con un aporte calórico de 30-35 kcal/kg/día, con restricción de potasio (frutas) y de líquidos y sólo se administra las pérdidas por la orina más las pérdidas insensibles. Si el paciente es hipertenso se indicara restricción sódica a 2 gramos por día.
- c. Control diario de peso, control de electrolitos y de los niveles de urea y creatinina, control de diuresis, signos vitales. Valoración cardiovascular. Cultivo de secreciones y antibiograma.
- d. Si se requieren medicamentos como por ejemplo antibióticos estos se deben ajustar de acuerdo a la función renal. Si existe hipocalcemia se administrará carbonato de calcio que a su vez permite tratar la hiperfosfatemia.
- e. Si existe hiperkalemia la misma se trata con soluciones polarizantes (glucosa más insulina), bicarbonato de sodio, gluconato de calcio IV, furosemida, kayexalate y en última instancia diálisis.
- f. Evitar infecciones: uso racional de sondas vesicales y evitar punciones innecesarias.
- g. La diálisis se indica en caso de uremia clínica, hiperkalemia grave, acidosis, pericarditis, sobrecarga de volumen, trastornos electrolíticos severos. Otros métodos dialíticos son la ultrafiltración lenta continua, la hemodiafiltración continua, la diálisis continua a altos flujos y la plasmaferesis-adsorción continua.

Capítulo 6

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

La insuficiencia renal crónica (IRC) se caracteriza por la pérdida progresiva e irreversible de la función renal con la consiguiente retención azoada. Las causas de IRC son múltiples y se señalarán más adelante pero en general se trata de nefropatías difusas que comprometen ambos riñones. En la evolución de la IRC se reconocen 4 fases: Fase I silenciosa, Fase II de bioquímica clínica (retención azoada, edema hipertensión arterial), Fase III sintomática (retención azoada, edemas, hipertensión arterial, anemia) y Fase IV de intoxicación urémica sólo susceptible de tratamiento mediante la diálisis y el trasplante renal. En la actualidad se acepta que con determinadas medidas terapéuticas (dietas, tratamiento antihipertensivo) es posible enlentecer la progresión de la enfermedad renal hacia su fase de uremia. La etiología de la IRC se muestra en la tabla 6.1. Como se puede observar, en esta tabla se señala a las glomerulonefritis como la principal causa de IRC pero en nuestro medio se modifican las causas ya que en la Región Los Andes, Mérida, Venezuela, la principal etiología de la IRC son las nefropatías intersticiales crónicas tal y como se observa en la tabla 6.2.

Tabla 6.1 Etiología de la insuficiencia renal crónica

- Glomerulonefritis primarias
- Glomerulonefritis asociada con enfermedad sistémica
- Nefritis tubulointersticial crónica
- Riñón poliquístico autosómico dominante y otras enfermedades hereditarias
- Nefroangioesclerosis
- Enfermedad renovascular
- Obstrucción crónica del tracto urinario

Tabla 6.2 Etiología de la insuficiencia renal crónica en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes

- Nefritis intersticial crónica
- Glomerulonefritis crónica
- Nefropatía diabética
- Enfermedad renal hipertensiva
- Nefropatía congénita o hereditaria
- 2 o más de las anteriores
- Desconocida

Tomado de: Fernández de Monter C. Trabajo de Ascenso, p. 36, 1989.

Se ha querido en razón del propósito de este compendio establecer las diferencias entre las nefritis intersticiales y las glomerulonefritis, situación que se presenta con mucha frecuencia en las emergencias de los centros de salud y en las salas de hospitalización y en la tabla 6.3 se resumen las características que ayudan a diferenciar entre las presentaciones clínicas de una nefritis tubulointersticial aguda y una glomerulopatía.

Tabla 6.3 Diferencias clínicas y paraclínicas entre las nefritis tubulointersticiales (NTI) y las glomerulonefritis (GN).

Clínica y Paraclínica	NTI	GN
Datos sistémicos		
Hipertermia, eritema cutáneo	Frecuentes	Ausentes
Eosinofilia	Presentes	Ausentes
Hipertensión arterial	Poco frecuente	Frecuente
Síndrome nefrótico	Ausente	Frecuente
Acidosis tubular renal	Frecuente	Ausente
Paraclínica renal		
Anomalías UIV, US	Frecuentes	Ausentes
Sedimento urinario	Eosinofilia	Cilindros Hemáticos
Proteinuria	< 1.5 gr/día	> 1.5 gr/día

UIV: Urografía de eliminación. US: Ultrasonido

1. Manifestaciones clínicas y de laboratorio.

- a. Laboratorio. Retención de sodio. Puede existir una nefritis perdedora de sal (Nefritis intersticial. Hipertensión arterial). Hiponatremia por ingesta exagerada de agua. Hiperkalemia debida a: Incumplimiento de dieta, uso de diuréticos ahorradores de potasio, antihipertensivos como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, a la acidosis metabólica o a la disminución de la diuresis. Acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap normal. Acidosis con anión gap aumentado por acumulación de fosfatos y sulfatos. Hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipermagnesemia. Anemia.

- b. Manifestaciones clínicas.
 - 1. Hipertensión arterial: por aumento en la producción de renina y angiotensina II o por sobrecarga de volumen debido a la retención de sal y agua.
 - 2. Sintomatología cardiopulmonar: Insuficiencia cardiaca congestiva y edema pulmonar por sobrecarga de volumen. Arritmias cardíacas por hiperkalemia. Pericarditis urémica. Pulmón urémico a la radiografía de tórax.
 - 3. Alteraciones hematológicas: anemia la cual es más intensa y precoz en las NTI excepto en los riñones poliquísticos, prolongación del tiempo de sangría y tendencia al sangramiento.
 - 4. Alteraciones gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos. Sangramiento digestivo por gastritis erosiva y angiodisplasia. Pancreatitis.
 - 5. Osteodistrofia renal: hiperparatiroidismo secundario (osteítis fibrosa), amiloidosis por β -2-microglobulina, osteopatía adinámica.
 - 6. Alteraciones neuromusculares: parestesias, calambres, deterioro del estado mental, hiperreflexia, clonus, asterixis, convulsiones, coma.
 - 7. Alteraciones inmunológicas: aumento a la sensibilidad de las infecciones.
 - 8. Alteraciones dermatológicas: prurito.
 - 9. Glúcidos y lípidos: Pseudodiabetes.
 - 10. Vitaminas: Hipovitaminosis B6, B1, C. Deficiencia ácido fólico.
 - 11. Alteraciones hormonales: amenorrea. Impotencia sexual.

2. Diagnóstico.

- a. Historia clínica. Se debe elaborar una historia clínica completa, haciendo hincapié en la duración y progresión de la enfermedad. En la tabla 6.4 se establecen ciertos criterios de cronicidad que son muy útiles para el diagnóstico de la IRC. Con relación a esos criterios de cronicidad se debe señalar que se pueden encontrar riñones grandes en el caso de la diabetes mellitus, los riñones poliquísticos, en la amiloidosis y en las enfermedades linfoma o mieloproliferativas.
- b. Exámenes de laboratorio. La filtración glomerular a través del clearance de la creatinina endógena es el mejor examen clínico a fin de evaluar la progresión de la IRC y permite también estimar la evolución hacia la uremia terminal. Se hacen necesarios por otra parte estudios hematológicos, urocultivos y otros que nos permitan diagnosticar las complicaciones de la IRC.

Tabla 6.4 Criterios de cronicidad en un paciente con insuficiencia renal.

1. Elevación de la creatinina plasmática por más de 3 meses
2. Nicturia
3. Anemia normocítica y normocrómica
4. Riñones pequeños al estudio imagenológico
5. Enfermedad ósea
6. Disfunción sexual
7. Síntomas cutáneos y prurito
8. Manifestaciones neurológicas
9. Hipoalbuminemia

- c. Imagenología. Ultrasonido renal permite precisar el tamaño de los riñones, la existencia de obstrucción urinaria. Recordar que en la amiloidosis y la diabetes los riñones pueden ser de tamaño normal e incluso aumentados. Radiografía de tórax. Radiografías óseas (manos, clavículas). Radiografía simple de abdomen con cortes tomográficos lineales en áreas renales que permite determinar el tamaño renal y la regularidad de los bordes renales.
- d. Biopsia renal. Puede ser de utilidad para diagnosticar una IRC por glomerulonefritis rápidamente progresiva u otra nefropatía tratable. Cuando el ultrasonido renal revela riñones pequeños en forma bilateral y la historia clínica orienta hacia una nefropatía terminal su utilidad es cuestionable y no exenta de riesgos para el paciente.

3. Tratamiento.

- a. Se debe estar atento y tratar convenientemente las causas reversibles que deterioren la función renal en un paciente con una nefropatía lentamente progresiva o estable. Esa patología aguda y reversible se muestra en la tabla 6.5.

De manera que es necesario corregir la deshidratación en ocasiones por vía endovenosa con soluciones salinas. Las infecciones deben ser tratadas basándose en cultivo y antibiograma y con ajuste de las dosis de acuerdo a la función renal. La insuficiencia cardíaca congestiva se tratará con diuréticos del asa, restricción de sodio, reducción de la postcarga, control de la hipertensión arterial y si es refractaria diálisis. Evitar las drogas nefrotóxicas. La obstrucción del tracto urinario requiera la consulta urológica y el tratamiento de la infección asociada. Tratamiento de la hipertensión arterial con restricción salina, diuréticos del asa, inhibidores de la enzima convertidora

y bloqueadores de los canales del calcio. Tratar la hipercalcemia y la hiperuricemia.

Tabla 6.5 Causas potencialmente reversibles que agravan la insuficiencia renal crónica.

Deshidratación extracelular: vómitos, diarreas
Infecciones: sistémicas, infección urinaria
Insuficiencia cardiaca congestiva
Drogas nefrotóxicas: antibióticos, AINES
Obstrucción urinaria
Hipertensión arterial severa
Embarazo
Hipotensión arterial por pérdida de volumen
Alteraciones metabólicas: hipercalcemia, hiperuricemia

AINES: Drogas antiinflamatorias no esteroideas

- b. La restricción protéica se hace necesaria no solamente para aliviar los síntomas urémicos sino también por su efecto sobre la progresión de la enfermedad renal. Se indicarán dietas de 0.6 gramos de proteínas de AVB por kilo de peso. El aporte calórico de 35 kcal/kg/día. Si existe hipertensión arterial dietas hiposódicas de 2 gramos día. Los líquidos de acuerdo a diuresis y pérdidas insensibles. La ingesta de potasio 40 mEq/día. Los fosfatos se deben restringir a 700 mg o menos por día.
- c. Se indicarán diuréticos sobre todo furosemida (40 a 400 mg/día) o bumetadina (2 mg/día) los cuales nos ayudan a controlar la sobrecarga de agua y sodio así como la hiperpotasemia si existe.
- d. La acidosis metabólica se tratará con bicarbonato de sodio a la dosis de 20 a 60 mg/día sobretodo cuando el bicarbonato plasmático es inferior a 16 mEq/L.
- e. Se administrarán quelantes de los fosfatos en forma de carbonato de calcio unos 2 gramos/día y en etapas avanzadas de la IRC quizás sea necesario administrar calcitriol a la dosis de 0.25 microgramos día. Con control de la calcemia y calciuria.
- f. La hipertensión arterial debe ser tratada con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I o con los bloqueadores de los canales del calcio y en ocasiones será necesario utilizar vasodilatadores como el minoxidil evitando el riesgo de hipotensión. Estudios serios demuestran que el tratamiento vigoroso de la hipertensión arterial permite retardar la

progresión de la enfermedad renal y la inclusión de los pacientes en programas de diálisis y trasplante renal que sólo se hacen en medios altamente especializados.

Capítulo 7

LITIASIS RENAL

La litiasis renal o renoureteral es una enfermedad frecuente y se estima que cerca del 2 al 3% de la población sufre en su vida al menos un episodio de cólico nefrítico. La formación de cálculos renales es una enfermedad compleja y multifactorial y se considera que el primer paso en la patogénesis de la litiasis renal puede ser la precipitación de una matriz orgánica de mucoproteínas seguida por la precipitación de minerales dentro de esta matriz. Se ha establecido por otra parte que los hábitos alimentarios de los formadores de cálculos son diferentes a los de la población en general y así ingieren más oxalatos, más proteínas animales y menos fibras vegetales que el resto de la población. El estudio clínico y paraclínico del paciente litiásico tiene como objetivo determinar la localización de la litiasis renal, establecer su etiología, especificar las repercusiones de la litiasis renal sobre las vías urinarias y sobre la función renal y aplicar la terapéutica adecuada.

1. Etiología.

- a. Cálculos de calcio (oxalato de calcio, fosfato de calcio) son radioopacos, es la enfermedad litiasica más común y se estima que representan el 80% de todos los casos y en la formación del cálculo existen dos mecanismos para su formación o bien el cálculo se desarrolla anexo al epitelio papilar o se desarrolla en cavidades sin unión al urotelium. Si el cálculo se acompaña de hipercalcemia se debe investigar hiperparatiroidismo, sarcoidosis, hipertiroidismo, mieloma múltiple, tumor maligno y la inmovilización prolongada. Si existe hipercalcemia con normocalcemia se investigará acidosis tubular renal distal, pérdida renal de calcio y fósforo, hipercalcemia absorptiva e hiperparatiroidismo. Puede existir hiperuricosuria que facilita la formación de cálculos de calcio. Descartar hiperoxaluria con niveles normales de calcio urinario y sérico.
- b. Cálculos de ácido urico, son radiolúcidos y representan cerca del 10% de todos los cálculos. Investigar deshidratación, hiperuricosuria, orina ácida, situaciones que favorecen la formación de este tipo de cálculos.
- c. Cálculos de estruvita (fosfato amónico de magnesio), son radioopacos y se forman cuando existe un pH urinario elevado debido a infecciones por gérmenes que desdoblan la urea tales como el *Proteus mirabilis*, las *pseudomonas*, las *klebsiellas*, la *serratia*, la *providencia*, los *haemophilus* y los *stafilococos*, siendo los más importantes los tres primeros.

- d. Cálculos de cistina, son radioopacos, se forman debido a la incapacidad tubular para reabsorber cistina con la subsiguiente cistinuria, es un defecto hereditario y se debe investigar los cristales hexagonales de cistina en la orina.

2. Manifestaciones clínicas.

Los cálculos pueden localizarse en un cáliz, en la pelvis renal, en el uréter o pueden ocupar todas las cavidades pielocalicilares (cálculos coraliformes). La clínica esta caracterizada por un dolor tipo cólico, el cólico nefrítico, dolor lumbar punzante irradiado a genitales, acompañado de hematuria evidente o microscópica. Cuando el cólico nefrítico se acompaña de hipertermia, oliguria se impone la vigilancia atenta del paciente en medio especializado. Los cálculos pelvianos pueden ser indoloros. La litiasis renal puede ser descubierta en forma casual cuando se efectúan exploraciones imagenológicas abdominales por otras patologías.

3. Diagnóstico.

El diagnóstico etiológico de la litiasis renal se basa en la historia clínica, exámenes de laboratorio, imagenología y el estudio cristalográfico (difracción por rayos X).

- a. Historia clínica. Interrogatorio cuidadoso sobre antecedentes familiares y personales de litiasis, TBCP, hábitos alimentarios en particular sobre la ingesta de alimentos ricos en calcio (leche y derivados), ricos en purinas (carnes rojas, pescado, aves), alimentos ricos en oxalatos (nueces, remolachas, chocolate).
- b. Exámenes de laboratorio. Funcionalismo renal y determinaciones de calcio, fosfatos, ácido urico en sangre y orina, relación calcio/creatinina urinaria. En el examen de orina investigar pH y presencia de cristales. Investigar oxalatos y citratos en orina. Parathormona de ser necesario. Urocultivo. Análisis cristalográfico del cálculo de ser posible.
- c. Imagenología. Ultrasonido renal. Radiografía simple de abdomen con cortes tomográficos lineal en áreas renales (investigar imágenes radioopacas). Urografía de eliminación. Ureteropielografía retrógrada.

4. Tratamiento.

- a. En primer termino se tratará el episodio agudo de cólico nefrítico que representa una frecuente urgencia terapéutica. Se utilizarán analgésicos por vía IV o IM cada vez que sea necesario y que en general son muy útiles. Los opiáceos se deben evitar pero si son necesarios ante una crisis severa deben ser utilizados, pueden acentuar los trastornos del tránsito digestivo y enmascarar un síndrome peritoneal agudo. Se indicará la realización de un ultrasonido renal o una placa simple de abdomen en la búsqueda de imágenes radioopacas. El paciente debe recibir al menos 3 litros de líquidos por día. Es conveniente tamizar la orina a fin de investigar la presencia de cálculos pequeños o arenilla. En ocasiones serán necesarios los antibióticos si existe infección urinaria.
- b. Los cálculos ureterales o pelvianos de gran tamaño que producen obstrucción implican la consulta con el urólogo a fin de extraerlos quirúrgicamente o mediante litotricia extracorpórea con ondas de choque.
- c. De acuerdo a la naturaleza del cálculo, los pacientes deben ser bien estudiados por especialistas y sobre todo desde el punto de vista metabólico, en términos generales una buena ingesta de líquidos (3 litros/día) que garantice una buena diuresis es necesario y con la finalidad de mantener una mayor dilución de la orina y reducir la concentración urinaria de los componentes de los cálculos, evitando que estos se formen.
- d. En una embarazada se puede presentar un cólico renal, lo cual constituye una urgencia médica que debe ser tratada con reposo en cama, hidratación y analgésicos y según la evolución clínica referencia a un centro especializado. Recordar que las tiazidas pueden provocar en el feto hipoglicemia, hiponatremia y trombocitopenia.

Capítulo 8

GLOMERULONEFRITIS

Las glomerulonefritis (GN) pueden ser clasificadas en primarias o secundarias, en el primer caso la enfermedad esta confinada dentro del glomérulo, en el segundo caso las lesiones glomerulares pueden aparecer en una diversidad de trastornos sistémicos y heredofamiliares (diabetes, síndrome de Alport). En la actualidad se reconoce que la nefropatia por IgA (enfermedad de Berger) es la glomerulonefritis primaria más común en el mundo y por otra parte en la etiología de la glomerulonefritis postinfecciosa aparece más frecuentemente implicado el *staphylococcus* que el *streptococcus* beta hemolítico del grupo A, al menos en algunos países europeos. Una GN se puede presentar como un síndrome nefrítico o como un síndrome nefrótico tal y como se especifica en la tabla 8.1. La etiología de una enfermedad glomerular se puede sospechar mediante la historia clínica, la presentación clínica, sin embargo, el diagnóstico definitivo se establece a través del examen histológico del tejido renal obtenido mediante una biopsia renal. En el presente capítulo se hará una revisión de las principales GN haciendo hincapié en sus manifestaciones clínicas y tratamiento.

Tabla 8.1 Clasificación general de las glomerulonefritis

- Síndrome nefrítico
 - GN postinfecciosa
 - GN proliferativa mesangial difusa
 - Nefropatia por IgA (Berger)
 - Púrpura de Henoch-Schönlein
 - GN rápidamente progresiva (GNRP)
 - GN antimembrana basal glomerular
 - GN con semilunas mediada por complejos inmunes
 - GNRP sin depósitos inmunes
- Síndrome nefrótico
 - Enfermedad por cambios mínimos
 - GN focal
 - GN membranosa
 - GN membranoproliferativa
- Glomerulonefritis secundarias
 - Lupus eritematoso sistémico (LES)
 - Nefropatía diabética

1. Glomerulonefritis postinfecciosa.

Clásicamente se caracteriza por la aparición de hematuria microscópica, cilindros eritrocitarios en la orina, proteinuria e hipertensión arterial transitoria luego de una infección amigdalara o cutánea por *streptococcus* beta-hemolítico del grupo A. En general el diagnóstico se hace por la historia clínica, estudios serológicos y de ser necesaria la biopsia renal (proliferación endocapilar difusa).

- a. Clínica. La glomerulonefritis hace su presentación clínica de 1 a 2 semanas luego de una infección faríngea y hasta 6 semanas después de una infección cutánea por determinadas cepas del *streptococcus* del grupo A, por una infección estafilocócica y hasta viral. El paciente o los familiares señalan la presencia de orinas oscuras, edema, oliguria y se puede constatar hipertensión arterial, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca congestiva por sobrecarga de volumen. El exudado faríngeo y el de piel pueden ser positivos si aún no se ha instaurado un tratamiento antibiótico. Existe hipocomplementemia (C3, CH50) y el título de las ASLO se encuentra elevado.
- b. Es recomendable, el reposo en cama, así mismo si existe hipertensión arterial se debe restringir la ingesta de sodio a 2 gramos por día y si la diastólica es superior a 100 mm de Hg se indicarán diuréticos del tipo de la furosemida a la dosis de 20 a 40 mg VO cada 6 horas y si la respuesta no es satisfactoria y de acuerdo a la necesidad clínica se pueden utilizar el enalapril, la hidralazina y en casos severos el minoxidil y hasta el nitroprusiato de sodio. Si existe retención azoada es necesario indicar una dieta hipoprotéica y en lo posible normocalórica. En caso de edemas y oliguria se deben restringir los líquidos de acuerdo a la diuresis y pérdidas insensibles. Se utilizarán los antibióticos tipo penicilina G procainica 800000 U IM cada 12 horas por 5 a 7 días si existe evidencia de una infección estreptocócica, en caso de alergia a la penicilina indicar eritromicina.
- c. Pronóstico. El pronóstico es bueno particularmente en niños. La recuperación eventualmente se produce dentro de los dos meses aún cuando la hematuria y la proteinuria pueden persistir.

2. Nefropatía por IgA (Enfermedad de Berger).

Se hace hincapié en que la nefropatía por IgA o enfermedad de Berger (Patólogo francés quien fue el primero que la describió) es la

glomerulonefritis primaria más común en el mundo. El diagnóstico se establece por la demostración de depósitos de la inmunoglobulina A en el mesangio glomerular. La patogenia de esta enfermedad se desconoce pero en la actualidad se piensa que los radicales libres de oxígeno están implicados en el desarrollo de la nefropatía por IgA.

- a. Clínica. La nefropatía por IgA característicamente se presenta con hematuria macroscópica intermitente asociada con una infección respiratoria alta o después de un síndrome viral inespecífico. Se puede manifestar por una hematuria microscópica asintomática con o sin proteinuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica. Se presenta más en los hombres que en las mujeres en una proporción de 6:1 y en el 80 % de los casos entre los 15 y 35 años de edad. Los niveles de complemento sérico son normales. Los niveles de las inmunoglobulinas A se encuentran elevados y la inmunofluorescencia renal revela depósitos mesangiales de IgA y, en ocasiones, de C3 e IgG.
- b. No hay un tratamiento específico para la nefropatía por IgA, se debe indicar dieta libre de alérgenos, aceite de pescado, inhibidores de la enzima convertidora cuando la proteinuria es superior a 1 gramo en 24 horas, danazol y fenitoina que disminuyen los niveles de IgA, inmunoglobulinas IV, esteroides e inmunosupresores ante un rápido deterioro de la función renal.
- c. En general evoluciona lentamente y cerca de un tercio de los casos evolucionan hacia la insuficiencia renal crónica en aproximadamente 25 años. Los indicadores de mal pronóstico son sexo masculino, edad avanzada, proteinuria superior a 2 gramos por día, hipertensión arterial, ausencia de hematuria macroscópica e insuficiencia renal en el momento del diagnóstico.

3. Púrpura de Henoch-Schönlein.

- a. Clínica. Desde el punto de vista histopatológico las lesiones de la púrpura de Henoch-Schönlein son iguales a la nefropatía por IgA sin embargo existen: púrpura palpable (vasculitis leucocitoclástica), localizada en las extremidades inferiores y las nalgas, dolor abdominal, melenas y artralgias.
- b. El tratamiento consiste en medidas de sostén, de ser necesario prednisona (1 a 2 mg/kg/día), también han sido utilizadas la plasmaféresis y la ciclofosfamida.
- c. El pronóstico es aceptable aun cuando existen hasta un 10% de pacientes que pueden evolucionar hacia la insuficiencia renal crónica terminal.

4. Glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Esta enfermedad no es en si misma una entidad patológica definida sino que se asocia a una forma grave de una glomerulonefritis primaria o secundaria tal y como se observa en la tabla 8.2.

Tabla 8.2 Etiología de la glomerulonefritis rápidamente progresiva

Presencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG)
Síndrome de Goodpasture
Nefritis anti-MBG sin hemorragia pulmonar
GN debida a complejos inmunes
Postinfecciosa
Vasculitis y collagenopatías
LES
Crioglobulinemia
Púrpura de Henoch-Schönlein
Enfermedad renal primaria
GN membranoproliferativa
Nefropatia por IgA
GN asociada con ANCA
Vasculitis
Poliarteritis nodosa
Granulomatosis de Wegener
Glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática

ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) se caracteriza por una clínica de glomerulonefritis con una rápida disminución de la función renal acompañada por oliguria o anuria. También se conoce la GNRP como una glomerulonefritis crescentica o una GN con proliferación extracapilar. Esta enfermedad evoluciona hacia la IRC en un lapso de semanas a meses y en la biopsia renal se encuentran semilunas en más del 50 % de los glomerulos.

a. Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular.

Los anticuerpos anti-MBG, reaccionan con la membrana basal de los alvéolos y del glomérulo y originan glomerulonefritis y hemorragia pulmonar, lo cual se conoce como síndrome de Goodpasture. Es posible

encontrar glomerulonefritis anti-MBG sin hemorragia pulmonar. Clínicamente se caracteriza por que la enfermedad en general comienza luego de un proceso respiratorio de vías aéreas superiores o de tipo viral y pueden existir antecedentes de exposición a solventes hidrocarbonados. El paciente puede manifestar hemoptisis, dificultad respiratoria, hipertermia, mialgias, artralgias, dolor abdominal, sobrecarga de volumen y en los exámenes paraclínicos se revela retención azoada, y se pueden detectar en el suero los anticuerpos anti-MBG sobre todo del tipo IgG lo cual es diagnóstico. El tratamiento se hace sobre la base de plasmaferesis, esteroides e inmunosupresores. El pronóstico desde el punto de vista renal es malo sobre todo si el paciente presenta una enfermedad avanzada.

b. Glomerulonefritis mediadas por complejos inmunes.

En general representa del 30 al 50 % de los casos de GNRP. Existen datos de GN como hematuria dismórfica y proteinuria. Existe insuficiencia renal. Hipocomplementemia. Desde el punto de vista del tratamiento han sido utilizados con éxitos bolos de metilprednisolona (1 gramo IV por 3 dosis) seguidos de la administración oral de prednisona (1 a 2 mg/kg/día) la cual se reduce progresivamente. Pronóstico malo.

c. GN asociada con ANCA(sin depósitos inmunes).

No existen depósitos inmunes en el riñón. Las manifestaciones clínicas son las de una vasculitis sistémica y se observan hipertermia, pérdida de peso, artralgias. Existe hematuria, proteinuria y retención azoada. Los ANCA son muy sensibles en la granulomatosis de Wegener y la poliarteritis nodosa pero no son específicos para estas enfermedades. Las variaciones en los niveles séricos de los ANCA reflejan la actividad clínica en la granulomatosis de Wegener. Los ANCA por si solos no originan vasculitis sino que debe existir una patología concomitante como por ejemplo un proceso infeccioso. En el tratamiento se utilizan los bolos de metilprednisolona, la prednisona oral y la ciclofosfamida (granulomatosis de Wegener).

5. Enfermedad por cambios mínimos.

- a. Manifestaciones clínicas. La enfermedad por cambios mínimos es responsable del 80% de los casos de síndrome nefrótico en los niños y de un 20% de los casos en el adulto. La edad más frecuente de presentación es entre los 2 y 6 años. Una proteinuria se considera en rango nefrótico cuando es superior a 3.5 gramos en 24 horas en los adultos y de 40 mg/h/m² en los niños. También se considera una proteinuria nefrótica cuando es capaz de producir hipoalbuminemia. Se acompaña de

hiperlipidemia, hipercoagulabilidad. El síndrome nefrótico puede ser debido a: enfermedades renales primitivas, infecciones, tóxicos, alergia, amiloidosis, diabetes, drepanocitosis. La presión arterial, la filtración glomerular y el complemento suelen ser normales. Desde el punto de vista histopatológico encontramos glomérulos ópticamente normales a la microscopía de luz, la inmunofluorescencia es negativa y al microscopio electrónico existe una fusión de los pies de los podocitos.

- b. Tratamiento. La base del tratamiento del síndrome nefrótico debido a la enfermedad por cambios mínimos es la corticoterapia, pueden existir pacientes que no respondan a los esteroides así como recidivas y en estas ocasiones es posible administrar ciclofosfamida, clorambucil, ciclosporina A.

6. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

- a. Manifestaciones clínicas. Las lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) se pueden encontrar en un 10% de los pacientes adultos que presentan un síndrome nefrótico. Además del síndrome nefrótico puede existir hematuria microscópica y los pacientes suelen presentarse con hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica. En el glomérulo se observa una lesión focal y segmentaria de hialinosis y esclerosis con adherencias a la cápsula de Bowman y fusión de los pies de podocitos similar a la que se observa en la enfermedad por cambios mínimos. La GEFS es en general idiopática pero puede observarse en los que utilizan la heroína IV, en los pacientes con SIDA (puede existir un efecto directo de las proteínas vírales del HIV o la expresión renal del gen del HIV), en los pacientes con reflujo vesicoureteral, drepanocitosis y sarcoidosis.
- b. Tratamiento. No existe hasta la fecha un tratamiento específico de esta afección y su pronóstico es malo y por ejemplo en los pacientes con SIDA y GEFS la supervivencia en promedio es de 23 días a 46 meses. Se pueden utilizar los esteroides y los inmunosupresores con éxito diferente ya que la evolución hacia la IRC se hace en unos 8 años.

7. Glomerulonefritis membranosa.

- a. Manifestaciones clínicas. Es una enfermedad que afecta predominantemente a los adultos con un máximo de frecuencia entre los 30 y los 40 años. Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en los adultos. A menudo se observa más en los varones que en las hembras. Los

pacientes presentan proteinuria y hematuria microscópica. La hipertensión arterial no es frecuente. El complemento sérico es normal. En los pacientes con glomerulonefritis membranosa (GM) es necesario investigar neoplasias como cáncer del colon, pulmón, estómago, páncreas y mamas. La colitis ulcerosa puede estar asociada a una GM. Otras causas de GM pueden ser la hepatitis B y C, el LES, las sales de oro, la penicilamina, el captopril y las drogas antiinflamatorias no esteroideas. A la biopsia renal se observa un engrosamiento difuso de la membrana basal causado por los depósitos subepiteliales de IgG y C3.

- b. Tratamiento. No hay un tratamiento específico sin embargo se puede utilizar la prednisona a la dosis de 1 a 2 mg/kg/día durante 8 semanas con reducción progresiva de la misma. Se han utilizado los esteroides más ciclofosfamida y clorambucil. Si es secundaria a un medicamento suspender la droga y tratar cualquier afección subyacente implicada en la etiología de la GM. Su pronóstico es bueno y pueden existir remisiones espontáneas siendo los signos de mal pronóstico proteinuria en rango nefrótico, disminución de la filtración glomerular en el momento del diagnóstico, edad avanzada y sexo masculino.

8. Glomerulonefritis secundaria.

En esta sección se hace referencia a dos entidades clínicas con afección renal muy frecuentes en nuestro medio la enfermedad renal del LES y la nefropatía diabética.

- a. Enfermedad renal y LES. La afección renal del LES se puede localizar en el glomérulo, en el intersticio, túbulos y vasos. Es una enfermedad mediada por complejos inmunes. Aproximadamente el 70% de los pacientes con LES presentan manifestaciones renales. Clínicamente se caracteriza por la presencia de un síndrome nefrítico o nefrótico, proteinuria, cilindruria, hematuria, leucocituria, insuficiencia renal e hipertensión arterial. Los pacientes con LES y sospecha de enfermedad renal deben estar estrechamente vigilados y además de las pruebas serológicas típicas de la enfermedad (AAN, anti-DNA, anti Sm) se les debe practicar una biopsia renal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado las lesiones renales en el LES en 5 tipos: Tipo I: Riñón normal; Tipo II: Glomerulonefritis proliferativa mesangial; Tipo III: Glomerulonefritis proliferativa focal; Tipo IV: Glomerulonefritis proliferativa difusa y Tipo V: glomerulonefritis membranosa. Esta clasificación es de gran interés didáctico, pronóstico y terapéutico. El tratamiento debe siempre tomar en

consideración la sintomatología sistémica del paciente y en cuanto al tratamiento renal y de acuerdo a la evolución y clínica se indican la prednisona, bolos de metilprednisolona, ciclofosfamida y ciclosporina A, en medios especializados. Un paciente lúpico y en insuficiencia renal crónica terminal puede ingresar en programas de diálisis y trasplante renal.

- b. Nefropatía diabética. Aproximadamente el 40 % de los diabéticos insulino-dependientes evolucionan hacia una franca nefropatía e insuficiencia renal crónica terminal y si no son tratados convenientemente mueren por uremia. Han sido identificados ciertos factores de riesgo que contribuyen a esta evolución tales como: control de la glicemia, antecedentes étnicos y familiares y alteraciones hemodinámicas de la hipertensión arterial sistémica e intrarenal. La manifestación más temprana de la nefropatía diabética es la microalbuminuria (20 a 250 microgramos/minuto) y en las primeras etapas la filtración glomerular está aumentada en un 20 a 50% y los riñones aparecen de tamaño aumentado. Posteriormente la proteinuria es franca hacia los 10 años de evolución de la diabetes y aproximadamente a los 5 años de haber comenzado la proteinuria franca el riñón se hace insuficiente en forma terminal. Puede existir síndrome nefrótico e hipertensión arterial. En el manejo del paciente diabético es preciso de que antes de existir la proteinuria se tomen las medidas señaladas en la tabla 8.3 y una vez establecida la proteinuria y existan datos de nefropatía clínica se cumplan las pautas señaladas en la tabla 8.4

Tabla 8.3 Manejo del paciente diabético sin proteinuria.

Investigar microalbuminuria cada 6 meses
Función renal cada 6 meses
Practicar urocultivo cada 6 meses
Control de la presión arterial
Determinar niveles sanguíneos de glicemia, hemoglobina glicosilada, fructosamina.
Dieta hipoglusídica, hipoprotéica (0.8 gramos por kilo de peso día de proteínas de alto de alto valor biológico).
Tratamiento de los factores de riesgo de enfermedad coronaria (hiperlipidemia, hipercolesterolemia, tabaquismo).
Ultrasonido renal
Valoración oftalmológica anual
Control metabólico (Endocrinología)
Referencia a Nefrólogo si se utilizan medios de contraste

Tabla 8.4 Manejo del paciente diabético con proteinuria y nefropatía clínica.

Función renal y proteinuria de 24 horas cada 6 meses
Control de la presión arterial en cifras inferiores a 130.85 mm de Hg.
Control metabólico: glicemia (Endocrinología)
Ingesta protéica de 0.8 gramos de proteínas de alto valor biológico por kilo y por día
Tratamiento y control de los factores de alto riesgo cardiovascular
Control oftalmológico anual
Sí la creatinina es igual o superior a 2 mg por dL referencia a Nefrología

Se hace hincapié en la necesidad de mantener un control de la glicemia estricto, la hipertensión arterial debe ser tratada con los IEC ya que además de ser hipotensores reducen la hiperfiltración glomerular y debe existir una restricción protéica a menos de 0.7 gramos de proteínas de AVB por kilo de peso y día si se desea retrasar la progresión de la enfermedad renal hacia sus etapas terminales haciendo necesario la diálisis y el trasplante renal. Se recomendará el uso de la aspirina como antiagregante plaquetario y de la vitamina E, esta última como antioxidante.

Capítulo 9

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIALES

Esta denominación agrupa padecimientos de diversa etiología que se localizan en el espacio extravascular intertubular del parénquima renal. El compartimento tubulointersticial comprende todo aquello que no es glomerular. Las nefritis tubulointersticiales (NTI) pueden ser agudas o crónicas, las primeras constituyen un proceso inflamatorio agudo reversible en tanto que las segundas se tratan de procesos crónicos que pueden invariablemente conducir a la insuficiencia renal crónica, ya que constituyen procesos irreversibles con fibrosis intersticial la cual junto a la atrofia o dilataciones tubulares reemplazan gradualmente al tejido renal normal.

1. Nefritis tubulointersticiales agudas (NTIA).
 - a. Etiología. Las NTIA pueden ser debidas a procesos infecciosos, medicamentosos o inmunológicos. Los procesos infecciosos pueden ser bacterianos (*streptococos*, *staphylococcus*, *salmonella*), vírales (Epstein-Barr, citomegalovirus, HIV, hepatitis B) u otros agentes infecciosos como la toxoplasmosis y el *Mycobacterium tuberculosis*. Las NTIA inducidas por medicamentos son múltiples pero las más frecuentes son las ocasionadas por los antibióticos y las drogas antiinflamatorias no esteroideas. Las inmunológicas son por ejemplo la NTIA del LES.
 - b. Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas y de laboratorio se hacen presentes entre 3 y 28 días luego de la exposición a la droga. En estos pacientes se encuentra una triada sistémica caracterizada por hipertermia, eritema cutáneo y eosinofilia. Puede existir una insuficiencia renal aguda oligúrica o no oligúrica en un 30% de los casos. En el examen de orina se encuentran proteinuria moderada, piuria estéril, hematuria, eosinofilia. Los riñones son de tamaño normal y al ultrasonido muestran un incremento de la ecogenicidad renal. En ocasiones es necesaria la biopsia renal diagnóstica.
 - c. Tratamiento. La primera medida es la de suspender el fármaco causal y tratar si existe la infección subyacente. Algunos grupos utilizan la prednisona a la dosis de 1 a 2 mg /kg/día y hasta por 4 a 6 semanas. Es muy importante tratar la insuficiencia renal aguda y de ser necesario, dializar al paciente. El pronóstico en general es bueno.

2. Nefritis intersticiales crónicas (NIC).

- a. Etiología. Las causas son múltiples como por ejemplo hereditarias (riñón poliquístico autosómico dominante, nefronoptosis), trastornos metabólicos (hipercalcemia, hiperuricemia, hiperoxaluria), drogas y metales pesados (analgésicos, mercurio, plomo, ciclosporina, cisplatino), inmunológicas (rechazo del trasplante renal), hematológicas (mieloma múltiple, leucemias, linfomas), infecciosas, obstrucción del tracto urinario (tumores, cálculos, reflujo vesicoureteral) e idiopáticas. Las NIC constituyen la primera causa de IRC en la región de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- b. Manifestaciones clínicas. Predominan las alteraciones hidroelectrolíticas de acuerdo a la localización proximal, distal o medular de la lesión renal. Pueden aparecer poliuria, nicturia. Existe retención azoada y datos de acidosis tubular renal distal (tipo I) o proximal (tipo II). Puede existir una nefritis perdedora de sal y necrosis papilar. En el examen de orina se puede encontrar proteinuria inferior a 1.5 gramos/día, hematuria microscópica, piuria. Al ultrasonido renal se encuentran riñones pequeños con aumento de su ecogenicidad.
- c. Tratamiento. Se debe tratar la causa subyacente, suspender los fármacos involucrados, los pacientes deben estar bien hidratados y en ocasiones será necesario la intervención quirúrgica para corregir la obstrucción del tracto urinario. Preventivamente se recomienda ante la administración de ciertas drogas antineoplásicas (cisplatino) el paciente debe estar muy bien hidratado con soluciones fisiológicas de ClNa al 0.9% y con una diuresis superior a los 3 litros/día.

Capítulo 10

OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO URINARIO

La obstrucción urinaria requiere que se compruebe si el vaciado de la vejiga es incompleto (obstrucción urinaria baja) o de que existe dilatación del uréter o de la pelvis y cálices renales (obstrucción urinaria alta). La comprobación de una obstrucción urinaria baja se hace mediante sondaje vesical por el hallazgo de retención de orina o de un residuo postmiccional. La demostración de una obstrucción urinaria alta sólo es posible con métodos imagenológicos, que revelan una dilatación de la vía urinaria por encima del obstáculo. Por otra parte de acuerdo a su evolución la obstrucción puede ser aguda o crónica y según el grado de obstrucción incompleta o parcial y completa o total. La obstrucción del tracto urinario debe ser siempre sospechada cuando un paciente presenta un súbito deterioro de la función renal.

1. Etiología. La obstrucción a cualquier nivel del tracto urinario puede deberse a un mecanismo de bloqueo intrínseco o extrínseco. La causa más frecuente de obstrucción ureteral son los cálculos, también la obstrucción ureteral puede ser debida a: inflamación, tumores, coágulos sanguíneos, estenosis de la unión pieloureteral, reflujo vesicoureteral, embarazo, fibrosis retroperitoneal, carcinoma de útero, próstata, uréter retrocavo, ligadura. La obstrucción del orificio de salida vesical se debe a hiperplasia prostática benigna, carcinoma de próstata, tumor vesical, vejiga neurogénica, traumatismos. La obstrucción uretral se debe a estrechez uretral, estenosis del meato, fimosis, tumores, cálculos, traumatismos. Se debe tener presente lo siguiente: la obstrucción funcional del tracto urinario en los niños es provocada con mayor frecuencia por el reflujo vesicoureteral y la causa más frecuente de obstrucción en los hombres es la hiperplasia prostática benigna.
2. Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de la obstrucción del tracto urinario están condicionadas por la duración, localización y grado de la obstrucción. Si existe una obstrucción bilateral completa el paciente presentará anuria. Puede existir dolor en flanco y hematuria microscópica. Si la obstrucción es incompleta el paciente puede presentar poliuria. Pueden existir datos de infección y sepsis. Concomitantemente pueden existir síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos. A la exploración física puede existir una masa abdominal, puño percusión renal positiva, hipertensión arterial y en los niños ascitis.

3. Diagnóstico. El diagnóstico se basa en una buena historia clínica con particular énfasis en los antecedentes y el examen físico. Los exámenes de laboratorio pueden mostrar retención azoada, anemia y en el examen general de orina se constata proteinuria inferior a 1 gramo en 24 horas y en el sedimento urinario pueden existir hematuria microscópica isomórfica, leucocituria, cilindruria, bacteriuria y cristaluria. Los exámenes imagenológicos son fundamentales: radiografía simple de abdomen, ecografía, urografía de eliminación, TAC, pielografía retrógrada. La sonda vesical nos permite diagnosticar la obstrucción del tracto urinario inferior.
4. Tratamiento. El tratamiento de la obstrucción del tracto urinario incluye un enfoque médico, instrumental reducido al mínimo por los riesgos de infección y quirúrgico. La referencia al urólogo es de necesidad ya que el paciente puede requerir cirugía o la colocación de un tutor (stent) ureteral. Si existe infección asociada la obstrucción debe ser tratada de inmediato así como la infección. La sonda vesical permite tratar transitoriamente la obstrucción del tracto urinario inferior.

Capítulo 11

TRASTORNOS HIDROELECTROLITICOS Y DEL EQUILIBRIO ACIDO-BASICO

El riñón desempeña un papel esencial en el equilibrio hidrosalino del organismo porque regula la excreción de sodio y del agua. La osmolalidad del sector extracelular es estrictamente una función de la natremia. La natremia depende de: el capital sódico, el capital potásico y el agua total. En situaciones normales los riñones regulan la osmolalidad sérica entre 295 a 300 mosm/kg. de agua. La homeostasis del agua depende de la normalidad del mecanismo de la sed y de la secreción de la hormona antidiurética (ADH) por la hipófisis posterior. Sobre estos últimos mecanismos interactúan la presión arterial, la osmolalidad celular y sérica, la angiotensina II y las prostaglandinas. La osmolalidad sérica se puede estimar a partir de las siguientes formulas:

Osmolalidad sérica= $2\text{Na}(\text{mEq/L}) + \text{K}(\text{mEq/L}) + \text{Urea}(\text{mg/dl})/2.8 + \text{Glucosa}(\text{mg/dl})/18$ o si la urea y la glucosa son normales se puede utilizar la siguiente formula simplificada:

Osmolalidad= $(\text{Na}+10) \times 2$. La osmolalidad sérica se expresa en mosm/kg. de agua. Las principales manifestaciones de un trastorno en el equilibrio del agua son la hiponatremia y la hipernatremia.

1. Hiponatremia. Se define como la disminución del sodio intravascular por debajo de 135 mEq/L o de 135 mmol/L y como consecuencia existirá disminución de la osmolalidad plasmática. Sus causas pueden ser: hipovolémicas con sodio corporal total disminuido y se produce pérdida de líquidos y sodio extracelular como en el caso de la fase poliúrica de la IRA, uso de diuréticos, vómitos, diarreas, sudoración profusa, fistulas digestivas y quemaduras; hipervolémicas con sodio corporal total aumentado. Existe exceso de líquidos y de sodio extracelular como se observa en la insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome nefrótico, insuficiencia renal y cirrosis hepática; endocrinas como en el caso de la secreción inapropiada de la hormona antidiurética por tumores, traumatismos, SIDA y en la enfermedad de Addison. Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia aparecen cuando la natremia es inferior a 120 mEq/L y se caracterizan por anorexia, náuseas, vómitos, calambres musculares, hipotermia, letargo, confusión, convulsiones y coma. Se deben realizar los siguientes exámenes: electrolitos en sangre y orina, osmolalidad plasmática y

urinaria, glicemia, proteínas y lípidos plasmáticos. Se debe recordar que 100 mg por dL de glicemia superior a lo normal disminuye el sodio sérico en 1.6 mEq/L. En cuanto al tratamiento, se debe tratar la causa desencadenante de manera tal que en los estados hipovolémicos se utilizan soluciones fisiológicas. Cuando existe retención hidrosalina y edema se restringen los líquidos y el sodio y se administran diuréticos tipo furosemida y en caso de sobrehidratación, restricción de la ingesta de líquidos. En la práctica para la corrección de una hiponatremia aguda hipovolémica se debe elevar el sodio sérico de 1 a 2 mEq/l x hora y se calcula el déficit de sodio según la siguiente formula:

$$(\text{Na plasmático deseado} - \text{Na plasmático real}) \times 0.6 \times \text{Kg p.} = \text{déficit de sodio corporal total (en mEq).}$$

Se utilizarán soluciones salinas isotónicas al 0.9% que contienen 154 mEq/L. También en la práctica para tratar una hiponatremia severa en un paciente con insuficiencia renal y realizarla a una velocidad de 0.5 mEq/L/hora de elevación de la natremia ha sido utilizada la hemodiálisis continua venovenosa con un líquido de diálisis con un contenido de sodio menor que lo normal.

2. Hipernatremia. Se habla de hipernatremia cuando el sodio sérico es superior a 150 mEq/L y por tanto existirá un aumento de la osmolalidad plasmática superior a 300 mosm/L. Sus causas pueden ser: euvolémicas con sodio corporal total normal y se observa en los estados febriles severos, hiperventilación pulmonar; hipovolémica con sodio corporal total disminuido se observa en la deshidratación por sudoración profusa, uso de manitol y soluciones glucosadas, diarreas, quemaduras, diabetes insípida; hipervolémica con sodio corporal total aumentado la cual se observa cuando se utilizan en forma indiscriminada soluciones de bicarbonato de sodio, cuando se utilizan la carbenicilina y los esteroides y en el coma hiperosmolar no cetogénico. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por: sed, astenia, debilidad muscular, somnolencia, irritabilidad, letargia, confusión, temblor, convulsiones y coma. Se deben realizar los siguientes exámenes: sodio sérico y osmolalidad plasmática. El tratamiento consiste en administrar soluciones glucosadas al 5% en los pacientes deshidratados con sodio normal. En los pacientes con volumen intravascular aumentado se deben utilizar los diuréticos más soluciones glucosadas al 5%. En la diabetes insípida central se utilizará la vasopresina exógena. En forma practica, para calcular la cantidad de liquido a administrar se utiliza la siguiente formula:

$$\begin{aligned} \text{Agua corporal total (ACT) real} &= \text{peso corporal (Kg)} \times 0.6 \\ \text{Na plasmático real/Na plasmático deseado} \times \text{ACT real} &= \text{ACT deseada} \\ \text{ACT deseada} - \text{ACT real} &= \text{déficit de líquido.} \end{aligned}$$

Es prudente administrar el 30% de la solución calculada en las primeras 24 horas.

3. Alteraciones del metabolismo del potasio.

- a. Hipopotasemia. Se habla de hipopotasemia cuando las cifras del potasio plasmático son inferiores a 3.5 mEq/L. La hipokalemia es leve cuando el potasio sérico se encuentra entre 3.5 a 2.8 mEq/L, moderada de 2.8 mEq/L y severa menor de 2.8 mEq/litro. Las causas más frecuentes de hipokalemia son: vómitos, diarreas, fístulas gastrointestinales, uso de diuréticos, diuresis osmótica, fase poliúrica de la IRA, uso de esteroides, hiperaldosteronismo primario o secundario, acidosis tubular renal, alcalosis. Las manifestaciones clínicas son el decaimiento, letargia, predisposición a la intoxicación digitalica, anorexia, náuseas, vómitos, distensión abdominal, íleo paralítico, paresias, hiporeflexia osteotendinosa, rabdiomilosis la cual puede originar IRA. Se deben solicitar el potasio sérico y urinario así como los gases arteriales. El tratamiento se orienta a la corrección de la hipokalemia, cuando el potasio sérico es superior a 2.8 mEq/L se utilizará la vía oral sobre la base de alimentos ricos en potasio sobre todo frutas cítricas, de manera tal que la ingesta diaria sea de unos 40 a 120 mEq. Si el potasio sérico es inferior a 2.8 mEq/L se utilizará la vía IV a razón de 40 mEq de KCL por litro en solución fisiológica. Es prudente un tratamiento preventivo de la hipopotasemia en pacientes que reciban diuréticos, esteroides, digitalicos, así como en la fase poliúrica de la IRA y en pacientes que reciban tratamiento para una cetoacidosis diabética.
- b. Hiperpotasemia. En este caso el potasio sérico es superior a 5.5 mEq/L y constituye una verdadera emergencia médica ya que el paciente corre el riesgo de morir por paro cardíaco. La hiperkalemia puede ser leve hasta 6.5 mEq/L, moderada hasta 7.5 mEq/L y severa superior a 7.5 mEq/L. Las causas más frecuentes de hiperkalemia son: insuficiencia renal aguda y crónica, uso de diuréticos ahorradores de potasio, insuficiencia suprarrenal aguda o crónica (enfermedad de Addison), hipercatabolismo, acidosis metabólica y la pseudohiperkalemia por muestra de sangre hemolizada, trombocitosis y leucocitosis por encima de 100.000 mm³. Se deben solicitar potasio sérico y electrocardiograma, ya que éste es fundamental

para evaluar la hiperkalemia. Cuando es leve al ECG se observan ondas T altas picudas y simétricas, cuando es moderada se observa ensanchamiento del complejo QRS, disminución de la amplitud de la onda P y prolongación del intervalo PR y cuando es grave desaparición de la onda P, bradicardia, extrasistoles ventriculares, fibrilación ventricular y asistolia. El tratamiento, además del preventivo (evitar frutas cítricas, evitar uso de diuréticos ahorradores de potasio, no administrar sangre almacenada por largo tiempo) incluye los siguientes pasos:

- ✓ Furosemida: 40 mg IV a repetir cada 4 horas o bumetanida 1 mg IV cada 4 horas.
- ✓ Gluconato de calcio: 10 ml al 10% IV en 20 minutos.
- ✓ Bicarbonato de sodio: 60 ml IV rápidamente cada 8 horas.
- ✓ Solución glucosada al 10% 250 ml más 10 unidades de insulina cristalina IV
- ✓ Sulfonato de poliestireno sódico (Kayexalate) intercambia sodio por potasio a nivel intestinal en enema a retener 50 a 100 gramos en 100 a 200 ml de agua o por vía oral 20 a 40 gramos más 20 ml de sorbitol al 50%.
- ✓ De ser necesario y en medio especializado hemodiálisis o diálisis peritoneal.

4. Alteraciones del metabolismo del magnesio.

La hipomagnesemia es una situación muy frecuente en los pacientes gravemente enfermos, de sintomatología vaga e inespecífica y frecuentemente se asocia a la hipocalcemia. Los niveles séricos de magnesio normales son de 1.4 a 2 mEq/L o 0.7 a 1 mmol/L. La hipomagnesemia puede observarse cuando se utilizan diuréticos, en los alcohólicos crónicos, en la pancreatitis aguda, en la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria, intoxicación digitálica, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca. En la tabla 11.1, se señalan otras etiologías de la hipomagnesemia y los mecanismos patogénicos de las diferentes causas de la misma. Clínicamente se caracteriza por: disfagia, diplopía, debilidad, psicosis, depresión, nistagmo, signos de Chevestek y Trousseau, hiperreflexia osteotendinosa y convulsiones. El tratamiento consiste en administrar magnesio a la dosis de 2 gramos de sulfato de magnesio diluidos en 100 ml de solución glucosada al 5% IV para pasar en 5 a 10 minutos y se puede repetir cada 8 horas por 5 días. La hipermagnesemia la cual se acompaña de arreflexia, parálisis respiratoria y paro cardiaco se trata con calcio IV 100 a 200 mg en 20 minutos.

Tabla 11.1 Etiología y mecanismos patogénicos de la hipomagnesemia

Mecanismo	Etiología
Disminución de la absorción intestinal	Vómitos
	Aspiración gástrica
	Diarrea
	Fístulas intestinales
	Mala absorción
	Desnutrición
Pérdidas renales aumentadas	Alcoholismo
	Poliuria osmótica
	Poliuria post IRA
	Nefritis intersticial
	Hiperaldosteronismo primario
	Síndrome de Barter
	Síndrome de Gitelman
	Diuréticos
	Aminoglicósidos
	Ciclosporina
	Cisplatino
Foscarnet	
Redistribución Interna	Tratamiento cetoacidosis diabética
	Glucosa IV
	Aminoácidos IV
	Pancreatitis aguda (Saponificación)

5. Alteraciones del equilibrio ácido básico.

El pH del líquido extracelular (LEC) en el individuo sano es de 7.40 (7.35 a 7.45) cuando es inferior a 7.1 es prácticamente incompatible con la vida. Las variaciones agudas del pH debidas a cargas de ácidos o álcalis son amortiguadas rápidamente por la interacción de sistemas tampones intra (proteínas) y extracelulares (bicarbonato). Los riñones mantienen la homeostasia del pH por eliminación o retención de iones H^+ y regeneración de los tampones perdidos. El sistema tampón del bicarbonato (HCO_3^-) tiene una especial importancia. La relación entre el pH y la acción del HCO_3^- como sistema amortiguador se establece mediante la ecuación de Henderson-Hasselbach de la manera siguiente:

$$\text{pH} = 6.1 \frac{* \log \text{HCO}_3^-}{\alpha(\text{PCO}_2)} \text{ en donde } \alpha = 0.03 \text{ mM/l/mmHg a } 38^\circ\text{C}$$

La ecuación se puede expresar de varias maneras si se acepta el hecho de que el ácido carbónico está en equilibrio con el bióxido de carbono disuelto en los líquidos orgánicos. El bióxido de carbono se expresa en términos de su presión parcial así PCO_2 .

Luego:

$$\text{pH} = 6.1 \frac{* \log \text{HCO}_3^-}{0.03(\text{PCO}_2)} \text{ por tanto pH depende de } \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{PCO}_2}$$

De manera que el pH variará a medida que el bicarbonato y la PCO_2 cambian; esto es si otros aspectos permanecen constantes. Si se pierde bicarbonato, si se eleva la PCO_2 y si se agregan iones H^+ el pH disminuye. Por el contrario si se agrega bicarbonato, se disminuye la PCO_2 y se pierden iones H^+ el pH aumenta. La importancia fisiológica de este sistema tampón se deriva del hecho de que existen dos mecanismos (renal y respiratorio) que ajustan el pH. La PCO_2 puede ser rápidamente modificada por cambios en la ventilación respiratoria por minuto, mientras que el HCO_3^- depende de la regulación renal. La acidemia es un aumento en la concentración del ion hidrógeno y la alcalemia es una disminución en la concentración del ion hidrógeno. La acidosis y alcalosis metabólica implican disminución y aumento del HCO_3^- . La acidosis y alcalosis respiratorias implican aumento y disminución de la PCO_2 . Un aumento de la PCO_2 es una hipercapnia; una disminución es una hipocapnia. La evaluación de los trastornos del equilibrio acidobásico se realiza sobre la base del análisis de los datos obtenidos simultáneamente del pH y la PCO_2 séricos a partir de los gases en sangre arterial, los electrolitos séricos y el anión gap calculado. Los valores normales se señalan a continuación:

pH: 7.35 a 7.45	PCO_2 : 35 a 45 mm Hg	HCO_3^- : 27 mEq/L	H^+ : 40 mEq/L
-----------------	--------------------------------	-----------------------------	-------------------------

En la tabla 11.2 se señalan los trastornos primarios del equilibrio acidobásico y sus respuestas compensatorias.

Tabla 11.2 Trastornos primarios del equilibrio acidobásico y mecanismos compensatorios.

TRASTORNO PRIMARIO		ANOMALIA BASICA		MECANISMO COMPENSATORIO
Acidosis metabólica	↓	HCO ₃ ⁻	↓	PCO ₂
Alcalosis metabólica	↑	HCO ₃ ⁻	↑	PCO ₂
Acidosis respiratoria	↑	PCO ₂	↑	HCO ₃ ⁻ ↑ H ⁺
Alcalosis respiratoria	↓	PCO ₂	↓	HCO ₃ ⁻ ↓ H ⁺

a. Acidosis metabólica

Consiste en la retención de ácidos fijos (no volátiles) por un aumento en su ingestión, exceso en la producción endógena o disminución en la excreción; aunque también se puede deber a una pérdida exagerada de álcalis. Esta acidemia lleva a un consumo de la reserva alcalina (HCO₃⁻) y al aumento de la concentración de H⁺. La respuesta compensadora es un aumento en la frecuencia respiratoria (hiperventilación) con disminución de la PCO₂. La acidosis metabólica se asocia con anión gap (brecha aniónica) aumentado o con anión gap normal. El anión gap es una medición indirecta de los aniones no medidos (albúmina, fosfato, sulfato, lactato y cetoácidos).

$$\text{anión gap (AG)} = (\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 12 \pm 4 \text{ mEq/L}$$

En la tabla 11.3 se señalan las principales causas de acidosis metabólica de acuerdo al anión gap aumentando o normal.

Tabla 11.3 Etiología de la acidosis metabólica y anión gap

ANION GAP AUMENTADA	ANION GAP NORMAL
Normoclorémica	Hiperclorémica
Acidosis láctica	Diarreas
Cetoacidosis diabética	Fístulas gastrointestinales
Ingesta de alcohol	Uso acetozolamida

Tabla 11.3 Etiología de la acidosis metabólica y anión gap (Continuación).

Inanición	Acidosis tubular renal
Intoxicación por salicilatos	Uso diuréticos
Metanol	Pielonefritis
Etilenglicol parenteral	Hiperalimentación
Insuficiencia renal aguda o crónica	Cloruro de Amonio

La sintomatología se relaciona con la etiología y se puede observar en los pacientes hiperventilación, agitación psicomotriz, deshidratación, hipertermia e hipotensión. Los exámenes a solicitar son: gases arteriales, electrolitos séricos, ECG para detectar arritmias, urea y creatinina. En el tratamiento se debe tratar la causa desencadenante y la administración de bicarbonato IV constituye el tratamiento de elección, así como tratar la hiperkalemia si existe. Se puede utilizar la siguiente formula:

$$\text{HCO}_3^- = \text{HCO}_3^- \text{ ideal (24)} - \text{HCO}_3^- \text{ real} \times 0.4 \times \text{Kg p.}$$

Se recomienda administrar el 50% de la dosis calculada en 4 horas y el resto en las siguientes 24 horas. Recordar que el uso excesivo de bicarbonato puede conducir a sobrecarga de volumen, hipernatremia, hipokalemia, acidosis cerebral severa, coma y muerte.

b. Alcalosis metabólica.

Se caracteriza por un HCO_3^- alto y los iones H^+ bajos, es decir hay un incremento del pH por aumento primario de los bicarbonatos con elevación secundaria de la PCO_2 . El descenso de la concentración de hidrogeniones, deprime el centro respiratorio con la consiguiente hipoventilación pulmonar. La respuesta compensatoria es un aumento de la PCO_2 tendiente a normalizar el pH y una generación secundaria de HCO_3^- . La alcalosis metabólica es secundaria a la pérdida renal o gastrointestinal (vómitos) de HCl, a la adición de bicarbonato o a la contracción del volumen extracelular. Las causas de alcalosis metabólica se señalan en la tabla 11.4 y de acuerdo a su sensibilidad o no al cloro.

Tabla 11.4 Etiología de la alcalosis metabólica

Sensible al cloro
Vómitos
Aspiración gástrica
Clorurorrea congénita
Diuréticos
Estado posthipercápnico
Resistente al cloro
Hiperaldosteronismo
Síndrome de Barter
Síndrome de Cushing
Hipopotasemia grave
Ingestión de regaliz
Administración de álcalis.

Las manifestaciones clínicas son hipoventilación, parestesias, arritmias cardíacas, tetania, confusión mental, convulsiones. Se deben solicitar exámenes como gases arteriales, electrolitos séricos, ECG, urea y creatinina. El tratamiento debe estar dirigido a tratar la causa desencadenante sobre todo en las alcalosis resistentes al cloro. Las alcalosis sensibles al cloro responden muy bien al cloruro sódico en la dieta o por vía parenteral. Debe administrarse potasio ya que los déficit de potasio están casi siempre presentes.

c. Acidosis respiratoria.

En esta el HCO_3^- y el H^+ se encuentra disminuidos. Existe un incremento primario de la PCO_2 (hipercapnia) un descenso del pH y un aumento compensador del bicarbonato; es sinónimo de hipoventilación pulmonar. En la acidosis respiratoria aguda (menor de 24 horas) no se eleva el bicarbonato. En la acidosis respiratoria crónica (mayor de 36 horas) si se eleva el bicarbonato ya que se reabsorbe más en el túbulo contorneado proximal. Si en una acidosis respiratoria crónica el HCO_3^- plasmático es menor de 28 mEq/L, se debe pensar en una acidosis metabólica asociada. Las causas de acidosis respiratoria se señalan en la tabla 11.5

Tabla 11.5 Etiología de la acidosis respiratoria

Enfermedades del sistema nervioso central
Sobredosis de sedantes
Paro respiratorio
Hipoventilación alveolar primaria
Tumor cerebral
Enfermedades pulmonares
Obstrucción aguda de las vías respiratorias
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Neumonía grave
Edema pulmonar
Neumotórax y hemotórax
Síndrome de distrés respiratorio del adulto
Enfermedad de los músculos respiratorios
Enfermedad metabólica: Mixidema

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por: disnea, somnolencia, confusión, estupor, hipoventilación, pulso arterial amplio, temblores y signos de hipertensión endocraneana con edema de papila. Se solicitarán gases arteriales. El tratamiento comprende la corrección de la afección subyacente y la mejoría de la ventilación. Oxigenoterapia como máximo 2 a 3 litros por minuto con catéter nasal. Ventilación mecánica de ser necesario. Si el pH es menor de 7.1 y la PCO_2 es muy elevada se puede utilizar el bicarbonato a dosis moderadas teniendo en cuenta que la acidosis puede constituir un estímulo respiratorio.

d. Alcalosis respiratoria.

En esta alteración del equilibrio acidobásico existe un aumento del pH debido a una disminución primaria de la PCO_2 producto de la hiperventilación pulmonar. La disminución de la PCO_2 inhibe la reabsorción y la regeneración tubular de bicarbonatos. En la tabla 11.6 se enumeran las causas de alcalosis respiratoria.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por: parestesias, lipotimias, espasmo carpopedal. Se deben solicitar gases arteriales, electrolitos y creatinina. El tratamiento consiste en manejar la causa desencadenante y hacer respirar el paciente en una bolsa o un recipiente cerrado.

Tabla 11.6 Etiología de la alcalosis respiratoria.

Enfermedades del sistema nervioso central.

Ansiedad, histeria
Accidente cerebro vascular
Traumatismo
Infección
Tumor

Enfermedades pulmonares

Embolia pulmonar
Fibrosis intersticial
Neumonía
Edema agudo pulmonar
Grandes alturas (hipoxia)

Trastornos metabólicos

Hipertermia
Insuficiencia hepática
Intoxicación por salicilatos
Sepsis por gram negativos
Embarazo

e. Trastornos mixtos del equilibrio acidobásico.

1. Acidosis respiratoria y alteración respiratoria primaria. Si la PCO_2 es más elevada que la esperada para la compensación respiratoria normal, existe acidosis respiratoria. Si la PCO_2 es inferior a la esperada para la compensación respiratoria existe alcalosis respiratoria primaria.
2. Acidosis metabólica y alcalosis respiratoria. Se deben establecer el anion gap y el HCO_3^- original o potencial. HCO_3^- potencial = HCO_3^- observado + anión gap.

$$\text{Exceso de anión gap} = \text{anión gap observado} + 12 \text{ mEq/l}$$

Si el HCO_3^- es mayor de 28 mEq/l seguramente existirá una alcalosis metabólica.

3. Alcalosis metabólica más un trastorno respiratorio primario. Si se acompaña de una PCO_2 más elevada que la esperada para la compensación respiratoria normal existe acidosis respiratoria. Si la PCO_2 es inferior a la esperada para la compensación respiratoria existe alcalosis respiratoria.

Capítulo 12

HIPERTENSION ARTERIAL

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante favorecedor de las complicaciones del aparato cardiovascular, y su gran difusión en los últimos años ha sido debida a los estudios epidemiológicos que han revelado una incidencia del 20% de hipertensos en la población adulta (USA, Venezuela, Mérida), produciéndose entre ellos un gran número de complicaciones, invalidantes unas y mortales otras (accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, vasculopatía periférica, infarto al miocardio, muerte súbita). El gran problema de esta enfermedad es que la mayoría de los hipertensos no saben que lo son y sólo un reducido número tiene un control correcto de la presión arterial. Por otra parte está claramente establecido por estudios epidemiológicos serios que un correcto tratamiento de la hipertensión arterial reduce la mortalidad total en un 20%, la mortalidad cardiovascular en un 33%, la incidencia de accidentes cerebrovasculares fatales y no fatales en un 40% y los infartos al miocardio y la muerte súbita en un 15%. Estos datos son suficientemente explícitos para comprender el problema de la hipertensión arterial, su diagnóstico y manejo adecuado. La hipertensión arterial se considera esencial aproximadamente en el 90% de los casos y el 10% restante es secundaria a otros procesos siendo la etiología más común la nefropatía primaria y las lesiones vasculares renales asociadas con la estenosis de la arteria renal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sugerido con fines epidemiológicos las siguientes definiciones: normal, por debajo de 140 mm de Hg de presión sistólica y de 90 mm de Hg la presión diastólica; hipertenso, por encima de 160 mm de Hg de sistólica y 95 mm de Hg la diastólica, en el límite entre 140 mm de Hg de sistólica y 90 mm de Hg de diastólica y 159 mm de Hg de sistólica y 94 mm de Hg de diastólica. Más recientemente, el Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Pressure y sobre la base de estudios epidemiológicos que demuestran ya riesgo cardiovascular para los sujetos con una presión arterial sistólica igual o superior a 130 mm de Hg y una presión arterial diastólica igual o superior a 85 mm de Hg, define la hipertensión arterial tomando en consideración estas cifras. Señala como hipertensión arterial sistólica aislada cuando la sistólica es igual o superior a 160 mm de Hg y la diastólica es inferior a 90 mm de Hg. Se debe tomar en consideración la medición correcta de la presión arterial, con el paciente en reposo y en varias oportunidades, ya que un 35% de pacientes que en una sola lectura pueden presentar cifras elevadas de presión arterial demuestran no ser hipertensos en controles

sucesivos. En el presente capítulo se presentan datos sobre la hipertensión arterial primaria o esencial, así como sobre la hipertensión arterial debida a otras causas.

1. Etiología. La hipertensión arterial esencial tiene un origen multifactorial y existen pacientes que presentan ciertos factores de riesgo para desarrollar hipertensión arterial. Entre estos se tienen por ejemplo la predisposición genética. Al respecto se ha señalado que el riesgo de desarrollar hipertensión arterial en personas que pertenecen a familias hipertensas es por lo menos el doble que en las familias normo o hipotensas. Además hoy en día se considera que la hipertensión arterial es uno de los más comunes desórdenes genéticos con 30% de transmisión genética y que la misma es debida a la interrelación de factores genéticos y múltiples factores medioambientales fundamentalmente obesidad, ingesta de sal, ingesta de alcohol y estrés psicosocial y así hoy se conoce que la hipertensión por exceso de mineralocorticoides y en el síndrome de Liddle están genéticamente condicionadas. Por otra parte, en la actualidad también tiene importancia en la génesis de la hipertensión el óxido nítrico y a partir de muchos estudios clínicos se considera que en la hipertensión arterial existe una deficiencia en la producción del óxido nítrico por parte del endotelio.
2. Incidencia. La presión arterial se eleva con la edad en forma sistemática y así desde un 5% a los 20 años hasta un 45% a los 70 años. En la juventud los hombres son más propensos a sufrir de hipertensión arterial que las mujeres, en edades avanzadas sucede lo contrario. Las personas de raza negra y los de origen hispánico tienen mayor riesgo de ser hipertensos que los blancos en los Estados Unidos de Norteamérica.
3. Manifestaciones clínicas. La hipertensión arterial en sus comienzos no se acompaña de una clínica florida; en todo caso se pueden presentar cefaleas sobre todo matutinas, palpitaciones, precordialgias, mareos, parestesias, ansiedad, es decir, no existen manifestaciones clínicas específicas.
4. Diagnóstico. Para un diagnóstico adecuado de la hipertensión arterial se deben tomar en consideración los siguientes aspectos: medición de la presión arterial, historia clínica y exámenes complementarios.
 - a. Medición de la presión arterial. La medición de la presión arterial se hará en reposo, luego de establecer una buena relación con el paciente, en un ambiente tranquilo. Se utilizará un esfigmomanómetro de mercurio que cubra la arteria humeral en una extensión de por lo menos el 80% del brazo y por encima del pliegue del codo. La presión arterial debe medirse en ambos brazos y ambas piernas sobre todo en jóvenes

para diagnosticar una coartación aórtica. También es conveniente medir la presión arterial en posición acostada, sentada y de pie recordando que en un paciente con feocromocitoma puede producirse hipotensión ortostática, especialmente si el cambio de posición es pasivo.

- b. La historia clínica será lo más completa y exacta posible haciendo hincapié en los datos epidemiológicos (sexo, edad, raza, obesidad), antecedentes familiares de hipertensión, accidentes cerebrovasculares, infarto al miocardio, insuficiencia renal, antecedentes personales de nefropatías u otras enfermedades (diabetes, infarto al miocardio, nicturia) en las mujeres antecedentes de preeclampsia, ingesta de anticonceptivos orales, los hábitos del paciente (tabaquismo, consumo de sal, estrés, sedentarismo, ingesta de alcohol). El examen físico es orientador para distinguir una hipertensión arterial primaria o secundaria tal y como se establece en la tabla 12.1

Tabla 12.1 Datos al examen físico de la hipertensión arterial secundaria

SIGNOS	POSIBILIDAD DIAGNÓSTICA
Riñones palpables	Riñón poliquistico autosómico dominante
Soplo abdominal o lumbar	Estenosis de la arteria renal
Pulsos ausentes en MI	Coartación aortica
Estrías, facie de luna llena	Cushing
FO: microaneurismas	Diabetes Mellitus
MI: Miembros inferiores.	FO: Fondo de ojo.

En el examen físico es importante establecer el grado de retinopatía hipertensiva, lo cual permite establecer la evolutividad de la hipertensión arterial y su severidad, tabla 12.2

Tabla 12.2 Clasificación de la retinopatía hipertensiva (Keith-Wagener)

GRADO	CAMBIOS
I	Esclerosis mínima, aumento del brillo, arterias en hilo de cobre
II	Esclerosis moderada, cruces arteriovenosos
III	Grado II más exudados blandos y hemorragias
IV	Grado III más edema de papila

Además en el examen físico se buscarán datos de hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca, pulsos arteriales periféricos disminuidos o ausentes, soplos en arterias carótidas primitivas.

5. Exámenes complementarios. Función renal, electrolitos plasmáticos, calcemia, ácido úrico, examen completo de orina, hematología básica completa, velocidad de sedimentación globular, glicemia, lipidograma, electrocardiograma, rx de tórax, ultrasonido renal y urografía de eliminación. Así como el origen de la hipertensión arterial es multifactorial su estudio es interdisciplinario y la referencia oportuna al especialista dará lugar a otros estudios de acuerdo a la sospecha diagnóstica, a su evolución y severidad.
6. Tratamiento. El objetivo del tratamiento de la hipertensión arterial es el de evitar las complicaciones de la misma a través de una terapia no farmacológica y farmacológica que mantenga las cifras tensionales sistólica y diastólica en límites racionales y de ser posible igual o inferior a 130/85 mm de Hg. Por otra parte y en consideración a los avances en el conocimiento genético de la hipertensión esencial se establecerán sin duda medidas terapéuticas individuales, específicas, precisas y definitivas.
 - a. Tratamiento no farmacológico. Este se debe utilizar en el tratamiento de la hipertensión arterial leve no complicada. En la tabla 12.3 se citan las medidas que se deben adoptar para cumplir una terapia no farmacológica que puede ayudar al paciente con hipertensión límite, sin daño de órganos blancos y obesos.

Tabla 12.3 Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial

- Reducción de peso
- Restricción de sal
- Ingesta de alimentos ricos en calcio, potasio y magnesio
- Ingesta de frutas y vegetales
- Reducción de la ingesta de grasas
- Ejercicios
- Cambios en el estilo de vida
- Suspensión del tabaquismo
- Reducción del consumo de alcohol

- b. Tratamiento farmacológico. La utilidad de este tratamiento se demuestra mas fácilmente en los pacientes con hipertensión arterial

grave. Así por ejemplo en estudios epidemiológicos serios se demostró que el riesgo de presentar una complicación de la hipertensión arterial en el curso de un periodo de 5 años se redujo desde el 55% en un grupo placebo hasta el 18% en el grupo tratado. Los medicamentos ideales son aquellos que no alteran el régimen de estilo de vida, tienen pocas complicaciones, son económicos y mantienen bajo control la presión arterial. En la tabla 12.4 se señalan los fármacos de uso común y su dosificación para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Tabla 12.4 Medicamentos para el tratamiento de la hipertensión esencial

MEDICAMENTO	DOSIS INICIAL	DOSIS MAXIMA
Diuréticos		
Hidroclorotiazida	12.5 mg/día	100 mg/día
Furosemida	40 mg/día	1 gramo/día
Bumetamida	2 mg/día	10 mg/día
Espironolactona	50 mg/día	200 mg/día
HCT/Amiloride	50 mg/día	200 mg/día
Indapamida	2.5 mg/día	2.5 mg/día
Betabloqueantes		
Atenolol	50 mg/día	100 mg/día
Nadolol	40 mg/día	80 mg/día
Pindolol	5 mg/día	30 mg/día
Propranolol	40 mg/día	80 mg/día
Metoprolol	100 mg/día	200 mg/día
Labetalol	400 mg/día	800 mg/día
Bloqueadores de los canales del calcio		
Nifedipina	40 mg/día	120 mg/día
Diltiazem	240 mg/día	480 mg/día
Verapamilo	180 mg/día	240 mg/día
Amlodipina	10 mg/día	20 mg/día
Nicardipina	60 mg/día	120 mg/día
Felodipina	5 mg/día	20 mg/día
Isradipino	5 mg/día	10 mg/día
Nitrendipina	20 mg/día	40 mg/día

HTC: Hidroclorotiazida

Tabla 12.4 Medicamentos para el tratamiento de la hipertensión esencial (continuación)

MEDICAMENTO	DOSIS INICIAL	DOSIS MAXIMA
Inhibidores enzima convertidora		
Captopril	75 mg/día	150 mg/día
Enalapril	5 mg/día	40 mg/día
Lisinopril	10 mg/día	40 mg/día
Fosinopril	5 mg/día	40 mg/día
Benazepril	10 mg/día	80 mg/día
Inhibidores de los receptores de la angiotensina II		
Losartan	50 mg/día	150 mg/día
Irbesartán	150 mg/día	300 mg/día
Alfaagonistas		
Prazosín *	2 mg/día	20 mg/día
Vasodilatadores		
Minoxidil	5 mg/día	50 mg/día
Hidralazina	50 mg/día	200 mg/día
Agonistas de acción central		
Alfametildopa	250 mg/día	1.5 gramos /día
Clonidina	0.150 mg/día	0.9 mg/día

*La primera dosis por la noche para evitar hipotensión ortostática.

Es necesario individualizar el tratamiento de la hipertensión arterial, por ejemplo hoy en día se recomienda iniciar con un diurético tipo hidroclorotiazida a la dosis de 12.5 mg/día y se sabe que la respuesta diurética a esta tiazida es comparable a la observada con algunos de los nuevos agentes hipotensores con efecto positivo sobre la masa ventricular izquierda y sobre la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular. Se recomienda por ejemplo en las personas jóvenes además del diurético utilizar un betabloqueante. En las personas ancianas son útiles dosis bajas de diuréticos (Indapamida), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I (IEC), inhibidores de los canales del calcio e inhibidores de los receptores de la angiotensina II, en este tipo de pacientes se debe evitar la hipotensión ortostática y al parecer los IEC tienen poco riesgo de esta complicación de la terapia antihipertensiva en los ancianos. En el tratamiento de la hipertensión arterial es bueno acostumbrarse y conocer bien determinadas drogas para ser utilizadas en su tratamiento y se van ajustando para controlar la presión

arterial, y además hay que tomar en consideración su costo económico. Es prudente no olvidar que cuando se hace necesario utilizar más de una droga para controlar la presión arterial se debe buscar una causa secundaria de hipertensión arterial. En la tabla 12.5 se hace un resumen de las drogas antihipertensivas que son útiles en determinadas patologías.

Tabla 12.5 Tratamiento antihipertensivo en patologías específicas.

MEDICAMENTO	INDICACION
ACE I	ICC. Diabetes I
ACE II	Nefropatía diabética
CCBs	HTA. Angina Pectoris
	HTA por CyA
	IRC
Diuréticos	HTA sistólica aislada

ACEI:	Inhibidores enzima convertidora
ACEII:	Bloqueadores receptores angiotensina II
CCBs:	Calcio antagonistas
ICC:	Insuficiencia cardiaca congestiva
CyA:	Ciclosporina
IRC:	Insuficiencia renal crónica
HTA:	Hipertensión arterial

7. Hipertensión arterial secundaria.

Aún cuando la hipertensión arterial secundaria (HAS) corresponde a la etiología de un 10% de la totalidad de los pacientes hipertensos su estudio, conocimiento y manejo es muy importante ya que muchas de esas causas son curables. En la tabla 12.6 se señalan las causas más frecuentes de HAS.

Tabla 12.6 Etiología de la hipertensión arterial secundaria

- Enfermedad renal
- Hipertensión renovascular
- Feocromocitoma
- Coartación aórtica
- Hiperaldosteronismo primario
- Embarazo

Como se señaló anteriormente un buen examen físico del paciente hipertenso es necesario para diagnosticar una causa secundaria de su hipertensión (tabla 12.1) y de la misma manera un buen interrogatorio aporta datos para establecer una causa secundaria de hipertensión arterial, tabla 12.7

12.7 Datos al interrogatorio de las causas secundarias de hipertensión arterial

Etiología	Interrogatorio
Hiperaldosteronismo	Debilidad muscular, cefalea.
Feocromocitoma	Cefalea, temblor, palpitaciones, sudoración.
Coartación aórtica	Pies fríos, claudicación, cefalea
Renovascular	Edad de inicio (extremos de la vida)
Medicamentos	Anticonceptivos orales, anorexígenos, Esteroides anabólicos, AINES.

En la tabla 12.8 se señalan otros datos que son útiles para el enfoque diagnóstico de una hipertensión arterial secundaria.

Tabla 12.8 Enfoque diagnóstico de una hipertensión arterial secundaria

Edad: < 20 años
 Sexo: femenino
 Historia reciente de HTA
 IRC de evolución rápida
 Proteinuria > 2 gramos en 24 horas
 Microhematuria
 Asimetría renal
 Ausencia de dislipidemia
 Ausencia de complicaciones cardiovasculares.

a. Hipertensión arterial de origen renal.

La etiología más frecuente de la hipertensión arterial secundaria es la de origen renal y el 80% de los enfermos con glomerulonefritis crónica desarrollan una hipertensión arterial que a su vez puede colaborar en la progresión de la enfermedad renal. Es decir que la insuficiencia renal crónica es la causa de hipertensión secundaria en el 3 al 5% de los hipertensos. El riñón puede presentar lesiones de arterioesclerosis debidas a la hipertensión arterial y que lesiona las arterias de mediano y pequeño calibre hasta las arterias interlobulares y que se corresponde a la denominada nefroangioesclerosis.

1. Diagnóstico. Para el diagnóstico de la hipertensión arterial debida a nefropatías es esencial un buen interrogatorio del paciente, referido a los antecedentes personales de nefropatías, antecedentes familiares de enfermedad renal, además el ultrasonido renal es de una valiosa ayuda y de ser necesario y en medio especializado, la biopsia renal.
2. Tratamiento. En la nefropatía crónica y cuando existe expansión de volumen son útiles los diuréticos especialmente del asa (Furosemida, Bumetanida), la furosemida se puede administrar hasta 1 gramo/día. Los inhibidores de los canales del calcio, inhibidores de la enzima convertidora, betabloqueantes, se utilizan y de ser necesario a dosis máxima y si el tratamiento fracasa los inhibidores de los canales del calcio se sustituyen por el minoxidil el cual se comienza con una dosis de 2,5 mg y se aumenta según respuesta hasta una dosis máxima de 50 mg/día.

b. Hipertensión renovascular.

A la hipertensión secundaria a una lesión anatómica de la arteria renal o de ambas arterias renales o alguna de sus ramas capaces de producir isquemia con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y retención de sal y potencialmente curable por tratamiento quirúrgico o con angioplastia transluminal, se define como hipertensión renovascular. Aproximadamente el 0.5% de todos los hipertensos presentan una lesión de la arteria renal. La etiología más común es la enfermedad arterioesclerótica y en las mujeres menores de 35 años, la displasia fibromuscular de la arteria renal. Otra causa posible puede ser las vasculitis (Poliarteritis nodosa, Takayashu).

1. Diagnóstico. En general los pacientes que presentan una hipertensión renovascular tienen hipokalemia por hiperaldosteronismo. Se debe realizar ultrasonido renal, estudio renal con radioisótopos y de ser necesario, urografía de eliminación, además de arteriografía renal. En la actualidad se utiliza el test al captopril previo a la arteriografía renal de la manera siguiente: los pacientes reciben 40 mg IV de Furosemida 15 minutos antes del procedimiento. Una hora antes del scintigrama renal los pacientes reciben 25 mg de captopril y el riñón con estenosis tiene una demora más pronunciada en el tránsito a través de él del radionúclido y una captación menor que el riñón contralateral cuando se comparan estas imágenes con las imágenes basales efectuadas sin furosemida y sin captopril. La actividad de renina plasmática es útil si sus niveles son superiores a 6 ng/ml/h.

2. Manifestaciones clínicas.

En la tabla 12.9 se citan los síntomas y signos que deben hacer sospechar una hipertensión arterial por enfermedad de la arteria renal

Tabla 12.9 Síntomas y signos de sospecha de hipertensión renovascular

Soplo abdominal o lumbar (III vértebra)
Hipertensión acelerada o maligna
Hipertensión refractaria a un tratamiento adecuado
Riñón pequeño unilateral.
Desarrollo o agravamiento súbito de una hipertensión arterial a cualquier edad.
Deterioro súbito de la función renal (72 horas) al utilizar un IEC

IEC: Inhibidor de la enzima convertidora.

3. Tratamiento. El tratamiento de elección es la cirugía sobre todo en las lesiones ateroscleróticas. También se utiliza la angioplastia transluminal indicada como tratamiento de elección en mujeres jóvenes con lesiones estenóticas asociadas con displasia fibromuscular. El tratamiento farmacológico implica los inhibidores de la enzima convertidora, inhibidores de los receptores de la angiotensina II, bloqueadores de los canales del calcio y betabloqueantes. Los inhibidores de la enzima convertidora están formalmente contraindicados en las estenosis bilateral y en las estenosis de arteria renal con riñón único debido a su efecto sobre la función renal, la cual puede disminuir por el efecto de estas drogas sobre la arteriola eferente.

c. Feocromocitoma.

Los feocromocitomas son tumores del tejido cromafín, cuya característica primordial es la secreción de catecolaminas (dopamina, noradrenalina, adrenalina). El rasgo más importante de su clínica es la hipertensión arterial, aún cuando se puede asociar a una hipotensión con shock letal y se asemeja así su clínica a un shock séptico. Constituye por tanto, una de las llamadas hipertensiones secundarias, de causa conocida o curable, si bien esta curabilidad no es total, dada la existencia, en un 10% aproximadamente, de tumores de evolución maligna con capacidad invasiva y metastatizante. Es bueno señalar que constituye menos del 1% de todos los casos de hipertensión secundaria.

1. Diagnóstico. La clínica es muy evocadora y sobre todo por la elevación paroxística de la presión arterial. Sin embargo para la confirmación

diagnóstica de un feocromocitoma se hace necesario exámenes de laboratorio que se señalan en la tabla 12.10 así como estudios imagenológicos como la TAC abdominal ya que se visualizan más del 95% de los tumores. De ser necesario, se puede realizar un scintigrama con I-¹³¹ metayodobencilguanidina que localiza el tumor.

Tabla 12.10 Exámenes útiles en el diagnóstico de feocromocitoma

Acido vanililmandélico

Aumento de la urea plasmática sin elevación de la creatinina

Catecolaminas plasmáticas elevadas

1. Tratamiento. El tratamiento de elección del feocromocitoma es quirúrgico y en la actualidad se utiliza la adrenalectomía por laparoscopia para los tumores benignos. Para la crisis aguda se recomienda la fentolamina (bloqueante alfaadrenérgico) a la dosis de 2 mg IV cada 5 minutos para normalizar la presión arterial. El tratamiento de sostén puede utilizar: la fenoxibenzamina a 10 mg durante 2 a 3 días y luego de 30 a 60 mg dos veces al día, labetalol, prazosin y la alfametiltiroxina (bloqueador de la síntesis de las catecolaminas). El uso de betabloqueantes es controversial pero pueden ser útiles para evitar la taquicardia y una vez que el paciente se encuentre alfabloqueado. La inducción de la anestesia debe hacerse con un fármaco no arritmogénico y si es necesario un relajante muscular se utilizará el pancuronio que no libera histamina. En el postoperatorio se deben vigilar las cifras de glicemia (hipoglicemia), hipotensión y depleción de volumen.
- d. Coartación aórtica. La coartación aórtica es un estrechamiento congénito de la aorta, generalmente localizado en el extremo distal del arco aórtico, ligeramente distal al origen de la arteria subclavia izquierda. Representa del 0.1 al 1% de los casos de hipertensión arterial secundaria habitualmente en niños.
1. Diagnóstico. Se presentan cuadros de insuficiencia cardiaca grave en niños durante su primer mes de vida. En enfermos no operados los síntomas reaparecen después de los 20 años con manifestaciones de hipertensión arterial: cefaleas, mareos, eventualmente accidentes cerebrovasculares y ruptura de aneurismas cerebrales. Al examen físico llama la atención un soplo sistólico, soplo de tonalidad media que se ausculta en la región interescapular. Al estudio radiográfico de tórax se observan la erosión de los arcos costales debida a la tortuosidad de las arterias intercostales.

También son de utilidad la ecocardiografía y la aortografía que muestran la estenosis más una dilatación postestenótica.

2. Tratamiento. Es quirúrgico con manejo cuidadoso de la presión arterial en el preoperatorio y postoperatorio. Los medicamentos de elección serían los betabloqueantes y los inhibidores de la enzima de conversión.
- e. Hiperaldosteronismo primario. La aldosterona es el mineralocorticoide de mayor potencia producido por las suprarrenales. Provoca retención de sodio y excreción de potasio en el túbulo distal. El hiperaldosteronismo primario está causado por un adenoma (usualmente unilateral) de las células de la capa glomerular de la corteza suprarrenal y con poca frecuencia por hiperplasia o por un carcinoma suprarrenal. El hiperaldosteronismo se asocia con hipertensión arterial, aumento de la secreción de aldosterona, hipopotasemia y supresión de la actividad de la renina plasmática.
 1. Diagnóstico. Para el diagnóstico se tomará en consideración la clínica caracterizada por: hipertensión arterial, calambres musculares, debilidad, poliuria, polidipsia, en ocasiones cuando la alcalosis es marcada signos de Chevestek y Trousseau. Existirá hipokalemia y si esta no es provocada y se asocia a una hipertensión arterial se debe sospechar un hiperaldosteronismo primario. Se determinará la aldosterona urinaria y la actividad de renina plasmática en posición de pie. Son útiles los estudios imagenológicos como la TAC y la resonancia magnética.
 2. Tratamiento. El tratamiento es quirúrgico en las lesiones unilaterales. Se administrará en el preoperatorio espironolactona a la dosis de 400 mg/día. También se recomiendan los inhibidores de los canales del calcio.
- f. Hipertensión y embarazo. El embarazo normal produce cambios morfológicos en los riñones y en el tracto urinario; además, modificaciones de la función renal y del equilibrio hidroelectrolítico. El embarazo se puede complicar con una hipertensión arterial en un 8 a un 25% de los casos. En la tabla 12.11 se señalan las complicaciones hipertensivas del embarazo según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.

Tabla 12.11 Categorías diagnósticas de la hipertensión durante el embarazo

Hipertensión arterial inducida por el embarazo: preeclampsia-eclampsia
Hipertensión arterial crónica: esencial o secundaria
Hipertensión arterial crónica con preeclampsia-eclampsia sobreañadida
Hipertensión arterial transitoria

La preeclampsia-eclampsia es la complicación hipertensiva más frecuente en nuestro medio. En esta complicación se ha comprobado que existe hipoperfusión e isquemia placentaria, es decir que ocurre una alteración temprana en la formación de la placenta al final del primer trimestre que se asocia a un extenso desorden endotelial. Se produce así una activación de la cascada de la coagulación y además una alteración en la relación entre las prostaciclina y los tromboxanos a favor de estos que conduce a la hipertensión y la proteinuria, las cuales aparecen luego de varias semanas de disfunción placentaria.

1. Diagnóstico. Para el diagnóstico de la hipertensión arterial en el embarazo se tomarán en consideración las siguientes categorías (Tabla 12.11):
 - a. Hipertensión arterial inducida por el embarazo: La preeclampsia sólo se observa luego de las 20 semanas, y se caracteriza por hipertensión arterial (135.85 mm de Hg), proteinuria la cual puede alcanzar el rango nefrótico (> a 3,5 gramos/día), edemas y más frecuentemente en primigestas. Los signos premonitorios de eclampsia que se caracteriza por convulsiones son: cefalea intensa, visión borrosa, dolor epigástrico, elevación de transaminasas, trastornos de la coagulación y sufrimiento fetal. Es necesario recordar que, aumentos aislados de la tensión arterial sistólica en 30 mm de Hg o más o de la tensión arterial diastólica en 15 mm de Hg o más o en ambas, en controles sucesivos establecen el diagnóstico de hipertensión arterial durante el embarazo. La recidiva en embarazos ulteriores es excepcional.
 - b. Hipertensión arterial crónica. En estos casos la hipertensión arterial se descubre en los primeros meses del embarazo, generalmente multiparas, proteinuria mínima, retinopatía hipertensiva al fondo de ojo.
 - c. Hipertensión arterial crónica con preeclampsia-eclampsia sobreañadida. Se trata de una paciente hipertensa conocida y con las manifestaciones clínicas de la preeclampsia-eclampsia.

- d. Hipertensión arterial transitoria. Se presenta al final del embarazo o en el puerperio, sin asociarse a proteinuria ni edema y la hipertensión arterial se normaliza en los 10 días siguientes al parto.
2. Tratamiento. Toda embarazada con una presión arterial sistólica igual o superior a 130 mm de Hg y una presión arterial diastólica igual o superior a 85 mm de Hg debe ser hospitalizada y sometida a una vigilancia estricta. Esta medida disminuirá la frecuencia de convulsiones y errores diagnósticos. En general, si el embarazo ha superado las 34 semanas y si existe madurez fetal el tratamiento de elección consiste en la inducción del parto, en caso contrario se debe contemporar. Siempre se interrumpe el embarazo si la paciente presenta hiperreflexia osteotendinosa, cuando existe aumento de la urea, creatinina y ácido úrico y si hay sospechas de coagulación intravascular diseminada. Las medidas serán las siguientes:
 - a. Reposo obligatorio en cama y en decúbito lateral izquierdo ya que se mejora la perfusión utero-placentaria.
 - b. Dieta normal en sodio, normoprotéica, normocalórica y se agrega hierro si es necesario.
 - c. Tratamiento de la hipertensión arterial con medicamentos como la alfametildopa, hidralazina, alfa y betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio, a las dosis convencionales y evitando hipotensión. Los diuréticos sólo en el caso de que exista insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal aguda.
 - d. Sulfato de magnesio. Disminuye la excitabilidad del sistema nervioso central, tiene acción anticonvulsivante y efecto hipotensor. La dosis de 4 gramos en 250 ml de solución glucosada al 5 % IV a razón de 1 gramo por hora. No se deben administrar más de 24 gramos al día, evitar los calcio antagonistas mientras se administra sulfato de magnesio ya que ambos impiden el ingreso de calcio a la célula muscular y por tanto se puede producir tetania hipocalcémica y tener precauciones en las pacientes oligúricas por el riesgo de toxicidad.
 - e. En la actualidad se preconiza en pacientes con riesgo de padecer preeclampsia utilizar el calcio a la dosis de 2 gramos/día a partir de la 20 semana. También se utilizan dosis bajas de aspirina 100 mg/día.

Capítulo 13

EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS

La emergencia hipertensiva es una situación en la cual la hipertensión arterial se eleva súbita y persistentemente, por cualquier causa y origina alteraciones anatómicas y funcionales en órganos y sistemas vitales que ponen en inminente peligro la vida del paciente. El ascenso brusco de la presión arterial es el común denominador desencadenante de la emergencia hipertensiva y su cuadro es la expresión del impacto que dicho ascenso ocasiona en el órgano puntual de la emergencia: sistema nervioso central, vasos, corazón, riñón. La presión arterial diastólica alcanza hasta los 130 mm de Hg y de no descender en forma gradual a cifras cerca de su valor normal, se pone en peligro la vida del paciente. Se considera prudente señalar que si se presenta una emergencia hipertensiva en pacientes sin historia previa de hipertensión o en pacientes < de 30 años y > 60 años de edad una causa secundaria de hipertensión arterial debe ser sospechada.

1. Clasificación.

Actualmente se diferencian los términos de crisis y urgencia hipertensiva. La crisis hipertensiva se caracteriza por una presión arterial diastólica superior a 130 mm de Hg y otras manifestaciones clínicas de acuerdo al órgano comprometido, tabla 13.1. La urgencia hipertensiva, se caracteriza por una presión arterial diastólica superior a 120 mm de Hg y otras manifestaciones que se señalan en la tabla 13.2.

Tabla 13.1 Crisis hipertensiva

Presión arterial diastólica > 130 mm de Hg, asociada con una o más de las siguientes condiciones:

- Accidente cerebro vascular
- Encefalopatía hipertensiva
- Hipertensión acelerada
- Hipertensión maligna
- Aneurisma disecante de aorta
- Edema pulmonar agudo
- Eclampsia
- Crisis por feocromocitoma
- Fondo de ojo grados III o IV
- Insuficiencia renal aguda
- Infarto agudo al miocardio o angor pectoris

Tabla 13.2 Urgencia hipertensiva

Presión arterial diastólica > a 120 mm de Hg, sin evidencia de lesión en órganos blancos
Fondo de ojo grados I o II

2. Manifestaciones clínicas y diagnóstico. La hipertensión maligna se caracteriza por una presión arterial diastólica superior a 130 mm de Hg, con un rápido deterioro de los órganos blancos (riñón, cerebro, corazón) y en el fondo de ojo se pueden encontrar exudados blandos, hemorragias en llamas y edema de papila. La encefalopatía hipertensiva, la insuficiencia renal, la proteinuria, la hematuria, la cilindruria así como una anemia hemolítica microangiopática y una insuficiencia ventricular izquierda con edema agudo del pulmón son frecuentes. La cefalea se presenta en el 85% de los pacientes, usualmente occipital o anterior y más intensa en las horas de la mañana. Se presenta visión borrosa con disminución de la agudeza visual y hasta amaurosis en algunos pacientes. Es frecuente la presencia de síntomas y signos neurológicos tales como confusión, somnolencia, estupor, coma, accidentes cerebrovasculares muy comunes en la encefalopatía hipertensiva. Otras manifestaciones pueden ser pérdidas de peso, fatiga, nicturia y angina de pecho. En la tabla 13.3 se hace un resumen de las manifestaciones clínicas de la crisis hipertensiva y su diagnóstico.

Tabla 13.3 Clínica de la crisis hipertensiva y su diagnóstico.

Encefalopatía hipertensiva
Cefalea, Visión borrosa, Vómitos
Signos de focalización neurológica
FO: exudados, hemorragias, edema de papila.
Accidentes cerebrovasculares
Signos de focalización neurológica
Insuficiencia ventricular izquierda
Edema agudo del pulmón
Disnea, cianosis
Hipertrofia ventricular izquierda
Angina de pecho

Tabla 13.3 Clínica de la crisis hipertensiva y su diagnóstico (Continuación)

Hipertensión acelerada
Encefalopatía hipertensiva
Insuficiencia cardiaca congestiva
Anemia hemolítica microangiopática
Insuficiencia renal, proteinuria, hematuria, cilindruuria
Hipertensión maligna
Presión arterial diastólica > 130 mm de Hg
Daño renal, cerebral, cardiaco y edema de papila
Eclampsia
Insuficiencia renal
Aneurisma disecante de la aorta
Dolor torácico o abdominal
Pulsos arteriales femorales y carotídeos ausentes o desiguales
Frote pericardio por hemopericardio
Masa abdominal pulsátil
Shock
Feocromocitoma
Hipertensión arterial paroxística

3. Exámenes

- a. Funcionalismo renal
- b. Examen completo de orina
- c. Valoración hematológica
- d. Radiografía de tórax y abdomen
- e. Ultrasonido renal y abdominal
- f. Valoración cardiovascular

4. Tratamiento. El objetivo del tratamiento es el de disminuir los niveles elevados de la presión arterial con la finalidad de prevenir el progresivo e irreversible daño de los órganos blancos a pesar del riesgo que significa disminuir la perfusión regional y global y de la disminución del flujo sanguíneo a órganos vitales como son el cerebro, corazón y riñones. Se debe recordar que si existe un accidente cerebrovascular asociado a una hipertensión arterial severa, la presión arterial debe disminuirse paulatinamente para evitar la progresión de la isquemia en la zona infartada. Se ha recomendado un enfoque fisiopatológico de cada paciente. En la tabla 13.4 se señalan los principios generales del tratamiento y en la

tabla 13.5 los medicamentos que se sugieren en el orden establecido en dicha tabla. En estos casos se requiere monitoreo constante de las cifras tensionales.

Tabla 13.4 Principios generales del tratamiento en las emergencias hipertensivas

Hospitalizar el paciente en una unidad de cuidados intensivos
Definir si se trata de una urgencia o una crisis hipertensiva
Disminuir la presión arterial diastólica hasta 100 mm de Hg y la presión arterial sistólica hasta 160 mm de Hg en las primeras 48 horas excepto en el aneurisma disecante de la aorta
Estabilizar la presión arterial en el curso de 2 semanas
Drogas IV en las crisis hipertensivas
Drogas orales en la urgencia hipertensiva
Evitar sedantes en caso de compromiso del sistema nervioso central
Evitar drogas vasodilatadoras que agraven una enfermedad coronaria
Evitar diurético y dieta hiposódica en el inicio del tratamiento a menos que este indicado
Evitar drogas que disminuyan la filtración glomerular
Inicie el tratamiento antihipertensivo crónico cuando se estabilice la presión arterial

Tabla 13.5 Medicamentos para las emergencias hipertensivas

Nifedipina: 10 mg sublingual de no haber descenso 20 mg a los 10 min.
Diazóxido: 50 a 100 mg en 30 segundos y repetir de ser necesario cada 10 minutos
Nitroglicerina: 5 a 200 microgramos por minuto IV *
Labetalol: Labetalol 2-80 mg/IV cada 10 min.
Captopril: 25 mg sublingual
Nitroprusiato de sodio: 50 mg de nitroprusiato en 250 ml de solución glucosada al 5%. Para una concentración de 200 microgramos por ml, iniciar con 0.5 microgramos por Kg por minuto hasta 8 microgramos por Kg por minuto. Debido a la fotosensibilidad de la droga, cubrirla con una tela negra.
Urapidil: 12.5 a 25 mg IV en bolo o 5 a 40 mg en infusión IV por hora.
Puede utilizarse por vía oral.

* Es el tratamiento de elección en las emergencias hipertensivas asociadas a insuficiencia ventricular aguda e insuficiencia coronaria.

Capítulo 14

INFECCION URINARIA

La infección del tracto urinario (ITU), es un padecimiento muy frecuente y constituye por ejemplo la primera causa de infecciones nosocomiales, es decir hospitalarias y por otra parte es la tercera causa de consulta en los ambulatorios de la Región Los Andes, Venezuela. Además se considera que el sexo femenino es el más afectado y que entre un 20 a un 30 % de las mujeres presentarán una infección urinaria en su vida. La gran mayoría de las ITU son producidas por la *Escherichia coli*.

1. Definiciones.

Pielonefritis aguda o infección urinaria alta: Invasión bacteriana del parénquima renal y de la pelvis renal.

Infección urinaria baja: la infección se localiza en la vejiga, próstata o uretra.

Cistitis aguda: infección limitada a la vejiga.

Uretritis: infección limitada a la uretra. Prostatitis: infección limitada a la próstata, puede ser aguda o crónica.

Recaída: recurrencia de la infección por el mismo germen y reinfección es cuando la recurrencia de la infección es producida por otro germen.

Infección urinaria complicada: cuando se acompaña de una alteración estructural o funcional del aparato urinario. Se sugiere que toda infección urinaria en el hombre debe considerarse como complicada.

2. Manifestaciones clínicas.

La pielonefritis aguda o infección urinaria alta, clínicamente se manifiesta por hipertermia, dolor lumbar, disuria, polaquiuria y en ocasiones puede existir sepsis con grave compromiso del paciente. La exploración física revela dolor a la exploración de los puntos ureterales y la puño percusión es positiva. La infección urinaria baja se manifiesta principalmente por disuria, polaquiuria, dolor en hipogastrio, hematuria macroscópica. La prostatitis puede ser aguda o crónica, en la aguda existe hipertermia, secreción uretral y en ocasiones retención urinaria y la crónica es en general asintomática y constituye la causa más frecuente de infección recurrente del tracto urinario en los varones.

3. Diagnóstico.

Para el diagnóstico el examen de orina es muy útil, si existe infección urinaria habrá leucocituria, es decir más de 4 leucocitos por campo. En general todos los pacientes con ITU tienen piuria (a excepción de los pacientes neutropénicos), de no existir piuria debe sospecharse una vaginitis en las mujeres. La presencia de cilindros leucocitarios es un dato confiable de infección urinaria alta, aún cuando su ausencia no la descarta. Para el diagnóstico definitivo se practicará un urocultivo de una muestra de orina limpia obtenida del chorro medio. Se considera un urocultivo positivo cuando existan 10^5 unidades formadoras de colonias/ml (UFC). Se considera que en mujeres con disuria aguda y piuria recuentos de 10^2 UFC/ml son significativos y en varones disúricos, los cultivos con 10^3 UFC/ml se deben considerar diagnósticos. En mujeres con piuria pero sin bacteriuria es decir con un síndrome uretral agudo, es necesario descartar enfermedades de transmisión sexual por *Chlamydia trachomatis* o *N. Gonorrhoeae*.

4. Tratamiento.

- a. En el tratamiento de las infecciones del tracto urinario superior y en pacientes sin toque del estado general se pueden seguir las siguientes pautas: se puede iniciar el tratamiento con trimetropin-sulfametoxazol, dos comprimidos como dosis inicial y luego un comprimido cada 12 horas al menos por 14 días. También se pueden utilizar la cefalexina 500 mg cada 6 horas; amoxicilina-ácido clavulánico, 500 mg cada 8 horas; o ciprofloxacina 500 mg, cada 12 horas por 10 a 14 días. En pacientes gravemente enfermos, la hospitalización es necesaria para administrar antibióticos por vía intravenosa. En este caso se prefiere la ampicilina o una cefalosporina más un aminoglicósido tomando en consideración la función renal y si existe la necesidad de ajustar la dosis. En todo caso, se tomará en consideración el resultado del urocultivo y antibiograma. Cuando se quiera evitar la toxicidad renal de los aminoglicósidos, una buena elección es una cefalosporina de tercera generación como el cefotaxime en dosis de 1 a 2 gramos cada 8 horas; astreonan 2 gramos cada 8 horas, o trimetropin-sulfametoxazol a la dosis 8-10 mg/kg/d por vía IV en 2 a 4 dosis. En infecciones enterocócicas se utilizará la ampicilina y si el paciente es alérgico a la penicilina vancomicina 1 gramo IV cada 12 horas. Una vez que el paciente este afebril durante 24 a 48 horas se sigue el tratamiento con agentes antimicrobianos por vía oral durante 14 días. Será necesario repetir el urocultivo 1 a 2 semanas después de completar el

tratamiento antibiótico. Cuando no existe respuesta al tratamiento en 48 a 72 horas investigar absceso renal o perinefrítico.

- b. En las infecciones del tracto urinario inferior, en mujeres jóvenes no complicadas se puede utilizar una única dosis de trimetropin-sulfametoxazol, es decir 4 comprimidos, o bien amoxicilina 3 gramos. También es posible utilizar la ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas por 3 días, o la norfloxacina 400 mg cada 12 horas por 3 días. En las infecciones recurrentes, es decir 3 o más episodios por años de ITU en la actualidad se recomienda una dosis única de norfloxacina de 6 tabletas de 400 mg. Cuando se sospeche un síndrome uretral agudo se debe indicar doxiciclina 100 mg vía oral cada 12 horas por 7 días.
- c. En las ITU es muy importante la prevención, así por ejemplo debemos ser juiciosos en el uso de las sondas vesicales y en pacientes parapléjicos el cateterismo urinario intermitente se asocia con menos infecciones urinarias. Si con los tratamientos no se obtienen buenos resultados, es necesario investigar anomalías urinarias subyacentes. En mujeres sexualmente activas y que las ITU se relacionen con el acto sexual es útil un comprimido de trimetropin-sulfametoxazol luego del coito.

Capítulo 15

LOS DIURÉTICOS

Los diuréticos en sus orígenes fueron definidos en un principio como aquellos medicamentos capaces de aumentar el volumen urinario por unidad de tiempo o, en otros términos, como aquellas sustancias capaces de aumentar la excreción renal de agua. El objetivo principal del empleo de los diuréticos en medicina es la eliminación de líquidos acumulados en el espacio extracelular, en las cavidades serosas o en el compartimento intravascular. El propósito de este capítulo es el de actualizar algunos conocimientos sobre aspectos básicos de los diuréticos y sus indicaciones actuales en la insuficiencia renal crónica. En la mayoría de las ocasiones el beneficio terapéutico de los diuréticos viene dado por el incremento en las pérdidas urinarias de sal y agua, pero en otras ocasiones algunas de las acciones extrarrenales, como la disminución de las resistencias periféricas, pueden ser las responsables de su efecto terapéutico, por ejemplo, neurales y hormonales que regulan en forma constante y fisiológica el volumen del líquido extracelular a pesar de las variaciones diarias de la ingesta de sodio y agua. Es decir, que el determinante principal del volumen de líquido extracelular es el sodio, de allí que el medio más habitual en clínica para disminuir, cuando sea necesario, el volumen del líquido extracelular es la reducción del contenido de Na^+ en el organismo y los diuréticos son promotores en la pérdida de sodio por el túbulo renal. Sobre la base de esta acción, la mayoría de los diuréticos utilizados hoy en día son inhibidores de los sistemas de transporte de sodio a lo largo de la nefrona (furosemida, bumetanida, indapamida, tiazidas). Otros son inhibidores enzimáticos (acetazolamida). Hay diuréticos que se comportan como análogos estructurales de ciertas hormonas (espironolactonas) y por ejemplo el amiloride se comporta como análogo estructural del Na^+ . Se hace hincapié en la furosemida, bumetanida, tiazidas, indapamida, amiloride, espironolactonas y manitol por ser los más utilizados en nuestro medio. La furosemida y la bumetanida son los llamados diuréticos del asa que son un grupo de compuestos que aunque de estructura química diferente, tienen un mecanismo y un sitio de acción similar en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle y son activos en el polo luminal y no en el polo peritubular del asa de Henle. Los diuréticos del asa actúan inhibiendo la función del cotransportador de $\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$. Recientemente han sido identificados nuevos diuréticos del asa como la muzolimina, la etazolina, la ozolinona, y la xipamida. Las tiazidas o hidrotiazidas se desarrollaron a partir de la

clorotiazida que es una benzotiadiazina. Las tiazidas bloquean al cotransportador de $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$ en el túbulo distal. La clorotiazida produce menor inhibición de la anhidrasa carbónica pero tiene más efecto diurético que los inhibidores de esta enzima. La indapamida es un diurético del asa que no tiene grupos carboxilos y no tiene la potencia diurética y natriurética de la furosemida y además tiene una cierta capacidad como agente vasodilatador por lo que es útil en estados hipertensivos. El amiloride es un derivado pirazínico con un radical guanidínico. La acción diurética del amiloride a nivel del túbulo distal y colector cortical se basa en la inhibición del canal apical del Na^+ ; al inhibir la actividad del canal de Na^+ reduce la transferencia neta de Na^+ desde la luz hacia la célula impidiendo el desarrollo de un potencial negativo en la luz del túbulo y así tiende a reducir la secreción de los iones K^+ y H^+ y por tanto no tiene el efecto kaliurético de otros diuréticos. La espironolactona tiene una estructura esteroidea similar a la de la aldosterona y compite con la aldosterona por los receptores I y II de los esteroides a nivel renal cuyo resultado global es una disminución del metabolismo aerobio y del recambio de ATP, así como de la secreción de H^+ y K^+ a la luz tubular. El manitol es un diurético osmótico que se filtra a través del glomérulo y no es reabsorbido a lo largo del resto de la nefrona, es una hexosa polihidroxilada formada a partir de la reducción de la manosa. Los diuréticos como todos los agentes terapéuticos eficaces tienen efectos secundarios nefastos y se conocen sus complicaciones tóxicas y alérgicas que son raras, mientras que sus complicaciones metabólicas como por ejemplo la alcalosis y la hipokalemia son mucho más frecuentes. La toxicidad clínica de los diuréticos del asa se manifiesta por alcalosis hipoclorémica, hipokalemia, hiponatremia e hipomagnesemia. Los diuréticos del asa también pueden originar hiperuricemia que es un efecto adverso conocido desde hace tiempo. Los diuréticos del asa pueden ser ototóxicos sobre todo cuando son administrados por vía parenteral y si existe insuficiencia renal. Los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas inhiben el efecto diurético de la furosemida. El tiempo de protrombina aumenta cuando se utilizan en conjunto la furosemida y la warfarina, ya que el diurético del asa desplaza a la warfarina de su unión con la albúmina y así el anticoagulante libre ejerce sus efectos. Las tiazidas también pueden provocar hipokalemia y se observó en un 40% de pacientes hipertensos tratados con diuréticos. La complicación más seria de las tiazidas son la hipokalemia con alcalosis metabólica. Un efecto secundario muy controvertido es el aumento de las lipoproteínas plasmáticas en aquellos sujetos que ingieren tiazidas y en trabajos recientes se ha demostrado un aumento significativo de los niveles de colesterol en todos los grupos de pacientes estudiados y quienes recibían diuréticos solos o en combinación con

otros medicamentos. Algunos inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas como por ejemplo la indometacina antagoniza el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Los antagonistas de la aldosterona y otros ahorradores del potasio pueden producir hiperkalemia sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. El manitol como diurético osmótico puede provocar expansión del espacio extracelular y no debe ser utilizado en caso de insuficiencia renal severa anúrica. Las indicaciones actuales de los diuréticos en clínica se refieren a su uso en el edema de origen cardiaco, renal, en el tratamiento de la ascitis, en ciertas alteraciones hidroelectrolíticas, en la hipertensión arterial y se consideran algunas nuevas ideas sobre el uso de los diuréticos en la insuficiencia renal crónica. En la insuficiencia cardiaca la expansión del volumen del líquido extracelular es un mecanismo compensador y esta expansión es debida a un incremento en la reabsorción renal de Na^+ y agua y esta hiperabsorción es el resultado de la respuesta renal al descenso del volumen circulante efectivo que acompaña a la disminución del gasto cardiaco. El incremento de la reabsorción de Na^+ y agua es consecuencia de la actividad simpática, de la activación del sistema renina-angiotensina y del incremento en la liberación de la hormona antidiurética (HAD). La norepinefrina y la angiotensina II por mecanismos diversos modifican la hemodinámica intrarenal favoreciendo como efecto final la reabsorción tubular de sodio. Como es conocido, la HAD favorece la reabsorción de agua al actuar en forma directa sobre las células del túbulo colector. Así pues, los diuréticos disminuyen la reabsorción de Na^+ por el túbulo renal y de esta forma previenen la expansión del volumen del líquido extracelular que favorece la formación del edema. Pero la acción de los diuréticos en la insuficiencia cardiaca también se basa en sus efectos hemodinámicos presentando una acción escalonada en la insuficiencia cardiaca, aumentando inicialmente la capacitancia venosa por dilatación venosa. Posteriormente lo que prevalece es su defecto natriurético-diurético y al final existe una disminución de las resistencias periféricas. En el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, los diuréticos son una terapéutica de elección y particularmente las tiazidas, aún cuando en la insuficiencia cardiaca severa deben ser utilizados los diuréticos del asa. También se pueden utilizar la clortalidona, la zipamina, la metolazona y la espironolactona. Esta última en asociación con un diurético del asa, ya que minimiza el efecto hipokalemizante de éstos y porque en los pacientes con insuficiencia cardiaca existe un hiperaldosteronismo, y como se sabe la aldosterona promueve la retención de sodio, la pérdida de magnesio y potasio, la activación simpática, la inhibición parasimpática, la fibrosis miocárdica y vascular, la disfunción de los baroreceptores, el daño arterial y altera la compliancia arterial. Las dosis

habituales de estos diuréticos son: por ejemplo para las tiazidas, 50 mg. por vía oral al día. La furosemida se puede utilizar por vía oral o endovenosa se utiliza a la dosis de 20 - 40 mg. cada seis horas. La espironolactona en dosis de 25 mg. cada seis horas. En estudios recientes en pacientes con insuficiencia cardiaca, tratados con espironolactona, disminuyó la mortalidad global total en un 30 %, incluyendo una reducción del 36 % en muertes por insuficiencia cardiaca, un 29 % de reducción en muertes subitas y un 35 % de reducción en las hospitalizaciones por insuficiencia caradica. Se debe recordar que los diuréticos pueden presentar interacciones con otros medicamentos de uso habitual en la insuficiencia cardiaca. La hipokalemia y la hipomagnesemia inducida por las tiazidas y los diuréticos del asa pueden potenciar la toxicidad de los digitálicos, así como favorecer la aparición de arritmias ventriculares inducidas por los mismos. Finalmente, en el caso de insuficiencia cardiaca severa y cuando existe resistencia a dosis elevadas de la furosemida podemos utilizar la bumetanida (1 mg de bumetanida equivale a 10 mg de furosemida por vía endovenosa o a 20 mg por vía oral). Este diurético del asa tiene una gran afinidad por el sistema de transporte de ácidos orgánicos, con lo que se conserva su excreción a la luz tubular. Con relación a la utilización de los diuréticos en el edema de origen renal se hace referencia al uso de los diuréticos en el edema de origen nefrótico. Como es sabido, el síndrome nefrótico generalmente se debe a glomerulopatías y se caracteriza por un edema generalizado, proteinuria superior a 3,5 gr. en 24 horas, hipoalbuminemia e hiperlipidemia. Se ha postulado que es la hipoalbuminemia debida a la proteinuria el evento primario responsable del edema del síndrome nefrótico. Actualmente se conoce que en una gran mayoría de pacientes con síndrome nefrótico y retención renal de Na^+ y agua, el volumen sanguíneo es normal o aumentado, siendo la actividad de la renina plasmática normal o disminuida y los niveles de aldosterona normales o disminuidos, de tal manera que la retención de Na^+ y agua puede ser un mecanismo primario y no secundario en la formación del edema de origen nefrótico. Existen algunos factores intrarenales que serían los responsables de la reabsorción de Na^+ y agua como por ejemplo la disminución del flujo sanguíneo renal y el descenso de la tasa de filtración glomerular. Luego, al haber retención de Na^+ y agua hay expansión del volumen plasmático y por tanto, edema y además, como hay disminución de la presión coloidosmótica del plasma por la hipoalbuminemia, el exceso de presión hidrostática provocaría la movilización del líquido intravascular hacia el espacio intersticial. De todo lo anteriormente señalado se desprende que el objetivo del uso de los diuréticos en el tratamiento del edema en el síndrome nefrótico no es otro que impedir la reabsorción de Na^+ y agua. El tratamiento del

síndrome nefrótico se basa en el principio primario de tratar la nefropatía. Sin embargo, es necesario utilizar otras medidas, como el reposo, la restricción de la ingesta de Na^+ y agua y un aporte protéico adecuado. Si con estas medidas el edema no disminuye o desaparece, se deben administrar diuréticos, comenzando por las tiazidas a dosis creciente. También se pueden utilizar combinaciones de tiazida y furosemida por vía oral y si hay en este caso riesgo de hipokalemia se puede asociar la espironolactona; el empleo de la furosemida por vía endovenosa se utilizará en caso de ausencia de respuesta a los diuréticos utilizados por vía oral, hipertensión arterial severa, insuficiencia cardiaca congestiva y anasarca con complicaciones respiratorias y cutáneas y en el caso de que haya hipoalbuminemia inferior a 2 gr./l debemos aumentar la ingesta diaria de proteínas y se debe administrar albúmina endovenosa. En caso de que exista resistencia a la furosemida endovenosa debida a una contracción de volemia, hipoalbuminemia e insuficiencia renal se indicará plasma o expansores de volumen. Otra de las indicaciones de los diuréticos es en la ascitis que como se sabe, es una de las complicaciones que acompañan a la cirrosis hepática. La ascitis de acuerdo a estudios recientes desde el punto de vista fisiopatológico se debe en primer término a una retención renal de sodio y por estudios experimentales se ha comprobado que existe retención renal de sodio con anterioridad a la aparición de la ascitis. Por otra parte existen alteraciones en la excreción del agua libre y un importante trastorno funcional como es una insuficiencia renal funcional denominada síndrome hepatorenal, el cual se presenta por vaso constricción de la arteria renal que conduce a la disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular. En este síndrome hay una importante retención renal de sodio a lo largo de toda la nefrona y se especula que existe una secreción deprimida de las hormonas natriuréticas. Desde el punto de vista práctico se utilizan los diuréticos ahorradores de potasio del tipo de la espironolactona asociados a los diuréticos del asa como la furosemida a la dosis inicial de 100 mg por día de espironolactona y 40 mg por día de furosemida durante 4 - 5 días, aumentando progresivamente la dosis hasta 160 mg por día de furosemida y en caso de haber respuesta satisfactoria se administran 400 mg de furosemida y 400 mg de espironolactona por día. En algunas alteraciones hidroelectrolíticas como por ejemplo en la hiponatremia debida al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y en la hiponatremia que se genera en pacientes con un hiperaldosteronismo secundario y hay aumento en el espacio extracelular en forma de retención electrolítica son muy útiles los diuréticos del asa; así mismo, en la hiperpotasemia de la insuficiencia renal es práctica habitual utilizar furosemida en forma de bolos a dosis de 120 mg. En relación a la hipertensión arterial han sido utilizados diferentes diuréticos como por

ejemplo las tiazidas, los diuréticos ahorradores de potasio y algunos nuevos diuréticos como por ejemplo la indapamida, etozolin, metalazona, piretamida. Estos diuréticos actúan en diferentes segmentos tubulares de la nefrona. Por ejemplo las tiazidas actúan en el segmento cortical de la rama ascendente del asa de Henle, lugar de acción también de la indapamida, en tanto que la furosemida, la bumetanida y la etozolina actúan en el segmento medular de la rama ascendente del asa de Henle. El mecanismo de acción de los diuréticos deriva de la inhibición de la reabsorción de sodio y cloro en los diferentes segmentos de la nefrona, existiendo disminución del volumen extracelular y descenso del gasto cardíaco; pasados algunos días, el volumen plasmático se normaliza y caen las resistencias periféricas. Este descenso puede guardar relación con una disminución del contenido de sodio intracelular que se puede acompañar de una reducción del contenido de calcio intracelular; en todo caso, el perfil hemodinámico de los diuréticos como fármacos hipotensores corresponde a una disminución de las resistencias periféricas a largo plazo. En los actuales momentos, se recomienda iniciar la utilización de los diuréticos con uno de tipo tiazídico y de ser posible, asociarlo a un diurético distal ahorrador de potasio y se pueden asociar a cualquier otro hipotensor, controlando los niveles de potasio, ácido úrico, glicemia, colesterol y triglicéridos. Las dosis son las comunes, por ejemplo para la hidroclorotiazida de 12,5 a 50 mg por día y para la espironolactona de 15 a 100 mg por día. En la actualidad está aceptado que la respuesta diurética, particularmente de las tiazidas a la hipertensión arterial es comparable a la observada con algunos de los nuevos hipotensores, con efectos positivos sobre la masa ventricular izquierda y sobre la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares. La utilización de los diuréticos en la insuficiencia renal crónica y en vista de la disminución de la filtración glomerular tiene el problema de resistencia a los diuréticos y esta resistencia se basa en factores fármaco-dinámicos, como por ejemplo la relación balance de sodio y volumen intravascular y factores farmacocinéticos que se refieren entre otros a la dosis total del diurético que llega a la orina, ya que se ha establecido plenamente que la respuesta a los diuréticos está determinada por la cantidad del diurético que llega a la orina y no por su concentración plasmática. Al disminuir la filtración glomerular disminuye el clearance renal del diurético, de tal manera que la cantidad del diurético que llega al polo luminal del asa de Henle es muy poca y ésta es una causa esencial de la resistencia a los diuréticos en la insuficiencia renal y en consecuencia, se debe administrar dosis elevadas, como por ejemplo 200 mg intravenoso de furosemida o 400 mg del mismo medicamento por vía oral y si se utiliza la bumetanida, la dosis debe ser de 10 mg por vía endovenosa y de 1 mg por vía

oral. Finalmente, se hacen algunas observaciones sobre las interacciones medicamentosas y bioquímicas de los diuréticos, así por ejemplo, los diuréticos tiazidas aumentan la toxicidad de la amantadina que es un antiviral que se utiliza en la prevención de la influenza tipo A. La bumetanida aumenta la ototoxicidad de los aminoglicósidos y la furosemida aumenta la nefrotoxicidad y la ototoxicidad de los aminoglicósidos, por lo que de ser posible, se debe evitar administrarlos juntos. La anfotericina B aumenta la hipokalemia de los diuréticos. La furosemida aumenta la nefrotoxicidad de las cefalosporinas.

Capítulo 16

LAS TOXINAS URÉMICAS

El síndrome urémico constituye una compleja asociación de anomalías bioquímicas y fisiopatológicas, debido a la acumulación de un importante número de sustancias como resultado de la disminución de la filtración glomerular y de otros factores en relación con la disfunción renal. El propósito del presente capítulo es el de hacer una actualización sobre las toxinas urémicas recordando que además de la retención de estas toxinas también puede existir déficit de otras sustancias indispensables para la homeostasia del organismo. Un importante número de sustancias se acumula en la insuficiencia renal y la mayoría de ellas ejercen un efecto deletéreo sobre las múltiples funciones fisiológicas y bioquímicas de todos los sistemas orgánicos, por lo cual el síndrome urémico resulta así de la acumulación global de varias sustancias y no de una sola sustancia, de manera tal que la urea y la creatinina que son los marcadores habituales de la insuficiencia renal no constituyen quizás las más representativas de las toxinas urémicas. En la primera parte de este capítulo se señalan las características de algunas toxinas urémicas conocidas desde hace tiempo y en la parte final se hará hincapié en la homocisteína como toxina urémica ahora ya mejor estudiada. En este sentido se considera que los principales productos de la retención en la uremia son: la urea, la creatinina, la pseudo-uridina, la metilguanidina y otras guanidinas, el sulfato de indoxilo, el ácido orto-hipúrico, ciertos péptidos, la hormona paratiroidea, la β^2 microglobulina, las poliaminas, las purinas, los fenoles e índoles, los fosfatos, los ácidos urofránicos, los oligoelementos, la dimetilarginina, los oxalatos, la glomerulopresina, el óxido nítrico y la homocisteína. La urea es un marcador útil de la retención de los solutos urémicos y de su extracción en los pacientes dializados. Se han observado síntomas de toxicidad tales como cefaleas, vómitos, cansancio cuando los pacientes eran dializados con líquidos que contenían grandes cantidades de urea, sin embargo en general se acepta que la urea no es realmente tóxica sino a concentraciones más elevadas de las que normalmente se encuentran en los pacientes en insuficiencia renal crónica. Estudios multicéntricos dentro del programa del National Cooperative Dialysis Study (NCDS) en los Estados Unidos muestran una correlación directa entre la cinética de la urea y la morbilidad de los pacientes bajo hemodiálisis crónica. La creatinina que es un producto del metabolismo muscular es precursor de ciertos compuestos tóxicos como la metilguanidina sin embargo un efecto tóxico propio de la creatinina no ha sido demostrado y en los pacientes dializados una baja

mortalidad y morbilidad han sido asociadas directamente a una creatinina predialisis elevada. El ácido guanidinosuccínico y la metilguanidina se encuentran elevados en el suero de los pacientes urémicos a niveles que son tóxicos in vitro y por ejemplo el ácido guanidinosuccínico se encuentra elevado hasta 30 veces su valor normal en pacientes en insuficiencia renal crónica. Entre otros efectos tóxicos el ácido guanidinosuccínico inhibe la producción del calcitriol. El sulfato de indoxilo desempeña un papel importante en la disminución de la unión de los medicamentos a las proteínas y en la alteración del transporte celular de los ácidos orgánicos. La parathormona (PTH) cumple con los criterios de una toxina urémica y así una de las mayores alteraciones hormonales en la uremia es un estado de hiperparatiroidismo secundario y elevación en el plasma de los niveles de PTH. Existen evidencias fisiológicas y moleculares que avalan el concepto de que la PTH ejerce su efecto sobre casi todos los órganos y origina: 1) un aumento de la concentración intracelular del calcio; 2) una modificación de la permeabilidad, de la integridad y de la renovación de los fosfolípidos de las membranas celulares; 3) estimula la producción del AMPc; 4) calcificaciones en los tejidos blandos, al aumentar el producto fosfocálcico y 5) aumenta el catabolismo protéico. La amiloidosis de la diálisis es una complicación grave de la uremia que aparece en los pacientes tratados por hemodiálisis crónica. Las fibrillas amiloideas constituidas de β^2 microglobulina se depositan electivamente en los tejidos osteoarticulares y conducen a la destrucción del hueso y las articulaciones lo cual se desarrolla en dos etapas la primera es asintomática y la segunda es sintomática y se acompaña de una reacción inflamatoria de monocitos/macrófagos alrededor de los depósitos de la sustancia amiloidea. Varios análogos de las purinas se retienen en la uremia, la xantina y la hipoxantina contribuyen a la pérdida del apetito y del peso del paciente y recientemente se ha demostrado que las purinas participan en la alteración de la producción y del metabolismo del calcitriol. El ácido fenólico puede inhibir varios sistemas enzimáticos con relación al metabolismo cerebral, además participa en las alteraciones de la agregación plaquetaria de la uremia y finalmente inhiben la producción de radicales oxigenados activos por los fagocitos. Un nivel elevado de fosfatos orgánicos puede causar prurito e hiperparatiroidismo. Los oligoelementos se pueden acumular en la uremia, entre ellos el más conocido es el aluminio que puede originar la encefalopatía aluminica y al competir con el calcio en la matriz ósea origina osteomalacia. El óxido nítrico puede ser responsable de la hipotensión durante la diálisis y se ha sugerido un papel importante del óxido nítrico en la tendencia al sangramiento de los urémicos. La homocisteína es un ácido aminado que se forma durante el metabolismo de la metionina y sus niveles están muy

aumentados en el curso de la insuficiencia renal crónica. La homocisteina ejerce propiedades aterógenas y protrombóticas quizás debido a un efecto directo sobre las células endoteliales o también puede estimular la proliferación de las células vasculares lisas. La homocisteina debe ser considerada como una toxina urémica y su concentración plasmática muy elevada en la insuficiencia renal crónica podría explicar la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes.

Capítulo 17

EFFECTOS FISIOPATOLOGICOS DE LAS TOXINAS UREMICAS

El síndrome urémico se puede definir como un deterioro de las funciones bioquímicas y fisiológicas, que se asocia a la progresión de la insuficiencia renal y cuyo resultado es una sintomatología compleja y variable.

Los compuestos que se acumulan en la sangre y en los tejidos del paciente urémico durante el desarrollo de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), directa o indirectamente debido a la disminución del clearance de la creatinina endógena se denominan toxinas urémicas, retención de solutos urémicos o solutos urémicos retenidos. Estas toxinas urémicas pueden modificar funciones bioquímicas o fisiológicas y por tanto contribuir a las manifestaciones del síndrome urémico. Solamente unos pocos solutos tienen bien establecido su papel de toxinas urémicas y de acuerdo a Bergström, además de los compuestos inorgánicos, la urea, el ácido oxálico, la parathormona (PTH) y la β -2-microglobulina son las sustancias que mejor se adaptan a la definición de toxinas urémicas.

Los factores siguientes que no siempre son tomados en consideración, pueden influir sobre la concentración de los solutos urémicos y su acción sobre las funciones biológicas:

1. Existen fuentes alternativas de ingresos de solutos urémicos, tales como el ambiente, hierbas medicinales y drogas alucinógenas.
2. Cambios en la flora intestinal o cambios en la producción intestinal y absorción, pueden alterar su concentración sérica.
3. Algunos solutos urémicos interfieren la acción bioquímica de otros solutos: respuesta a la acción de la $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D₃.
4. Los urémicos pueden recibir otros medicamentos que pueden alterar otras funciones biológicas del paciente: en el caso de las proteínas transportadoras
5. Los compuestos lipofílicos pueden originar alteraciones funcionales en la uremia.
6. Es importante tomar en consideración la función renal residual.
7. La diálisis no remueve todos los compuestos urémicos.
8. Los solutos urémicos no solo se acumulan en el plasma, sino también en las células.

Remover los compuestos urémicos intracelulares puede ser difícil a través de la membrana celular y así la desintoxicación es incompleta. Se observa menos morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a largas sesiones de diálisis. Por eso serían mejor procedimientos continuos, ya que el retiro de los solutos urémicos sería más gradual.

UREA

Se conoce ahora que inhibe el cotransporte NaK_2Cl en los glóbulos rojos y ese cotransporte, entre otras funciones, regula el potasio extracelular, disminuye la producción del AMPc, disminuye la afinidad del oxígeno por la hemoglobina ya que transporta la 2,3-difosfoglicerato e inhibe la síntesis de óxido nítrico por los macrófagos y sus niveles postranscripcionales.

Además, la urea es precursora de algunas guanidinas, especialmente del ácido guanidinosuccinico que origina por si mismo serias alteraciones bioquímicas. La urea origina el síndrome de desequilibrio de diálisis cuando su concentración plasmática es disminuida rápidamente ya que se trata del soluto osmóticamente más activo.

MOLECULAS MEDIAS/PEPTIDOS

Hace más de 10 años, a las moléculas de mediano peso molecular (PM), (PM: 300 a 12.000 D), se les responsabilizó por la sintomatología urémica, pero ha sido bastante difícil conocer la estructura de dichas sustancias. Se conoce por ejemplo que subfracciones de los sueros urémicos por cromatografía (PM 500-2000) pueden ser responsables de la aterogenicidad en estos pacientes.

Algunos de los recientemente definidos compuestos urémicos como la β -2-microglobulina (β -2-M), los productos finales de la glicosilación avanzada (PFGA), así como la PTH conforman la definición estructural de moléculas de mediano peso molecular.

Beta-2-microglobulina.

Su PM es de unos 12000 D, es un componente del antígeno mayor de la histocompatibilidad. La amiloidosis de la diálisis, como la enfermedad ósea por amiloide y el síndrome del túnel carpiano están compuestas por β -2-M y se puede presentar en los dos primeros años de la diálisis.

Los PFGA y la β -2-M están estrechamente relacionados. Los PFGA β -2-Modificados han sido localizados en el amiloide de los pacientes en hemodiálisis. Por lo menos tres PFGA modificados de la β -2-M, pueden jugar un papel importante: la pentosidina β -2-M, la carboximetilisima- β -2-M y la imidazolona- β -2-M. Estos productos promueven la migración monocítica y la liberación de citoquinas y de esta manera inducen una respuesta inflamatoria que conduce a la destrucción ósea y articular. Por otra parte, los PFGA modificados no son esenciales para la destrucción ósea relacionada con la β -2-M.

Se señala que los niveles séricos de la β -2-M son más bajos en los pacientes en DPAC que en los hemodializados debido quizás a la función renal residual. En el postransplante renal los depósitos tisulares de la β -2-M persisten aún cuando clínicamente existe mejoría.

PTH

La PTH es una molécula media de un PM de 9000 D, es una toxina urémica importante y sus niveles aumentados en la IRC se deben a un aumento en la secreción glandular, más que a una disminución de su eliminación por el riñón. La PTH aumenta el calcio intracelular, lo cual origina alteraciones funcionales en casi todos los órganos: mineralización ósea, respuesta pancreática, eritropoyesis, funciones inmunes, cardíacas y hepáticas, neuropatía y prurito.

El aumento de la concentración de la PTH se debe a un cierto número de mecanismos homeostáticos compensatorios. El hiperparatiroidismo resulta al menos en parte de la retención de fosfatos, la disminución en la producción de la 1,25(OH)₂ vitamina D₃ y/o la hipocalcemia. La terapia con calcitriol o uno de sus análogos disminuye los niveles séricos de la PTH y no solo suprime la liberación de la PTH sino que también puede restaurar las reservas secretorias de la glándula paratiroidea durante la hipocalcemia.

Productos finales de la glicosilación avanzada.

La glucosa y otros azúcares reductores, reaccionan no enzimáticamente con grupos aminos libres para formar productos reversibles como los de Amadori, los cuales son convertidos por procesos químicos y reacciones de deshidratación en los llamados productos finales de la glicosilación avanzada

(PFGA). Muchos PFGA son producto de la degradación de los péptidos (PM: 2000-6000). Dentro de los PFGA encontramos: la imidazolona, el aldehído pirrólico, la pentosidina y la N-epsilon-carboximetillicina.

Los PFGA originan reacciones inflamatorias a través de la IL-6, TNF- α y el interferón- γ . Participan en la génesis de la amiloidosis de los dializados.

Los alimentos contienen los PFGA y se absorben por el intestino. Los PFGA son retenidos no solo en la IRC sino también en la diabetes y el envejecimiento y son responsables por alteraciones funcionales diversas y daño tisular. Los receptores específicos para los PFGA y su expresión ya están aumentados en la uremia moderada.

Los niveles séricos de los PFGA son más elevados en los insuficientes renales crónicos dializados sin diabetes mellitus que en los pacientes diabéticos no urémicos. En la población urémica, los PFGA no dependen de la glicemia. Los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica terminal tienen altos niveles de los PFGA. La concentración aumentada en el suero de los PFGA en pacientes con IRCT puede ser debido a un aumento en la ingesta, a un aumento en la producción o a la retención urémica. A pesar de su contacto con el azúcar o la glucosa, los pacientes diabéticos en DPAC no tienen niveles más altos de los PFGA que los hemodializados.

Otras moléculas medias

La proteína I inhibidora de los granulocitos (GIP I), la proteína II inhibidora de los granulocitos (GIP II), la proteína inhibidora de la degranulación, han sido aisladas de ultrafiltrados urémicos (DPAC y HD) y actúan sobre la quimiotaxis de los polimorfonucleares y están en estudio.

Moléculas medias con PM superior a 12000 D

El cistatin C (13300 D), la proteína de las células clara (15800 D), la proteína unida al retinol (21200 D) se encuentran elevadas en la uremia. El cistatin C es inhibidor de la proteinasa de la cisteína. La proteína de células clara es una microproteína que tiene efectos inmunosupresores en las vías respiratorias. La leptina (16000 D) suprime el apetito y origina pérdida de peso en los monos urémicos. La leptina se retiene en la uremia y se ha sugerido que puede ser responsable en parte de la pérdida del apetito en los pacientes urémicos.

GUANIDINAS

Las guanidinas son múltiples compuestos y se consideran metabolitos estructurales de la arginina. Dentro de estos grupos se encuentran la creatinina y la metilguanidina. Varios compuestos guanidínicos modifican funciones biológicas claves.

La creatinina: bloquea los canales del cloro, reduce la contractilidad de las células miocárdicas en cultivo y es un precursor de la metilguanidina. El ácido guanidinosuccínico y el ácido guanidinopropiónico inhiben funciones propias de los neutrófilos. El ácido guanidinosuccínico, el ácido guanidinobutírico- γ , la metilguanidina, la homoarginina y la creatina, originan convulsiones luego de su administración sistémica o cerebral en animales de experimentación. Una mezcla de compuestos guanidínicos suprime la respuesta natural de las células Killer a la interleuquina-2.

La arginina que también es un compuesto guanidínico eleva la producción de óxido nítrico (NO). Otras guanidinas y análogos de la arginina son inhibidores de las sintetas del NO. La inhibición de la síntesis del NO origina: vasoconstricción mesentérica y safena, hipertensión, lesión glomerular isquémica, disfunción inmune y cambios neurológicos.

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es el compuesto endógeno más específico para inhibir la síntesis del NO. En el cerebro la ADMA origina vasoconstricción e inhibe la vasodilatación inducida por la acetilcolina. La ADMA se encuentra elevada en la IRC y ha sido implicada en el desarrollo de la hipertensión arterial.

Noris y col han señalado un aumento de la producción de NO en la uremia responsable del sangramiento urémico. Otros dicen que la síntesis del NO está inhibida en la uremia.

La generación de guanidinas sintetizadas de la arginina en el túbulo proximal tales como el ácido guanidinoacético y la creatina están deprimidas en la IRCT. Por otra parte, la síntesis del ácido guanidinosuccínico, la guanidina y la metilguanidina están muy aumentadas en la IRC, lo cual se atribuye al reciclaje de la urea.

OXALATOS

La retención masiva de oxalatos no es común en pacientes dializados excepto en la hiperoxaluria primaria, en donde la producción esta aumentada por una alteración genética del metabolismo. En pacientes con IRC sin hiperoxaluria primaria los niveles plasmáticos de oxalatos se incrementan hasta 4 veces los encontrados en sujetos normales.

La oxalosis secundaria en pacientes con IRCT sin hiperoxaluria primaria se caracteriza por depósitos de oxalato de calcio en el miocardio, huesos, superficies articulares, piel y vasos (poco frecuente). Esto se puede presentar en casos de diálisis ineficiente y se observaba cuando se iniciaron los programas de diálisis; ahora es menos frecuente, excepto en pacientes que ingieren en exceso precursores de los oxalatos como por ejemplo: ácido ascórbico, té, chocolate, vegetales, remolacha, etc. o en presencia de enfermedad inflamatoria del intestino.

La piridoxina a la dosis de 800 mg/día, disminuye la concentración de oxalatos en pacientes hemodializados. Las dosis altas de piridoxina pueden sin embargo inducir intolerancia gastrointestinal.

FOSFORO

Los niveles elevados de los fosfatos orgánicos se relacionan con el prurito y el hiperparatiroidismo. La restricción de fosfatos en la dieta disminuye la PTH, tomando en consideración los niveles de la calcemia independientemente del calcitriol plasmático. El fósforo en exceso inhibe la 1- α -hidroxilasa y en consecuencia, la producción del calcitriol, el metabolito activo de la vitamina D.

La retención de fosfatos actúa también sobre el metabolismo de las poliaminas al originar una disminución en la actividad de la espermidina/espermina N1-acetiltransferasa, la enzima responsable de su degradación, lo cual conduce a una disfunción intestinal y a un estado proliferativo de las vellosidades intestinales.

En los animales de experimentación la restricción de fosfatos atenúa la progresión de la enfermedad renal y este efecto es menos claro en los humanos.

p-Cresol

Es un producto final de catabolismo de las proteínas, producido por las bacterias intestinales como resultados del metabolismo de la tirosina y la fenilalanina. Es un compuesto fenolico y volátil con un PM de sólo 108.1 Da. Su concentración plasmática esta elevada en la IRC, es muy tóxico para los hepatocitos, inactiva la enzima β -hidroxilasa que juega un papel en la transformación de la dopamina en norepinefrina.

El p-Cresol altera el consumo de oxígeno por las células, la unión de las drogas a las proteínas, el crecimiento y la permeabilidad de la membrana celular. También inhibe varios procesos metabólicos relacionados con la producción de radicales libres que participan en la destrucción bacteriana por los fagocitos.

Las fuentes exógenas del p-Cresol incluyen el tolueno, el mentofurano y los cigarrillos. El mentofurano se encuentra en hierbas medicinales, condimentos y drogas alucinógenas. En ratas la administración de sorbentes orales previene la absorción intestinal del p-Cresol.

HOMOCISTEINA

La homocisteina (Hcy) es un aminoácido que contiene un grupo sulfuro y es producido por la demetilación de la metionina. La hiperhomocisteinemia moderada es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular en la población en general.

Los pacientes en IRC tienen niveles elevados de homocisteina de 2 a 4 veces los niveles normales. La hiperhomocisteinemia es el más prevalente factor de riesgo para enfermedad cardiovascular en los pacientes con IRC y está presente en los pacientes transplantados, con enfermedad cardiovascular.

Su concentración sérica depende además de la ingesta, status vitamínico (folatos), factores genéticos y metabolismo renal. La Hcy incrementa la proliferación de las células del músculo liso de la pared vascular siendo el más prominente marcador para la aterosclerosis. Los niveles de Hcy pueden ser disminuidos por el ácido fólico, la vitamina B6 y la vitamina B12 pero si el paciente esta en IRC la dosis de estas vitaminas deben ser mayores que en sujetos sanos.

INDOLES

El sulfato de indoxilo es metabolizado por el hígado a partir del indol, el cual es producido por la flora intestinal como un metabolito del triptofano. Se ha sugerido que el sulfato de indoxilo aumenta la esclerosis glomerular y su administración a ratas urémicas acelera la progresión de la lesión renal y la insuficiencia renal.

3-CARBOXI-4-METIL-5-PROPIL-2-ACIDO FURANPROPIONICO.

Es uno de los ácidos grasos urofuranicos. Es un soluto urémico lipofílico y uno de los mayores inhibidores de la unión de las drogas con las proteínas. Costigan y col han demostrado una correlación entre las alteraciones neurológicas y la concentración plasmática de este ácido.

CONCLUSION

El síndrome uremico es un conjunto de alteraciones clínicas que se basan en cambios funcionales, los cuales se pueden atribuir a uno o más solutos. Algunos compuestos son pequeños y solubles en el agua como por ejemplo la urea, las guanidinas, los fosfatos y los oxalatos. Algunos de los solutos retenidos en la uremia son lipofílicos como por ejemplo el p-cresol y/o unidos a las proteínas como por ejemplo la homocisteina y los indoles. Por otra parte algunas toxinas uremicas son grandes y finalmente otras se encuentran dentro de las categorías de moléculas medias, como por ejemplo la β -2-microglobulina, la parathormona y los productos finales de la glicosilación avanzada. Para la remoción óptima de las toxinas urémicas y sus diferentes tipos se deben utilizar diferentes métodos de tratamiento extracorporeo por ejemplo utilizando membranas con poros de mayor tamaño o dializadores con alta capacidad adsortiva para algunas o varias de las toxinas urémicas. La ingesta intestinal se puede reducir mediante los hábitos alimentarios o por la administración oral de absorbentes. La preservación de una función renal residual es importante para conseguir una renovación adicional de los solutos uremicos retenidos.

Capítulo 18

FUNCION RENAL EN EL ADULTO MAYOR

La filtración glomerular (FG) en el recién nacido es 30% menos que en el adulto y al año es igual a la del adulto normal. En el adulto normal, la FG es de 90 a 120 ml/min, medida a través del clearance de la creatinina endógena. En la tabla 18.1 se observan las funciones de los riñones normales.

Tabla 18. 1. Funciones de los riñones

1. Regulación del equilibrio hidroelectrolítico
2. Eliminación de los metabolitos proteicos
3. Excreción de sustancias extrañas
4. Regulación de la presión arterial
5. Secreción de eritropoyetina
6. Secreción de la 1,25-Dihidroxicolecalciferol
7. Gluconeogenesis

Durante el ayuno prolongado, los riñones sintetizan glucosa a partir de los aminoácidos y otros precursores y la liberan en la sangre. Así como el hígado los riñones son órganos gluconeogénicos.

Se conoce que el envejecimiento se acompaña de múltiples cambios anatómicos y funcionales en el organismo, por ejemplo, en el sistema cardiovascular. Valga un ejemplo, en los jóvenes la hipertensión arterial se acompaña de un estado circulatorio hiperquinético mientras que en los adultos mayores existen cambios estructurales cardiovasculares: aumento de las resistencias vasculares periféricas.

El riñón no escapa a esta realidad sin embargo el riñón y en forma muy aceptable mantiene el equilibrio hidroelectrolítico dentro de límites muy estrechos. Pero el paciente mayor está predispuesto a desarrollar alteraciones hidroelectrolíticas bajo ciertas circunstancias que son bien toleradas por los jóvenes. En la tabla 18.2 se enumeran los cambios anatómicos y funcionales que ocurren en los riñones con la edad.

Tabla 18. 2. Cambios anatómicos y funcionales renales con la edad.

Disminución de la masa renal total
Disminución del flujo renal
Disminución de la tasa de filtración glomerular
Alteraciones de la función tubular:
 En la conservación y excreción del Na⁺
 En la concentración y dilución de la orina
 En la acidificación urinaria
 En el metabolismo del K⁺
 En la reabsorción de los fosfatos
 En la actividad de la 1 α hidroxilasa.

Cambios anatómicos.

El peso de los riñones pasa de unos 250 gramos a 200 gramos en la octava década de la vida. La masa renal que más se pierde es la cortical. Alrededor de un 10 a un 12 % de los glomérulos se esclerosan a los 70 años. Los cambios que ocurren en la vasculatura intrarrenal con la edad son independientes de la hipertensión arterial (HTA) o de otras enfermedades renales.

Fisiología y fisiopatología renal.

Flujo sanguíneo renal.

Existe una progresiva disminución del flujo sanguíneo renal de 600 ml/minuto/1.73 m² a los 29 años a 300 ml/minuto/1.73 m² entre los 80 y 89 años. La disminución del flujo sanguíneo renal se asocia con un aumento de la resistencia arteriolar de las arteriolas aferente y eferente. El aumento de la resistencia en la arteriola eferente puede explicar el aumento de la fracción de filtración que se relaciona con la edad. Se observa una pequeña disminución en la fracción renal del flujo cardíaco. De esta manera se considera que las causas más importantes de la reducción del flujo sanguíneo renal con la edad son los cambios anatómicos y funcionales que ocurren en la vasculatura renal.

Tasa de filtración glomerular.

La tasa de filtración glomerular (TFG) se mide en clínica por el clearance de la creatinina endógena cuyo valor es de 90 a 120 ml/minuto. El clearance de la creatinina disminuye progresivamente a la tasa de 0.8 ml/minuto/1.73 m²

SC/año a partir de los 30 años y hasta los 80 años. Estudios muestran que este fenómeno no es universal y que puede estar influenciado por factores raciales, dietéticos, metabólicos, hormonales o hemodinámicos. La consecuencia clínica más importante de esta reducción de la TFG en los adultos mayores es la necesidad de ajustar la dosis de medicamentos que se eliminan por el riñón y de aquellos que se metabolizan en el hígado y son eliminados por el riñón. Se debe recordar también que en los ancianos que esta disminución de la TFG predispone a la acción de tóxicos o cambios isquémicos sobre el riñón.

Balance hidroelectrolítico.

En circunstancias normales, la edad no influye sobre las concentraciones plasmáticas de sodio y el potasio, el pH y la habilidad para mantener un volumen del líquido extracelular normal. Sin embargo los mecanismos adaptativos para mantener constante el medio interno están alterados en el anciano.

Metabolismo renal del sodio.

La habilidad para conservar el sodio por el riñón anciano en respuesta a una falta de sodio es anormal, existiendo una disminución de la capacidad de reabsorber Na^+ por el tubulo distal. Esta disfunción del tubulo distal es debida a cambios anatómicos (fibrosis intersticial) y funcionales como por ejemplo una disminución en la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). En la tabla 18.3 se señalan las probables causas de la disminución en la actividad del sistema RAA.

Tabla 18.3 Causas probables de la disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el adulto mayor.

1. Alteración en la secreción de renina
2. Dificultad en la conversión de renina inactiva a renina activa
3. Aumento del efecto inhibitorio del péptido natriurético atrial (ANP) sobre la secreción de renina.

En el anciano existe excesiva retención de sodio y además se encuentra un aumento de volumen de los líquidos corporales. Las causas son la disminución de la FG y alteraciones en la secreción del ANP. En la tabla 18.4 se muestran los efectos fisiológicos del ANP sobre el riñón.

Tabla 18. 4. Funciones renales mayores del ANP.

1. Aumento de la TFG
2. Aumento del clearance del agua libre
3. Efecto natriuretico.

A pesar de los altos niveles de ANP existe en los adultos mayores una generalizada reducción en la respuesta orgánica a este peptido es decir de los receptores del ANP.

Capacidad de concentración y dilución de la orina.

La capacidad de concentración de la orina que es responsabilidad de los segmentos nefronales medulares y papilares del asa de Henle y de los tubulos colectores, se deteriora con la edad. Este deterioro no se correlaciona con la disminución de la TFG. Este defecto en la capacidad de concentración de la orina depende más de cambios intrarrenales que de un defecto de la secreción de la hormona antidiuretica (vasopresina) la cual representa el más importante factor para la permeabilidad del agua en el tubulo colector. Las alteraciones en la capacidad de concentración de la orina y de la habilidad para conservar el sodio se asocian a un incremento de la depleción de volumen y a la hipernatremia en el adulto mayor. Existen drogas que se utilizan en el anciano como por ejemplo los sedantes que pueden afectar la síntesis y secreción de la vasopresina y otras como el litio puede inhibir la acción renal de la vasopresina y originar hipernatremia la cual en muchas ocasiones se manifiesta por síntomas neurológicos y puede conducir a la muerte o a secuelas neurológicas graves en el anciano.

La capacidad de dilución también se altera en el adulto mayor y el clearance del agua libre esta disminuido. Esta disminución al parecer se relaciona con el descenso de la TFG. Así se considera que las alteraciones en la TFG, la inadecuada supresión en la liberación de la vasopresina y las alteraciones en el transporte de solutos en la rama ascendente del asa de Henle son los responsables de los defectos en la dilución de la orina de los ancianos. Este defecto en la dilución de la orina y la excesiva secreción de la vasopresina se asocian a una alta incidencia de hiponatremia en el anciano. Los diuréticos tiazidicos son una de las más importantes causas de hiponatremia en el adulto mayor.

Equilibrio ácido básico.

Los ancianos pueden mantener dentro de límites normales su pH y la tasa de bicarbonato plasmático. Sin embargo ante una carga ácida el riñón mayor no responde igual que el de los jóvenes y además la excreción de amonio (NH_4^+) está disminuida. Se considera que ambos defectos se relacionan más a la disminución de la masa tubular renal que a defectos tubulares intrínsecos. Por otra parte estudios recientes sugieren que pueden existir defectos tubulares específicos en la excreción de NH_4^+ .

Metabolismo renal del potasio.

Se ha encontrado que el potasio (K^+) corporal total y el K^+ intercambiable disminuye con la edad tanto en la mujer como en el hombre y más en este que en la mujer y esta disminución ha sido relacionada con la pérdida de la masa muscular en el adulto mayor. En animales de experimentación viejos y ante una alta ingesta de potasio la respuesta kaliurética del riñón se encontraba alterada y el riesgo de hiperkalemia era mayor que en ratas jóvenes. Se ha sugerido que estas alteraciones en el manejo renal y extrarenal de potasio sería debido a un descenso en la actividad de la $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ colónica. Los defectos de la acidificación renal así como las alteraciones en el eje renina-angiotensina-aldosterona pueden ser los responsables de la frecuencia elevada de la acidosis tubular renal distal generalizada (Tipo IV) o del hipoaldosteronismo hiporreninémico que se observa en el adulto mayor. Por otra parte en el anciano es mayor el riesgo de hiperkalemia cuando se utilizan ciertas drogas (Tabla 18.5) que en los jóvenes.

Tabla 18.5 Drogas con efecto hiperkalemizante.

Diuréticos ahorradores de K^+

Espironolactona

Triamterene

Amiloride

β -Bloqueadores

Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas

Inhibidores de la enzima de conversión

Otros: Heparina, Ketoconazol, Ciclosporina

Metabolismo renal del calcio y de los fosfatos.

El metabolismo del calcio se afecta con la edad con disminución de la absorción intestinal de calcio por descenso de la actividad de la 1- α -hidroxilasa y así disminuyen los niveles de la 1,25,dihidroxicolecalciferol.

En los ancianos se reduce la reabsorción tubular de fosfatos por alteraciones en la membrana celular y así el transporte tubular de fosfatos esta disminuido.

Reabsorción tubular de glucosa

Con la edad, la tasa máxima de reabsorción tubular de la glucosa disminuye linealmente. Ahora bien, como la TFG también disminuye, no existe glucosuria con glicemia normal en el plasma.

Enfermedades renales en el adulto mayor.

En la tabla 18.6 se señalan las enfermedades renales que pueden presentarse con mayor frecuencia en el adulto mayor.

Tabla 18. 6. Enfermedades renales en el adulto mayor.

Vasculares
Glomerulonefritis aguda
Síndrome nefrótico
Quistes renales
Insuficiencia renal aguda
Insuficiencia renal crónica
Infección urinaria

La enfermedad renal ateromatosa es la más importante causa de enfermedad vascular renal y de insuficiencia renal crónica en el adulto mayor. Las formas de presentación de la enfermedad renal ateromatosa son: 1) estenosis de la arteria renal; 2) lesiones intrarenales complejas con múltiples estenosis de la vasculatura intrarenal; y 3) embolismo colesterolinico. La glomerulonefritis aguda con mayor prevalencia en el anciano es la glomerulonefritis de curso rápidamente progresiva. Si existe un síndrome nefrótico es necesario investigar y en orden de frecuencia: 1) glomerulonefritis membranosa; 2) enfermedad por cambios mínimos; 3) glomerulonefritis proliferativa mesangial; 4) Glomerulonefritis membrano proliferativa; 5) amiloidosis renal;

6) diabetes mellitus; y 7) glomeruloesclerosis. En el anciano la presencia de un síndrome nefrótico obliga a investigar enfermedad maligna. Los quistes renales se encuentran comúnmente en los ancianos y siempre se debe establecer el diagnóstico entre quiste y masa renal maligna. La más importante causa de retención azoada en el adulto mayor es la azoemia prerrenal por descenso de la perfusión renal que conduce a una funcional y potencialmente reversible insuficiencia renal aguda.

La enfermedad aterosclerótica de la vasculatura renal origina hipertensión renovascular e isquemia renal; la diabetes, la hipertensión, las glomerulonefritis crónicas con glomeruloesclerosis y la hiperplasia prostática que origina hidronefrosis son las causas más comunes de insuficiencia renal crónica en el anciano. Las infecciones urinarias son muy frecuentes por cambios en la función vesical, el aumento de tamaño de la próstata, la respuesta inmune alterada y las enfermedades concomitantes. En las mujeres postmenopáusicas la disminución de los niveles de estrógenos circulantes contribuyen al aumento del número de infecciones urinarias. Las exploraciones paraclínicas son las mismas que en la población joven haciendo hincapié en la investigación por ultrasonido, TAC.

El tratamiento de estas enfermedades renales en el adulto mayor en general es igual que para la población de menor edad. La diálisis es posible efectuarla aún cuando las complicaciones como la hipotensión es más frecuente en los adultos mayores. El trasplante renal no está contraindicado y la causa más importante de pérdida del injerto renal es la muerte por enfermedades cardiovasculares.

Capítulo 19

FISIOLOGIA RENAL Y EL ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (NO), es un radical libre diatómico, lipofílico, potencialmente tóxico, relativamente inestable, que puede ser sintetizado por animales tan variados como percebes, moscas, caracoles, cangrejos, pollos, truchas y en los seres humanos y con un peso molecular de sólo 30 Da. Desempeña el papel de una nueva clase de mensajero en un importante número de procesos biológicos en seres humanos y en otros animales y así participa por ejemplo en la regulación del tono vascular, comunicación neuronal, en la actividad antimicrobiana, ventilación, secreción hormonal, inflamación y en la inmunidad. El propósito de este capítulo es el de revisar los efectos del NO, una de las entidades más estudiadas y fascinantes de la química biológica, sobre la fisiología renal. Como se sabe el NO juega papel muy importante sobre la homeostasia del sodio y por tanto sobre la regulación de la presión arterial al controlar el tono de las arteriolas glomerulares y el mesangio, la circulación en la medula renal, la natriuresis, el feedback glomerulo-tubular, la secreción de renina y las funciones tubulares. Se revisará además la participación del NO en las glomerulonefritis, en la ingesta proteica y en el riñón lesionado. El NO fue originalmente descrito como el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) al observarse que el endotelio juega un papel clave en la vasodilatación. Posteriormente se descubrió que la vasodilatación producida por este factor relajante derivado del endotelio, que en la actualidad es el óxido nítrico (NO) se asociaba a un incremento de los niveles del guanosin monofosfato cíclico (cGMP) en las células del músculo liso por lo que tenía semejanzas con el mecanismo de acción de los nitrovasodilatadores, los cuales también son efectivos a través de la formación del cGMP pero no dependen de la presencia del endotelio intacto. De la misma manera actúa el nitroprusiato de sodio, un potente hipotensor que se utiliza en las crisis hipertensivas. El NO es sintetizado enzimáticamente a partir del aminoácido L-arginina, por acción de la enzima NO-sintasa (NOS), que depende de la calmodulina este proceso puede ser bloqueado por derivados de la L-arginina tales como la L-Ng-nitroarginina metilester (L-NAME), la L-Ng monometil arginina (L-NMMA) y la N-nitro-L-arginina (L-NNA) y estas sustancias inhiben la transformación de L-arginina en el NO. Hasta ahora de la enzima NO-sintasa (NOS) han sido identificadas en humanos cuatro isoformas que se localizan en las neuronas, células endoteliales, macrófagos y hepatocitos. Las NOS neuronales y de las células endoteliales son enzimas constitutivas (cNOS) y dependen de la calmodulina, mientras que las NOS de los macrófagos y de los hepatocitos son formas inducibles (iNOS) y pueden ser

estimuladas por varias citoquinas. En la tabla 19.1 se señalan las localizaciones en el riñón de las principales isoformas de las NOS. La apoptosis de los miocitos cardiacos, esta estrechamente relacionada con la expresión de las iNOS en los macrófagos, miocitos y con la nitración de las proteínas de los miocitos por los peroxinitritos. Estas isoformas de las NOS han sido localizadas en genes diferentes de los cromosomas 7, 12 y 17. En el riñón, la síntesis de L-arginina ocurre principalmente en el túbulo proximal, las cNOS han sido localizadas en los glomérulos, vasos y segmentos tubulares incluyendo la mácula densa y segmentos medulares profundos de los túbulos colectores y las iNOS se han encontrado principalmente en las células musculares lisas de los vasos, en la parte final de la arteriola eferente y en la porción medular de la rama ascendente del asa de Henle. Las citoquinas que estimulan las formas inducibles (iNOS) han sido localizadas en cultivos celulares procedentes del túbulo proximal, los segmentos medulares profundos de los túbulos colectores y en el mesangio. Existen agentes fisiológicos que estimulan o inhiben la síntesis del NO. Así por ejemplo la acetilcolina y la bradiquinina estimulan la síntesis del NO en segundos o minutos al actuar sobre una cNOS preexistente y ha sido demostrado que la acetilcolina y la bradiquinina inducen la acumulación del cGMP en la parte interna de la medula renal y se sugiere así que la actividad del NO es muy importante en este segmento del riñón. Además los neutrófilos localizados en sangre periférica así como algunas neuronas pueden originar una rápida y transitoria liberación del NO, en respuesta a los agonistas como la acetilcolina, bradiquinina, leucotrieno. Sobre los agentes fisiológicos que inhiben la síntesis del NO se puede citar el factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa) al disminuir la media vida del mRNA y el mismo NO puede inhibir la enzima NO-sintasa (NOS) del cerebelo. La supresión de las iNOS estimuladas por las citoquinas puede ser afectada por los glucocorticoides, y una serie de citoquinas como el factor-beta-transformador del crecimiento (TGF-beta), el factor derivado de los macrófagos, interleuquina-4 (IL-4), interleuquina-10 (IL-10) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Los efectos de la enzima NO-sintasa pueden ser imitados por la nitroglicerina, nitroprusiato de sodio, que ejercen un efecto vasodilatador independiente del endotelio al activar localmente el NO en la pared vascular. En condiciones basales existen evidencias de que el NO juega un papel importante en la regulación de la hemodinamia renal y así se conoce que la arteriola aferente pero no la eferente sintetiza y libera NO y ambas arteriolas liberan NO en respuesta a un vasodilatador dependiente del endotelio.

Tabla 19.1 Localización en el riñón de las principales isoformas del NO y su papel fisiológico.

ISOFORMAS	LOCALIZACION RENAL	PAPEL FISIOLÓGICO
nNOS	Mácula densa	Inhibición de la secreción de renina
	Aparato yuxtaglomerular	Regulación de la presión glomerular y de la TFG
	TCD	Regulación de la secreción de K^+ y de la reabsorción de Na^+
	Asa ascendente de Henle	
iNOS	TCD	Adaptación a la ingesta de sodio
	Túbulos proximales	
	Asa de Henle	
eNOS	Arteriolas aferente y eferente.	Regulación de la presión glomerular
	Capilares glomerulares	
	Vasos rectos descendentes	Regulación de la presión intersticial medular
	Túbulos proximales	
	Túbulos colectores	Regulación de la natriuresis

TCD: Túbulo contorneado distal

TFG: Tasa de filtración glomerular

La administración de dosis presoras de los inhibidores de la síntesis del óxido nítrico disminuye el flujo sanguíneo glomerular, acompañado de un incremento en la resistencia de las arteriolas aferente y eferente y de una disminución del coeficiente de ultrafiltración (Kf), esperándose así una disminución del flujo sanguíneo renal (FSR) y de la tasa de filtración glomerular (TFG) lo cual no sucede; motivo por el cual se postula que otros mecanismos compensatorios son capaces de mantener el FSR en animales y humanos normales y de esta manera, el NO, no participa en la mediación de las respuestas intrínsecas autoregulatoras del FSR. Sin embargo, la administración de L-NMMA, aumenta la presión arterial y las resistencias periféricas totales y sobre el riñón, aumenta las resistencias vasculares y disminuye la filtración glomerular, la fracción filtrada, el volumen de orina y la excreción de sodio y agua libre. El flujo sanguíneo medular renal responde a la vasodilatación dependiente del endotelio y las células endoteliales de los vasos rectos son capaces de producir NO y por tanto el óxido nítrico puede influenciar el transporte en el túbulo colector. Existen evidencias según las cuales el NO contribuye a la secreción de renina, hormona que participa en el control del balance del sodio y el agua en el organismo y la enzima responsable de la síntesis del NO se localiza en los vasos y los túbulos del riñón y particularmente en las células de la mácula densa, una estructura que juega un papel importante en el control de la secreción de renina. La síntesis de renina es regulada por la concentración plasmática de la angiotensina II, las presiones intrarenales, la cantidad de sodio en el organismo y los mecanismos en el ámbito de la mácula densa. En el ámbito de las células yuxtglomerulares la síntesis de renina es regulada por el AMP cíclico, el NO y la concentración de calcio citosólico, el AMP cíclico y el NO estimulan la síntesis mientras que el calcio es un inhibidor de la síntesis de renina. Por otra parte, algunos estudios han mostrado que el NO inhibe o estimula la secreción de renina. Estos resultados divergentes, se deben a la especificidad de los efectos de las dos isoformas eNOS y nNOS, sobre la función renal, ya que esta última probablemente tiene un efecto opuesto en el control de la renina. La mácula densa produce grandes cantidades de NO y prostaglandinas, las cuales también son sintetizadas en la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, esto sugiere que tanto el NO como las prostaglandinas no solamente llegan a las células yuxtglomerulares desde el endotelio sino también de los segmentos tubulares del riñón para influenciar el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la inhibición de la síntesis del NO y de las prostaglandinas atenúa la expresión del gen de la renina sobre todo en situaciones en las cuales esta aumentada la expresión de este gen. En consecuencia, el incremento de los niveles del mRNA de la renina durante la hipoperfusión, tratamiento con

los antagonistas de la angiotensina II o durante el bloqueo de los mecanismos de la mácula densa, puede ser disminuido inhibiendo la formación del NO y en menor grado también por la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Existen evidencias que muestran que el NO modula la autorregulación del flujo sanguíneo renal, la superficie glomerular apta para la filtración, el feedback glomerulotubular y la liberación de renina y la inhibición de la síntesis del NO puede alterar todos estos mecanismos homeostáticos y por tanto modificar la natriuresis secundaria al aumento de las resistencias vasculares intrarenales y la reabsorción tubular de sodio. La administración aguda de los inhibidores de la síntesis del NO disminuye la capacidad de excretar sodio en condiciones normales o de expansión de volumen sin aumentar la presión arterial, mientras que la administración crónica de los análogos de la L-arginina aumentan la presión arterial quizás debido a una mayor acción de los sistemas vasoconstrictores como consecuencia de la disminución de la síntesis del NO y a una disminución del efecto vasodilatador del NO sobre el músculo liso vascular. La prolongada inhibición de la síntesis del óxido nítrico no sólo eleva la presión arterial sino que también produce lesión vascular renal y parenquimatosa, observándose proteinuria y esclerosis glomerular, todo lo cual es decir la hipertensión arterial y el deterioro renal puede ser corregido con la terapia antihipertensiva. La bradiquinina y la acetilcolina, al incrementar la síntesis del NO inducen vasodilatación renal y así se produce un aumento de la diuresis y la natriuresis y el bloqueo de la síntesis del NO conduce a una disminución del flujo sanguíneo renal y de la excreción de sodio. Se ha observado por otra parte que el NO estimula el transporte de Na^+ y HCO_3^- en el túbulo proximal de la nefrona a través del cGMP. Además se ha sugerido que la vasodilatación dependiente del NO impide el efecto vasoconstrictor de una carga de sodio. La hipertensión arterial producida por la inhibición de las enzimas que sintetizan el óxido nítrico se agrava en algunos casos luego de una carga sódica, mientras la restricción de sodio fue incapaz de prevenir la hipertensión arterial. La mácula densa es un segmento especializado de las células epiteliales tubulares, localizada en la porción terminal del asa de Henle, controla la concentración de ClNa en el fluido tubular y participa en el control de la hemodinamia glomerular, en este mecanismo denominado feedback glomerulotubular, un aumento del ClNa en la mácula densa constriñe la arteriola aferente y así disminuye la TFG por nefrona. Se ha demostrado que la producción local del NO, puede dilatar la arteriola aferente y aumentar la presión capilar glomerular y así el NO es un componente vasodilatador del mecanismo de feedback glomerulotubular y por tanto el NO participa en el control de la resistencia de arteriola aferente por parte de la mácula densa. Si

bien muchos de los aspectos señalados anteriormente sobre la fisiología del NO son de carácter experimental, hoy en día se conoce que el NO y su precursor la L-arginina pueden participar en la progresión de la enfermedad renal y que cuando se limita la ingesta de la L-arginina, aún con ingesta normal de proteínas, disminuye la proteinuria, así mismo disminuye la expresión de los factores de crecimiento como el TGF-beta y por tanto disminuye la producción y depósito de los componentes de la matrix extracelular, motivo por el cual la restricción dietética de la L-arginina puede ser un importante apoyo terapéutico en la prevención del daño renal agudo o crónico. Se ha constatado por otra parte que la L-arginina disminuye el número de glomérulos esclerosados y así protege contra el daño glomerular aún cuando se ha sugerido que este mecanismo protector puede ser independiente del NO. Cuando se practica una nefrectomía unilateral, o en otras situaciones en las cuales existe una disminución importante de la masa renal, se produce una vasodilatación notable y un aumento de la filtración glomerular con la finalidad de mantener la función renal. Esta adaptación al parecer depende de la vasodilatación originada por el aumento del flujo (shear stress) o de la presión (tono miogénico) que a su vez dependen de la producción del NO. Se sugiere además la participación del NO en la hipotensión que se presenta en algunos pacientes durante la hemodiálisis y se ha logrado determinar la producción del NO durante ese procedimiento médico la cual es marcadamente elevada sugiriéndose que la hipotensión asociada a la hemodiálisis es mediada por citoquinas inducidas por el NO en las células de la musculatura lisa vascular. Evidencias clínicas han demostrado que existe una deficiencia en la secreción del NO por el endotelio durante la hipertensión arterial y se ha sugerido que una disminución en la síntesis del NO puede constituir un factor importante en el desarrollo de la hipertensión arterial sistémica ya que el NO interfiere en la habilidad del riñón para excretar sodio y agua. El papel fisiológico fundamental del óxido nítrico de mantener el tono vascular aparece exagerado en el embarazo, el cual se caracteriza por vasodilatación y respuesta lenta a los vasoconstrictores, por el contrario en la pre-eclampsia existe un aumento de las resistencias vasculares periféricas, el cual puede ser debido a una disminución en la producción del NO por el endotelio y ha sido constatado que la actividad de las NOS se encuentra aumentada durante el embarazo normal y baja en las mujeres embarazadas con preeclampsia, esta situación se debe a la disfunción endotelial que existe en la preeclampsia. En las glomerulonefritis, la producción del NO por el glomérulo inflamado ha sido confirmada y su síntesis ocurre a través de una forma inducible de una sintasa del óxido nítrico, la cual ha sido localizada en los macrófagos y en muchas otras células y

tejidos incluyendo las células mesangiales y estas juegan un papel clave en la regulación de la filtración glomerular así como en la fisiopatología de ciertas formas de glomerulonefritis. En estas, las células mesangiales y los macrófagos producen grandes cantidades de óxido nítrico y ha sido puesto en evidencia que la apoptosis en las células mesangiales es mediada por el NO y que la regulación de la apoptosis tiene influencia sobre los componentes estructurales de la circulación y que la regulación de la matriz extracelular es determinante en el desarrollo de la lesión fibrótica y esclerótica glomerular. En las glomerulonefritis el NO y los radicales libres de oxígeno se producen en grandes cantidades debido a la acción de ciertas citoquinas como las interleuquinas-1 (IL-1). El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) actúa sobre la producción del NO y así ejerce cierta influencia sobre el daño glomerular durante la inflamación del glomérulo en las glomerulonefritis mediadas inmunológicamente y en el rechazo crónico del riñón injertado, considerándose así al NO como un factor no hemodinámico en la patogénesis de la lesión glomerular progresiva. En la insuficiencia renal crónica se han mostrado evidencias de que se acumulan varios inhibidores endógenos de la síntesis del óxido nítrico sugiriéndose que la síntesis del NO está suprimida en estos pacientes. Sin embargo otros estudios han mostrado incremento en lugar de disminución de la síntesis de óxido nítrico en las plaquetas de los pacientes urémicos y se implica la producción aumentada del NO en la patogenia de la tendencia al sangramiento y en la hipotensión inducida por la diálisis. La diabetes mellitus y la nefrectomía subtotal, son caracterizadas por hiperfiltración con disminución de la resistencia de la arteriola aferente y aumento de la presión capilar glomerular y tales cambios provocan glomeruloesclerosis con progresión de la insuficiencia renal y se sugiere que la producción del NO está aumentada contribuyendo a la hiperfiltración aún cuando esta acción no está suficientemente aclarada y es controversial. En la insuficiencia renal aguda (IRA) provocada por la gentamicina y en la glomerulonefritis por complejos inmunes se ha reportado un exceso en la producción del NO, siendo la fuente más importante de óxido nítrico los macrófagos que infiltran los glomérulos y el intersticio. Sin embargo esta acción del NO también aparece como controversial ya que por una parte el NO puede proteger la estructura glomerular, al inhibir la vasoconstricción inducida por las endotelinas y los factores activados por las plaquetas, la trombosis, la adhesión e infiltración por leucocitos y macrófagos y la salida de macromoléculas a través del endotelio, la síntesis de proteínas en la matriz extracelular, la proliferación de células mesangiales y la expresión de varios factores de crecimiento vasoconstrictores. En la cirrosis existe una marcada retención hidrosalina, la cual no se debe a una alteración intrínseca renal, sino

a mecanismos extrarenales que regulan el metabolismo renal del sodio. Cuando existe cirrosis e hipertensión portal se estimula la producción del NO, lo cual ha sido probado tanto en animales de experimentación como en los seres humanos. El exceso de NO origina una vasodilatación periférica, principalmente esplácnica, lo cual a su vez provoca un llenado insuficiente del sistema arterial y una circulación hiperdinámica. La normalización de la producción del NO por pequeñas dosis de L-NAME, en ratas cirróticas con ascitis, corrige la circulación hiperdinámica, lo cual confirma el papel principal del NO en la génesis de las anomalías hemodinámicas. Esta normalización hemodinámica se acompaña de un aumento marcado de la excreción sodica y del agua libre con disminución de la ascitis en las ratas cirróticas. Por otra parte, el NO puede ser citotóxico cuando se produce la generación del peróxido nítrico al relacionarse con los aniones superóxidos. De manera tal que los factores que influyen para determinar si el NO es beneficioso o citotóxico incluyen: (1) el sitio y la cantidad de óxido nítrico producido; (2) el estadio de la enfermedad y en consecuencia los niveles de las citoquinas que inhiben o estimulan la acción de las enzimas precursoras del NO; (3) la síntesis metabólica de la l-arginina la cual puede afectar la cantidad de l-arginina disponible para las NOS; y (4) la generación de radicales libres de oxígeno. Además se considera que el NO puede ser citotóxico por otras vías como son: (1) la necrosis celular por stress oxidativo; (2) inhibiendo numerosas enzimas por S-nitrosilación; (3) inhibiendo la respiración mitocondrial, al bloquear irreversiblemente los complejos I, II y III; (4) la oxidación y la desaminación del ADN nuclear, lo cual puede conducir a la apoptosis. En conclusión, tomando en consideración la importancia del NO en la regulación fisiológica de la función renal, no es sorprendente que una alteración en sus funciones se asocie a la fisiopatología de varias enfermedades renales. La cuantificación de la producción, la identificación de las isoformas implicadas y la cinética de la aparición son necesarias para precisar mejor el papel del NO. Por tanto en el futuro, es posible que una inhibición prudente y específica de la producción del NO puede ser útil en el tratamiento de la insuficiencia renal postisquémica y en las anomalías renales de la cirrosis. Finalmente, una mejoría de la acción vasodilatadora del NO puede convertirse en un tratamiento complementario de la hipertensión arterial.

CAPITULO 20

CONCEPTOS ACTUALES SOBRE LA FISIOPATOLOGIA, CLINICA Y ALTERACIONES BIOQUIMICAS DEL SINDROME UREMICO

El termino **uremia** significa literalmente “orina dentro de la sangre” y fue inventado por Piorry en 1840 para describir las consecuencias de la acumulación de compuestos normalmente eliminados por el riñón. En la actualidad se define la uremia como el conjunto de síntomas y signos que reflejan la deficiencia de todos los sistemas orgánicos entre ellos la incapacidad renal para conservar la composición y el volumen del medio interno lo cual es su responsabilidad. Se acepta así mismo que la uremia es un estado tóxico producido por la retención de productos de desecho. Mas recientemente se considera que el síndrome urémico se caracteriza por un deterioro cuantitativo y cualitativo global del estado de bienestar, que sus manifestaciones clínicas no son especificas y que ellas reproducen los efectos de una intoxicación endógena debida por ejemplo a una sobredosis de medicamentos. Es decir que existe un deterioro bioquímico y de las funciones fisiológicas en paralelo con la progresión de la insuficiencia renal y todo lo cual resulta en una variable y compleja sintomatología. El propósito de este capítulo es el de revisar los conceptos actuales sobre el síndrome urémico, su fisiopatología y manifestaciones clínicas así como las alteraciones bioquímicas de la uremia. En la figura 20.1 se puede observar que la uremia se corresponde con la fase final en la evolución de la insuficiencia renal crónica, es decir con la insuficiencia renal crónica terminal solo susceptible de tratamiento mediante diálisis y/o transplante renal. En la fase I los riñones pueden perder hasta el 30% de su masa sin que existan datos clínicos ni bioquímicos aun cuando se considera que existe una disminución de la reserva renal funcional. En la fase II la función renal se pierde hasta en un 40%, y las cifras de nitrógeno ureico y creatinina séricos se elevan en forma paulatina. La fase III esta dominada por las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la insuficiencia renal progresiva tales como una anemia progresiva, hipertensión arterial, edemas, retención azoada, hipertrofia cardiaca radiológica y electrocardiográfica, y aparición gradual de la osteodistrofia renal. La fase IV se corresponde a la insuficiencia renal crónica terminal y es el estadio final de la evolución de la enfermedad renal progresiva, es la fase de uremia clásica la cual aparece cuando la función renal es menor del 5% de lo normal.

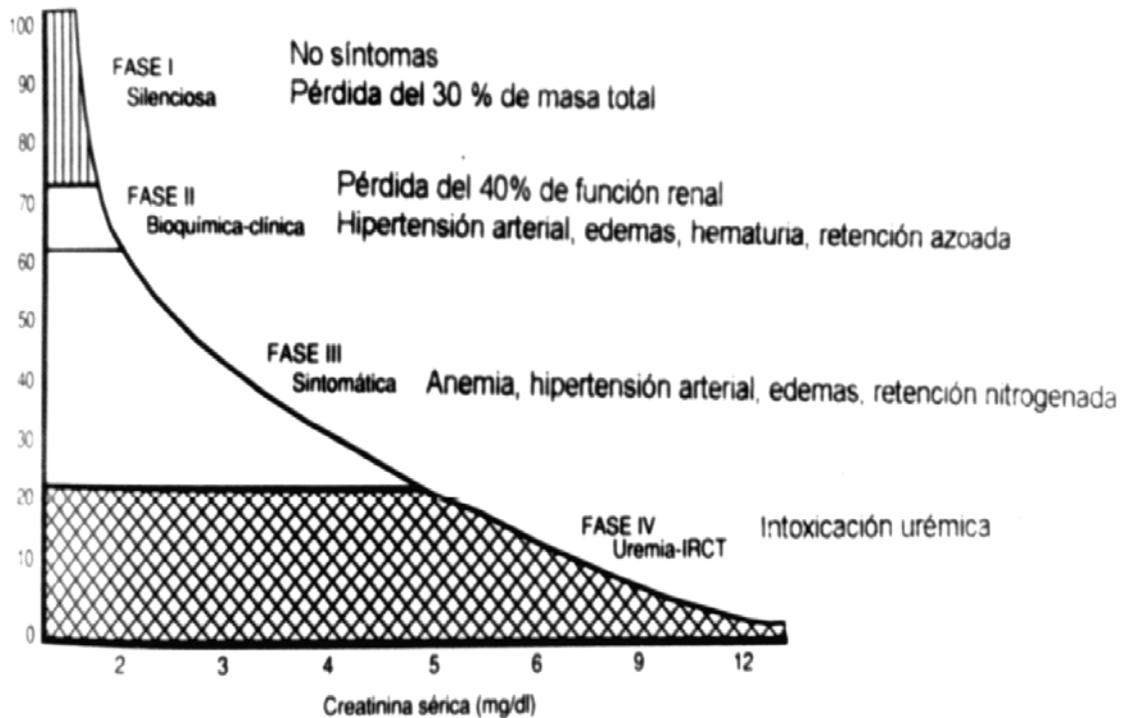


Figura 20.1 Fases de la evolución de la insuficiencia renal crónica de acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud. Primera Conferencia de Consenso, Publicación Científica N° 520. Página 75, 1989.

En la tabla 20.1 se muestran los síntomas más comunes de la uremia referidos a los sistemas cardiovascular, nervioso, hematológico, inmunitario, endocrino, la lesión ósea y manifestaciones gastrointestinales.

Tabla 20.1 Manifestaciones clínicas más comunes del síndrome urémico.

Sistema cardiovascular	Coagulación
Hipertensión arterial Insuficiencia cardiaca Estenosis o insuficiencia valvular Ateroma Pericarditis	Tendencia al sangramiento Hipercoagulabilidad
Sistema nervioso Encefalopatía Polineuritis	Sistema inmunitario Sensibilidad a las infecciones
Hematología Anemia	Sistema endocrino Intolerancia a la glucosa Impotencia
	Lesión ósea
	Alteraciones gastrointestinales

Durante la evolución de la insuficiencia renal crónica (IRC) las alteraciones cardiovasculares son constantes y sus manifestaciones son variadas: hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva, estenosis o insuficiencia valvular, ateroma acelerado, pericarditis urémica y en la fase de uremia con mucha frecuencia existe una cardiomiopatía dilatada y una hipertrofia cardiaca. Siendo las más importantes desde el punto de vista clínico: (1) la pericarditis uremica; (2) la hipertensión arterial; (3) la disfunción miocárdica; y (4) las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos asociadas con una aterosclerosis acelerada. La polineuritis uremica que lesiona el sistema nervioso autónomo sería responsable de la disminución de la reactividad de los receptores cardiacos alfa y beta y lo cual explicaría algunas de las complicaciones cardiovasculares de la uremia y se conoce así mismo que existe una disfunción autonómica en los pacientes en insuficiencia renal crónica terminal. La disminución de la compliancia diastólica que se debe a una activación de las células intersticiales y a un aumento de volumen del núcleo y del citoplasma de esas células por la acción de la uremia lo cual origina una proliferación del tejido intersticial del miocardio juega también un papel fisiopatológico importante en la

enfermedad cardiovascular del urémico. Por otra parte hoy se conoce que la pentosidina que es uno de los productos finales de la glicosilación avanzada puede jugar un papel importante en las complicaciones cardiovasculares de la insuficiencia renal crónica terminal. Se piensa así mismo que otros factores además de la hipertensión arterial y la anemia que tiene una influencia dominante sobre las función cardiovascular en la enfermedad renal terminal son importantes para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en el nefropata terminal y se han encontrado evidencia de un vinculo entre la creatinina plasmática y el incremento de la masa ventricular izquierda antes de la etapa de la insuficiencia renal crónica terminal. Se ha observado una alta prevalencia de calcificaciones valvulares siendo la mayoría de ellas sin significación hemodinámica pero su severidad se relaciona con la edad y con el tiempo en hemodialisis crónica si el paciente es dializado. La encefalopatía urémica así como la polineuropatia periférica son manifestaciones poco frecuentes actualmente ya que la diálisis previene esas manifestaciones aún cuando se pueden observar por ejemplo la encefalopatía urémica cuando se suspende la diálisis en pacientes portadores de un cáncer incurable y puede existir un daño nervioso periférico ligero en pacientes adecuadamente dializados. Sin embargo se puede señalar que las manifestaciones clínicas de la lesión del sistema nervioso central en la uremia son numerosas pudiendo existir desde una obnubilación leve hasta un coma. Por otra parte actualmente ha sido bien documentado que muchas de las manifestaciones nerviosas de la uremia son debidas al ingreso aumentado de calcio en las células nerviosas debido a la acción del hiperparatiroidismo secundario que se desarrolla en la uremia y que esas manifestaciones pueden ser prevenidas mediante la paratiroidectomia y/o la utilización de los bloqueadores de los canales del calcio como el verapamil o la nifedipina. En las complicaciones neurológicas asociadas con la uremia también participan los compuestos guanidínicos y en particular el ácido guanidinosuccinico cuyo nivel plasmático en los insuficientes renales crónicos alcanza hasta mas de 30 veces su nivel normal. En estudios recientes se ha encontrado que la acumulación del ácido guanidinosuccinico en el cerebro se incrementa a medida que la insuficiencia renal avanza y alcanza cifras superiores a los 65 nmol/gramo de tejido en hipófisis y que en animales de experimentación luego de la inyección intraperitoneal del ácido guanidinosuccinico hacen convulsiones encontrándose niveles de dicho ácido en el cerebro de estos animales comparables a los encontrados en cerebros urémicos. Además la disfunción cerebral cognoscitiva valorada por test adecuados mejora luego de un transplante exitoso. La anemia en el urémico es constante y universal y es un criterio de cronicidad en un paciente con insuficiencia renal. Así mismo la

anemia constituye uno de los factores responsables de la astenia y de la alteración de la calidad de vida de los pacientes nefrópatas crónicos terminales. Estas situaciones han mejorado dramáticamente desde que se utiliza la eritropoyetina recombinante humana en el tratamiento de esta anemia la cual es normocítica y normocrómica. Se ha observado por otra parte que en pacientes diabéticos la eritropoyetina recombinante humana mejora la anemia y también mejora el edema macular al mejorar la hipoxia celular propia de los diabéticos ya que se aumenta la capacidad de transportar oxígeno al aumentar la masa de células rojas. La anemia aregenerativa del insuficiente renal crónico se debe a la producción insuficiente de eritropoyetina por el riñón enfermo a la carencia de hierro al déficit de vitaminas y a la hiperhemolisis. En la uremia existen trastornos de la coagulación y así, se encuentra tanto una tendencia al sangramiento como un estado de hipercoagulabilidad. La tendencia al sangramiento es debida a varios factores es decir es multifactorial e intervienen por ejemplo una alteración en la adhesividad y la agregación plaquetaria, la anemia, el hiperparatiroidismo secundario, alteraciones en la producción de las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico y una producción insuficiente de tromboxano. La actividad anticoagulante de la proteína C se ha encontrado alterada y en algunos pacientes sus niveles plasmáticos están bajos y aumentan luego de la hemodialisis. Existen trabajos serios que señalan al óxido nítrico como un inductor importante en el déficit de la coagulación en la uremia. En la insuficiente renal crónica los niveles de los complejos trombina-antitrombina, plasmina – antiplasmina, el fibrinógeno y los fragmentos F1 + 2 de la protombina fueron encontrados elevados mientras que la concentración de fibronectina fue baja. Puede existir un estado de hipercoagulabilidad favorecido por un aumento en las amplitudes al tromboelastograma y un aumento en la actividad del factor de Von Willebrand, lo cual también puede encontrarse en la insuficiencia renal aguda. En la uremia existe un déficit inmunitario que no solamente es debido a la toxicidad uremica sino que también es debido al contacto del contenido vascular con el medio exterior en los circuitos sanguíneos extracorporales, a la biocompatibilidad de las membranas de diálisis, a un déficit o una resistencia a la vitamina D y/o a la presencia de lesiones anatómicas que favorecen la infección como por ejemplo los riñones poliquísticos, el reflujo vesico – ureteral. Los pacientes urémicos tienen un estado de inmunodeficiencia que coexiste paradójicamente con signos de activación de las células del sistema inmune y que es acentuado mas que corregido por la diálisis. Entre las manifestaciones clínicas que sugieren el déficit inmunitario encontramos una susceptibilidad aumentada a las infecciones y entre ellas a la tuberculosis, un aumento en la incidencia de cánceres, una producción insuficiente de

anticuerpos en particular en respuesta a la vacuna contra la hepatitis B. Los mecanismos de la disregulación del sistema inmune son la biodisponibilidad reducida de la interleukina-2 secundaria a su consumo excesivo por las células T activadas, a una baja regulación de la función fagocitaria y de los receptores opsonicos luego de sus expresión durante la activación del complemento por las membranas de diálisis, a un aumento en la producción de interleukina-1, del factor alfa de necrosis tumoral, y de la interleukina-6 por los monocitos activados y del CD23 por los linfocitos B. Por otra parte se han logrado identificar dos estructuras peptídicas que tienen un efecto inhibitorio marcado sobre las diferentes funciones inmunitarias, uno de estos compuestos tiene una estructura parecida a la de la molécula de la beta2 – microglobulina. En los pacientes con insuficiencia renal crónica la función fagocitaria de los neutrófilos polimorfonucleares es normal pero su función destructora se encuentra alterada y esta función anormal de los polimorfonucleares neutrófilos fue corregida por el tratamiento con diálisis peritoneal ambulatoria continua y por tanto se sugiere que en esta anomalía participan toxinas uremicas dializables. En los urémicos existe un estado de hipercatabolismo producto de las alteraciones endocrinas referidas al metabolismo de los hidratos de carbono, a las hormonas tiroideas, a la hormona del crecimiento y a las hormonas de la reproducción. Se conoce desde hace tiempo que en los pacientes renales terminales existe una intolerancia a la glucosa a la cual contribuyen una resistencia a la acción de la insulina y una alteración en la secreción de la insulina. La resistencia a la acción de la insulina es debida principalmente a una alteración en la captación de glucosa por el músculo mientras que la secreción de insulina en respuesta a la hiperglicemia es variable es decir puede estar aumentada, normal o disminuida. También se ha reportado que los niveles elevados de la hormona paratiroidea en la uremia alteran la secreción de insulina desde los islotes pancreáticos y que la 1,25 (OH)₂ D₃ influye en el control glicémico a largo plazo y sobre todo en los pacientes nefrópatas moderados. En cuanto al metabolismo de las hormonas tiroideas en la insuficiencia renal crónica terminal se encuentran algunas alteraciones como son por ejemplo niveles basales elevados de TSH, una respuesta lenta de la TSH a la TRH, ritmo diurno ausente o disminuido de la TSH, glicosilación alterada de la TSH y los niveles totales y libres de la T₃ y T₄ pueden estar reducidos o normales. También se ha señalado por otra parte que la liberación de la TSH puede estar inhibida por un mecanismo dependiente de la dopamina. En relación a la hormona del crecimiento se observa que los niveles basales de la misma se encuentran elevados pero esta situación no impide que exista un retardo en el crecimiento de los niños urémicos y se ha comprobado que la administración de la hormona del

crecimiento recombinante humana corrige el retardo del crecimiento en los niños y mejora la utilización de las proteínas en los hemodializados adultos. En cuanto a las hormonas de la reproducción en las mujeres urémicas se observa que la FSH, la progesterona y el estradiol tienen tendencia a igualar y la LH a exceder los niveles observados en la fase folicular del ciclo menstrual de las mujeres normales. En los hombres urémicos se puede observar una elevación de la LH y una disminución de la testosterona lo cual origina impotencia agravada por el aumento de la prolactina que origina galactorrea y amenorrea en las mujeres. Se ha observado que cuando los pacientes masculinos en uremia y hemodializados reciben eritropoyetina recombinante humana para el tratamiento de su anemia los niveles plasmáticos de testosterona y estradiol se incrementan. Así mismo cuando los pacientes reciben terapia con la eritropoyetina recombinante humana además de mejorar su calidad de vida se ha demostrado un efecto beneficioso sobre la función sexual de los pacientes urémicos en tratamiento dialítico. La osteodistrofia renal es una complicación debilitante de la insuficiencia renal crónica y se debe a mecanismos diferentes como son el hiperparatiroidismo secundario, la toxicidad aluminica, el déficit o resistencia a la vitamina D, una osteopenia intrínseca y la acumulación de la beta2-microglobulina. El hiperparatiroidismo secundario se desarrolla como consecuencia de bajos niveles plasmáticos de calcio y de la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ y altos niveles de fosfatos con aumento de la transcripción del gen de la parathormona por el déficit de la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$. En estudios recientes se ha podido comprobar que el **set-point** del calcio es normal o ligeramente elevado indicando una reactividad paratiroidea normal al calcio en la insuficiencia renal crónica. En la toxicidad aluminica además de la acumulación del aluminio necesario para el desarrollo de la osteopatía aluminica también existe una depresión de la actividad paratiroidea. La retención de toxinas urémicas en la insuficiencia renal crónica terminal es responsable de inhibir la actividad de la enzima 1α – hidroxilasa necesaria en el riñón para la síntesis del calcitriol comprobándose que se disminuye la síntesis genómica de dicha enzima. También se ha comprobado que una producción insuficiente del factor de crecimiento IGF-1 contribuye al déficit de la osteoformación e independientemente de los niveles plasmáticos de la parathormona. En los pacientes urémicos se han encontrado signos y síntomas gastrointestinales. En estudios recientes se ha comprobado que la gastritis erosiva, la esofagitis erosiva y la úlcera esofágica son las causas más comunes de sangramiento digestivo en los pacientes con insuficiencia renal crónica y que la tasa de mortalidad es mucho más elevada en estos pacientes que en la población en general. La gastrina circulante se encuentra elevada en los pacientes urémicos debido quizás por una parte a una mayor secreción y por la

otra a un metabolismo disminuido y como la gastrina se considera ahora que tiene propiedades tróficas y secretorias, estos hechos pueden explicar la hipertrofia del tracto gastrointestinal asociada a la insuficiencia renal crónica. Los niveles plasmáticos de varias hormonas polipeptídicas que participan en la modulación de la motilidad gastrointestinal y en la regulación del hambre y la saciedad se encuentran elevados en la uremia y se piensa que estas alteraciones humorales pueden actuar sobre la musculatura lisa intestinal y en áreas particulares dentro del sistema nervioso central y ser responsables de las alteraciones de la motilidad gastrointestinal, de la anorexia, de las náuseas y vómitos que se observan en los uremicos sintomáticos. En estudios recientes se ha podido comprobar que en pacientes en insuficiencia renal crónica terminal tratados por hemodiálisis existe una elevación de las enzimas pancreáticas lo cual en general no refleja una relevante pancreatopatía pero la disminución de la quimiotripsina fecal que se observa en esos mismos pacientes puede indicar la presencia de una disfunción pancreática. En la uremia existen alteraciones bioquímicas referidas a que un buen número de funciones enzimáticas y metabólicas se encuentran deprimidas como por ejemplo la gluconeogénesis, la deshidrogenasa láctica, el contenido mitocondrial de calcio, el consumo mitocondrial de oxígeno, la degradación de la insulina, la bomba de Na/K, el déficit intrínseco de las mitocondrias. Se ha postulado que las alteraciones en el metabolismo energético del músculo son debidas a cambios intrínsecos en las enzimas claves que garantizan la energía necesaria para el metabolismo muscular y que además estos cambios intrínsecos enzimáticos explican también los efectos observados en el metabolismo oxidativo en los músculos de los pacientes uremicos. Por otra parte la actividad de las enzimas antioxidantes como el superóxido dismutasa se encontraba elevada en los glóbulos rojos de los pacientes uremicos no dializados y baja en los pacientes dializados lo cual puede contribuir al incremento del daño oxidativo en la uremia y el desarrollo de las complicaciones uremicas. En la uremia se pueden encontrar dos tipos de alteraciones en cuanto a la unión de los medicamentos a las proteínas y así se observa una disminución de esa unión de las moléculas ácidas y por tanto aumenta su fracción libre como es el caso de medicamentos tales como la teofilina, la fenilhidantoína, el metotrexato, el diazepam y los salicilatos los cuales en el urémico pueden originar cierto grado de toxicidad. Por el contrario ciertos medicamentos alcalinos como la cimetidina, el propranolol, la clonidina aumentan su unión a las proteínas y este aumento de los sitios de unión en las proteínas para este tipo de medicamentos se debe a un aumento en la concentración de la glucoproteína alfa 1 ácida ya que en los urémicos su eliminación por el riñón esta disminuida. Finalmente además de la retención

de los metabolitos activos también se puede acumular la molécula original como es el caso de la teofilina y de esta manera su toxicidad es mayor en los uremicos.

BIBLIOGRAFIA

- Adamson JW, Ersbash JW. The use of recombinant human erythropoietin in humans. Molecular control of hemopoiesis. Wiley, Chichester (Cina Foundation Symposium 148). 186 – 200, 1990.
- Alarcon G, Ugarte C, López L, Cartes F, Soto JR. Hallazgos ecocardiográficos en pacientes en hemodiálisis crónica. *Nefrología Latinoamericana*. 3: 248, 1996.
- Anderson S, Brenner B. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med*, 80: 435-442, 1986.
- Andres DL, Pandian MR, Endres DB, Kopp JB. Plasma insulinlike growth factor and bone formation in uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 36: 471-477, 1989.
- Ardailou R. Active fragments of angiotensin II: enzymatic pathways of synthesis and biological effects. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 6: 28-34, 1997.
- Bachmann S, Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization and function. *Am J Kidney Dis*, 24: 112-129, 1994.
- Bakris GL. Hipertension. En: Stein JH (ed). **Medicina Interna, diagnóstico y tratamiento**. Tercera Edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 171-187, 1995.
- Baliga R, George VT, Ray PE, Holliday MA. Effects of reduced renal function and dietary protein on muscle protein synthesis. *Kidney Int*, 39: 831 – 835, 1991.
- Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis*, 29: 465-477, 1997.
- Bank N, Aynedjlan HS. Role of EDRF (nitric oxide) in diabetic renal hyperfiltration. *Kidney Int*, 43: 1306-1312, 1993.
- Barbanel C, Noel LH. Glomerulonefritis extramembranosa. En: Hamburger J, Crosnier J, Grunfeld JP (eds). **Nefrología**. Tomo I. Ediciones Toray SA, Barcelona. 485-501, 1982.
- Baylis C, Harton P, Engels K. Endothelial derived relaxing factor controls renal hemodynamics in the normal rat kidney. *J Am Soc Nephrol*, 1: 875-881, 1990.
- Beasley D, Brenner BM. Role of nitric oxide in hemodialysis hypotension. *Kidney Int*, 38: S96-S100, 1992.
- Beaufils M, Uzan S. Pregnancy nephropathies. *Presse Med*, 22: 1921-1927, 1993.

- Bender FH. Successful treatment of severe hyponatremia in a patient with renal failure using continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 32: 829-831, 1998.
- Bergström J. Uremic toxicity. En: Kopple JD, Massry SG (eds). *Nutritional management of renal disease*. Williams & Wilkins. Baltimore. 97-100, 1997.
- Biondi ML, Bolterman RJ, Romero JC. Zonal changes of guanidine 3'5' cyclic monophosphate related to endothelium-derived relaxing factor in dog renal medulla. *Renal Physiol Biochem*, 15: 16-22, 1992.
- Biondi ML, Dousa T, Vanhoutte P, Romero JC. Evidences for the existence of endothelium-derived relaxing factor in the renal medulla. *Am J Hypertens*, 3: 876-878, 1990.
- Bommer J. Sexual dysfunction in chronic renal failure. In: Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds). **Oxford textbook of clinical nephrology**. Oxford University Press, Oxford. 1329-1443, 1992.
- Borrero J. Epidemiología y terapéutica. En: Organización Panamericana de la Salud (ed). *Insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante*. Primera Conferencia de Consenso. Organización Panamericana de la Salud, Publicación Científica n° 520, Washington. 75-77, 1989.
- Brater DC. Mecanismos de resistencia aux diuréticos: conséquences cliniques. En: Funk-Brentano JL, Bach JF, Kreis H, Grunfeld JP (eds). *Actualités Néphrologiques de l'Hopital Necker*, Flammarion Medicine Sciences, París. 387-486, 1992.
- Brenner BM, Coe FL, Rector FC. **Nefrología**. Editorial Médica Panamericana, Bogotá. 94-95, 156-157, 171-207, 1988.
- Caraballo A. **Manual de Emergencias Médicas**. Consejo de Publicaciones, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. 83-89, 1998.
- Caraballo A. **Manual de Emergencias Médicas**. Consejo de Publicaciones, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. 62-82, 1998.
- Cattell V, Cook T. The nitric oxide pathway in glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 4: 359-364, 1995.
- Chatziantoniou C, Pauti MD, Pinet F, Promeneur D, Dussaule JC, Ardaillou R. Regulation of renin release is impaired after nitric oxide inhibition. *Kidney Int*, 49: 626-633, 1996.
- Ciccotosto GD, Dawborn JK, Hardy KJ, Shulkes A. Gastrin processing and secretion in patients with end-stage renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 3231-3238, 1996.
- Cohen JJ. El paciente con bicarbonato plasmático, PCO₂ arterial o pH anormales. En: Schrier RW (ed). **Manual de Nefrología. Diagnóstico y tratamiento**. Salvat, Barcelona. 53-66, 1985.

- Cohen-Solal ME, Sebert JL, Moriniere PH, Fournier A. L'ostéopathie adynamique de l'insuffisance rénale. Role de l'aluminium. *Rev Rhum*, 60: 361-364, 1993.
- Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum Cistatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis*, 36: 29-34, 2000.
- Conjard A, Ferrier B, Martin M, Caillette A, Carrier H, Baveres G. Effects of chronic renal failure on enzymes of energy metabolism in individual human muscle fibers. *J Am Soc Nephrol*, 6: 68-74, 1995.
- Connolly JO, Weston CE, Hendry BM. HIV associated renal disease in London hospitals. *QJM*, 88: 627-634, 1995.
- Contreras R, Escudero E, Hurtado M, Urcia J, Pérez E, Zavala R, y col. Disfunción autonómica (DA) en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en programa de hemodiálisis (HD). *Nefrología Latinoamericana*. 3: 246, 1996.
- Costigan MG, O'Callaghan CA, Lindup WE. Hypothesis: is accumulation of a furan dicarboxylic acid (3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionic acid) related to the neurological abnormalities in patient with renal failure? *Nephron*. 73: 169-173, 1996.
- De Los Rios JE, Alcazar-Arroyo R. Síndrome nefrótico. En: Ferraras-Valenti P, Rozman C (eds). **Medicina Interna**. Volumen I. Mosby-Doyma Libros, Madrid. 876-881, 1995.
- De Torrente AM. El paciente con proteinuria o con un sedimento urinario anormal. En: Schrier RW(ed). **Manual de Nefrología. Diagnóstico y tratamiento**. Salvat, Barcelona. 123-143, 1985.
- Delacretaz E, de Quay N, Waeber B, Vial Y, Schulz PE, Burnier M, et al. Differential nitric oxide synthase activity in human platelets during normal pregnancy and preeclampsia. *Clin Sci (Colch)*, 88: 607-610, 1995.
- Della Bruma R, Kurtz A, Schriker K. Regulation of renin synthesis in the juxtaglomerular cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 5: 16-19, 1996.
- Descamps-Latscha B. The immune system in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2: 883-891, 1993.
- Dhiman RK, Poddar V, Sharma BC, Arora P, Saraswat VA, Pandey R et al. Membranous glomerulonephritis in association with ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol*, 17: 62, 1998.
- Diez J. Tratamiento diurético del edema de origen cardíaco y del edema de origen renal. *Nefrología*. 10 (Suppl. I): 65-71. 1990.
- Dimitrov Y, Petitjean P, Hanndouche T. Kidney and nitric oxide. *Nephrologie*. 18: 41-46, 1997.

- Dominiczak AF, Bohr DF. Nitric oxide and hypertension in 1995. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 5: 174-180, 1995.
- Droste C, von Planta M. Medicina interna. Memorix. Especial. PEV-IATROS Ediciones LTDA, México. 166-167, 1997.
- Du Toit PJ, Van Aswegen CH, Steinmann CM, Klue L, Du Plessis DJ. Does urokinase play a role in renal stone formation? *Med Hypotheses*. 49: 57-59, 1997.
- Dunn MJ. El paciente hipertenso. En: Schrier RW (ed) **Manual de Nefrología. Diagnóstico y tratamiento**. Salvat, Barcelona. 239-265, 1985.
- Edwards RM, Trizna W. Modulation of glomerular arteriolar tone by nitric oxide synthase inhibitors. *J Am Soc Nephrol*, 4: 1127-1132, 1993.
- El Manual Merck**. Alteraciones del equilibrio acidobásico. Octava edición española. Doyma. 1098-1105, 1990.
- El Nahas AM, Muchaneta-Kubara EC, Essawy M, Soylemezoglu O. Renal fibrosis: insights into pathogenesis and treatment. *Int J Biochem Cell Biol*, 29:55-62, 1997.
- Elias AN, Vaziri ND, Pandian MR, Iyer K, Ansari MD. Dopamine and TSH secretion in uremic male rats. *Horm Res*, 27: 102-108, 1987.
- Ellis D, Ellis A. Acute and chronic renal failure: general considerations. In: Schwartz GR, Cayten CG, Mangelsen M, Mayer TA, Hanke B (eds). **Principles and practice of emergency medicine**. Volume I. Lea Fabirger, London. 1603-1604, 1992.
- Epstein M. The benefits of ACE inhibitors and calcium antagonists in slowing progressive renal failure: focus on fixed-dose combination antihypertensive therapy. *Ren Fail*, 18: 813-832, 1996.
- Erdem Y, Ugur Yalcin A, Oymak O, Yasavul U, Turgan C, Caglat S. Ciclosporin A in lupus nephritis. *Nephron (letter)* 72: 332, 1996.
- Esparza N, Diez J. Aspectos básicos de los diuréticos. *Nefrología*. **10** (Suppl. I): 14-24. 1990.
- Feehally J. Immunoglobulin A nephropathy: fish oils and beyond. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 5: 442-446, 1995.
- Feldman P, Griffith OW, Stuehr DJ. The surprising life of Nitric Oxide. *Chem Eng News*, 71: 25-38, 1993.
- Fernandez de Monter C. Estudio Clínico Descriptivo sobre Insuficiencia Renal Crónica en el Hospital Universitario de Los Andes 1984-1987. 67 p. Trabajo de Ascenso a la Categoría de Profesor Agregado. Universidad de Los Andes. Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Mérida, Venezuela. 1989.

- Ferrario R, Takahashi K, Fogo A, Badr KF, Munger KA. Consequences of acute nitric oxide synthesis inhibition in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 4: 1847-1854, 1994.
- Fogazzi G, Sheerin NS. IgA-associated renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 5: 134-140, 1995.
- Fogazzi GB, Ponticelli C. Microscopic hematuria diagnosis and management. *Nephron*. 72: 125-134, 1996.
- Friedman ES, Brown CD, Berman DH. Erythropoietin in diabetic macular edema and renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 26: 202-208, 1995.
- Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*, 3: 2007-2018, 1989.
- Furchgott RF, Zawadzki ZA JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature (London)*. 288: 373-376, 1980.
- Gamba G. Transporte de sodio: de diureticos a moléculas y enfermedades. *Nefrología clínica. XV International Congress of Nephrology. XI Latinoamerican Congress of Nephrology, Buenos Aires. Syllabus*. 45-51, 1999.
- Ganong WF. **Fisiología médica**. El Manual Moderno, S.A. de C.V., México. 632-633, 1994.
- Gardes J, Gonzalez MF, Alhenc-Gales F, Menard J. Influence of sodium diet on L-NAME effects on renin release and renal vasoconstriction. *Am J Physiol*, 267: F798-F804, 1994.
- Geokas MC, Lakatta EG, Makinodan T, Timiras PS. The aging process. *Ann Intern Med*, 113: 455-466, 1990.
- Gifford RW. Antihypertensive therapy. Angiotensin-Converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and calcium antagonists. *Med Clin North Am*, 81: 1319-1333, 1997.
- Glasscock RJ, Cohen AH, Adler SG. Primary glomerular disease. In: Brenner BM (ed). **The Kidney**. Volume II. WB Saunders Company, Philadelphia. 1402-1410, 1996.
- Gordillo Paniagua G. Nefropatías tubulointersticiales. En: Gordillo Paniagua G (ed). **Nefrología Pediátrica**. Mosby/Doyma Libros, Madrid. 284-288, 1996.
- Grases F, Costa-Bauza A, Garcia-Ferragut L. Biopathological crystallization: a general view about the mechanisms of renal stone formation. *Adv Colloid Interface Sci*, 74: 169-194, 1998.
- Guilarte LM. Síndrome obstructivo urinario. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mimeografiado 11 p.

- Haag-Weber M, Mai B, Horl WH. Isolation of a granulocyte inhibitory protein from uremic patients with homology b2-microglobulin. *Nephrol Dial Transplant*, 9: 382-388, 1994.
- Hamburger J, Grunfeld JP, Xerri A, Auvert J. **Nefrologia-Urología**. Flammarion, Paris. 58-61, 1972.
- Hannedouche T, Kunz K, Muller S, Chantrel F. Homocystéine et insuffisance rénale. *Actualités néphrologiques de l'hopital Necker*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris. 227-245, 1998.
- Harrington AY, Zimmerman SW. **Fisiopatología Renal**. Editorial Limusa, S.A. de C.V., México. 244-245, 1987.
- Helin K, Honkanen E, Mets J, Tornroth T. A case of membranous glomerulonephritis associated with adenocarcinoma of pancreas. *Nephrol Dial Transplant*, 13: 1049-1050, 1998.
- Hirschl MM, Herkner H, Bur A, Woisetschlager C, Gamper G, Frossard M et al. Course of blood pressure within the first 12 h of hypertensive urgencies. *J Hypertens*, 16: 251-255, 1998.
- Hocqueloux L, Barboteu M, Vincent F, Meria P, Le Gall JR. Pheochromocytoma mimicking septic shock. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 90: 1313-1316, 1997.
- Holzgrene H. Treatment of hypertension in the elderly. *Drugs*. 46(Suppl. 2): 24-31, 1993.
- Hostetter TH. Mechanisms of diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 23: 188-192, 1994.
- Houston MC. Pathophysiology, clinical aspects, and treatment of hipertensive crisis. *Prog Cardiovas Dis*, 32: 99-148, 1989.
- Hsu CH, Patel SR, Young EW. Mechanism of decreased calcitriol degradation in renal failure. *Am J Physiol*, 262: F192-F198, 1992.
- Ito S, Ren Y. Evidence for the role on nitric oxide in macula densa control of glomerular hemodynamics. *J Clin Invest*, 92: 1093-1098, 1993.
- Jaeger P. Genetic versus environmental factors in renal stone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 5: 342-346, 1996.
- Jaimes EA, Nath KA, Raj L. Hydrogen peroxide downregulates IL-1-driven mesangial iNOS activity: implications for glomerulonephritis. *Am J Physiol*, 272: F721-F728, 1997.
- Jansen A, Cook T, Taylor GH, Largen P, Riveros-Moreno V, Moncada S, et al. Induction of nitric oxide synthase in rat immune complex glomerulonephritis. *Kidney Int*, 45: 1215-1219, 1994.
- Jansen A, Lewis S, Cattel V, Cook HT. Arginase is a mayor pathway of L-arginine metabolism in nephritic glomeruli. *Kidney Int*, 42: 1107-1112, 1992.

- Johnson DB, Dell'Italia LJ. Cardiac hypertrophy and failure in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 6: 186-191, 1996.
- Johnstone LM, Jones CL, Grigg LE, Wilkinson JL., Walker RG, Powel HR. Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int*, 50: 998-1006, 1996.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-5). *Arch Intern Med*, 153: 154-183, 1993.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-6). *Arch Intern Med*, 157:2413-2446, 1997.
- Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid disease in chronic renal failure. *Endocr Rev*, 17: 45-63, 1996.
- Kelly CJ, Neilson EG. Tubulointerstitial nephritis. In: Brenner BM(ed). **The Kidney**. Volume II. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1655-1679, 1996.
- Kerwin J, Heller M. The arginine-nitric oxide pathway: a target for new drugs. *Med Res Rev*, 14: 23-74, 1994.
- Ketteler M, Border WA, Noble NA. Cytokines and L-arginine in renal injury and repair. *Am J Physiol*, 267: F197-F204, 1994.
- Ketteler M, Marita I, Border WA, Noble NA. Nitric oxide prevents mesangial cell lysis in experimental glomerulonephritis. (Abstract). *J Am Soc Nephrol*, 4: A610, 1993.
- King A, Levey A. Dietary protein and renal function. *J Am Soc Nephrol*, 3: 1723-1737, 1993.
- King AJ. Nitric oxide and the renal hemodynamic response to proteins. *Semin Nephrol*, 15: 405-414, 1995.
- Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M, Inoue T, Itoh J, Takamori H, et al. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron*. 64: 32-36, 1993.
- Klahr S. Chronic renal failure: management. *The Lancet*. 338: 423-427, 1991.
- Kleinknecht D. Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome, and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol*, 15:228-235, 1995.
- Kobrin I, Charlton V, Bursztyrn M. New developments in drug therapy of hypertension. *Med Clin North Am*, 81: 1359-1371, 1997.
- Kobrin S, Aradhye S. Preventing progression and complications of renal disease. *Hospital Medicine*. 33: 11-40, 1997.
- Kone BC. Nitric oxide in renal health and disease. *Am J Kidney Dis*, 30: 311-333, 1997.

- Kramer L, Madl C, Stockenhuber F, Yeganehfar W, Eisenhuber E, Derfler K, et al. Beneficial effect of renal transplantation on cognitive brain function. *Kidney Int*, 49: 833-838, 1996.
- Krishan I. Epidemiología de la hipertensión: definición, determinantes y riesgos. En: Rodicio JL, Romero JC (eds). **Tratado de Hipertensión**. Salvat Editores S.A., Barcelona. 1-9, 1986.
- Lahera V, Navarro-Cid J, Cachafeiro V, García-Estaño J, Ruilope LM. Nitric oxide, the kidney, and hypertension. *Am J Hypertens*, 10:129-140, 1997.
- Lamb EM, Fluck RJ, Vento TR, Woodhead JS, Raine AEG, Dawnay AB. Effects of parathyroid hormone and 1,25 (OH)₂ D₃ on protein glycation in moderate uraemia. *Nephron*. 74: 295-300, 1996.
- Le Gall JR. Desequilibrios hidroelectrolíticos. En: Hamburger J, Godeau P (eds). **Tratado de Medicina**. Tomo 1. El Ateneo, Buenos Aires. 5-13, 1985.
- Legrain M, Suc JM. **Manual de Nefrología**. Masson, Barcelona. 232-244, 1983.
- Levillain O, Hus-Citharel A, Morel F, Bankir L. Arginine synthesis and rabbit nephron: localization and functional significance. *Am J Physiol*, 264: F1038-F1045, 1993.
- Levine B. Treatment of hypertension in the elderly. *Clin Ther*, 16: 732-751, 1994.
- Lewis W, Alving A. Changes with age in the renal function in adult men. *Am J Physiol*, 123: 500-515, 1938.
- Lindheimer MD. Pre-eclampsia-eclampsia 1996: preventable? Have disputes on its treatment been resolved? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 5: 452-458, 1995.
- Llach J, Salmeron M, Gines P, Arroyo V. Tratamiento diurético de la ascitis. *Nefrología*. **10** (Suppl. I): 72-80. 1990.
- Liaño F, Pascual J. Diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo. En: Hernando Avendaño L (ed). **Nefrología Clínica**. Editorial Medica Panamericana, Madrid. 488-499, 1997.
- Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med*, 120: 227-237, 1994.
- MaCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Poston L. Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 168: 1323-1330, 1993.
- Madsen JC, Rasmussen AQ, Ladefoged SD, Schwarz P. Parathyroid hormone secretion in chronic renal failure. *Kidney Int*, 50: 700-705, 1996.
- Mahler C. Guanidino compound levels in brain regions of non-dialysed uremic patients. *Neurochem Int*, 27: 227-237, 1995.

- Mall G, Rambašek M, Neumesteir A, Kollmar S, Vetterlein F, Ritz E. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia, implications for cardiac compliance. *Kidney Int*, 33: 804-811, 1988.
- Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Buczek W, Mysliwiec M. Hemostasis, platelet function and serotonin in acute and chronic renal failure. *Thromb Res*, 83: 351-361, 1996.
- Man NK, Rondon-Nucete MR, Kamoun P, Pleau JM, Zingraff J, Jungers P. L'acide guanidino-succinique chez les urémiques traités par hémodialyse périodique. *J Urol Nephrol*, 78: 750-755, 1972.
- Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem*, 268: 12231-12234, 1993.
- Martin PY, Féraillé E. Le monoxyde d'azote dans les maladies rénales. In: Grünfeld JP, Bach JF, Kreis H (eds). *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris. 79-95, 1999.
- Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal insufficiency study group. *N Engl J Med*, 334: 939-945, 1996.
- Massry SG, Glasscock RJ. **Nefrología**. Tomo 2. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 1489-1520, 1985.
- Massry SG, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol*, 14: 219-231, 1994.
- Massy ZD, Chadeaux-Vekemans B, Chevalier A, Bader CA, Drüeke TB, Legendre C, et al. Hyperhomocysteinaemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 9: 1103-1108, 1994.
- Matsushita Y, Hara S. Glucose intolerance in chronic renal failure. *Nippon Rinsho*, 54: 2715-2718, 1996.
- Mattson DL, Roman RJ, Cowley AW. Role of nitric oxide in renal papillary blood flow and sodium excretion. *Hypertension*. 19: 766-769, 1992.
- McGrath PC, Sloan DA, Schwartz RW, Kenady DE. Advances in the diagnosis and therapy of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol*, 10: 52-57, 1998.
- McVicar MI, Chandra M, Margouleff D, Zanzi Y. Splenic hypofunction in the nephrotic of childhood. *Am J Kidney Dis*, 7: 395-401, 1986.
- Meyrier A, Simon P, Montseny JJ, Eladari D, Charasse C. Néphropathies artérielles et néphroangiosclérose. *Épidémiologie et physiopathologie*.

- Actualités Néphrologiques de l'hôpital Necker. Flammarion Médecine-Sciences, Paris. 145-183, 1996.
- Mimic-Oka J, Simic T, Ekmescic V, Dragicevic P. Erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in different stages of chronic renal failure. *Clin Nephrol*, 44: 44-48, 1995.
- Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D, Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review literature. *Medicine-Baltimore*. 74: 63-73, 1995.
- Mordchai R, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayyan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med*, 128: 982-988, 1998.
- Morris KP, Skinner JR, Hunter S, Coulthard MG. Cardiovascular abnormalities in end-stage renal failure: the effect of anaemia or uraemia?. *Arch Dis Child*, 71 (Suppl. 2): 119-122, 1994.
- Morrisey JJ, McCracken R, Kaneto H, Vehaskari M, Montani D, Klahr S. Location of an inducible nitric oxide synthase mRNA in the normal kidney. *Kidney Int*, 45: 998-1005, 1994.
- Moxey-Mims MM, Stapleton FB, Feld LG. Applying decision analysis to management of adolescent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 8: 660-664, 1994.
- Mundel P, Bachmann S, Bader M, Fischer A, Kummer W, Mayer B, et al. Expression of nitric oxide synthase in kidney macula densa cells. *Kidney Int*, 42: 1017-1019, 1992.
- Murphy EA, Fox JG, Galbraith I, Madhok R, Jones JM, Capell HA. The spectrum of disease associated with a positive ANCA. *Clin Rheumatol*, 12: 327-331, 1993.
- Narita I, Border WA, Ketteler M, Ruoslahti E, Noble NA. L-arginine may mediate the therapeutic effects of low protein diets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 4552-4556, 1995.
- Nguyen P, Toupance O, Chanard J, Potron G. Variations of protein C in uremic hemodialysed patients. *Tromb Res*, 69: 509-518, 1993.
- Nicot G, Charmes JP, Lachatre G, Sautereau D, Valette JP, Eichler B, et al. Theophylline toxicity risks and chronic renal failure. *Int J Clin Pharmacol*, 27: 398-401, 1989.
- Nishida K, Harrison DG, Navas JP, Fisher AA, Dockery SP, Uematsu M, et al. Molecular cloning and characterization of the constitutive bovine aortic endothelial cell nitric oxide synthase. *J Clin Invest*, 90: 2092-2096, 1992.
- Nissenson AR. Acute renal failure: definition and pathogenesis. *Kidney Int*, (Suppl. 66): S7-S10, 1998.

- Nitsch DD, Ghilardi N, Muhl H, Nitsch C, Brune B, Pfeilschifter J. Apoptosis and expression of inducible nitric oxide synthase are mutually exclusive in renal mesangial cell. *Am J Pathol*, 150: 889-900, 1997.
- Niwa T, Ise M, Miyazaki T, Meada K. Suppressive effect of an oral sorbent on the accumulation of p-cresol in the serum of experimental uremic rats. *Nephron*. 65: 82-87, 1993.
- Noguera A. **Lupus eritematoso sistémico**. Consejo de Publicaciones, ULA, Mérida, Venezuela. 151-165; 361-364, 1994.
- Noris M, Benigni A, Boccardo P, Aiello S, Gaspari F, Todeschini M, et al. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int*, 44: 445-450, 1993.
- Odetti P, Cosso L, Pronzato MA, Dapino D, Gurreri G. Plasma advanced glycosylation end-products in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 10: 2110-2113, 1995.
- Organización Panamericana de la Salud. Insuficiencia renal crónica. Diálisis y trasplante renal. Primera conferencia de consenso. Publicación Científica N° 520 73-77, 1989.
- Ortiz A, Méndez A, Parra EG, Rodeles M, Ortiz Arduan A. Hipomagnesemia familiar con hipercalcemia. *Nefrología*. 12: 50-55, 1992.
- Parreira M, Custodio P, Sa J, Mendes J, Mendes AP, Pocas J. Vasculitis associated with ANCA. *Acta Med Port*, 7: 353-357, 1994.
- Paxton JW. Alpha 1-acid glycoprotein and binding of basic drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 5: 635-648, 1983.
- Pedersen MM, Mogensen CE, Schonau F, Moller B, Lykke G, Pedersen O. Renal effects from limitation of high dietary protein in normoalbuminuric diabetic patients. *Kidney Int*, 36 (Suppl. 27): S115-S121, 1989.
- Perrone HC, Ajzen H, Toporovski J, Schor N. Metabolic disturbance as a cause of recurrent hematuria in children. *Kidney Int*, 39: 707-710, 1991.
- Pfeilschifter J, Kunz D, Muhl H. Nitric oxide: an inflammatory mediator of glomerular mesangial cells. *Nephron*. 64: 518-525, 1993.
- Pitts RF. **Physiologie du rein et du milieu intérieur**. Masson & Cie, Paris. 235-236, 1970.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 341: 709-717, 1999.
- Pollock C, Pei-Ling L, Gyory AZ, Grigg R, Galery EDM, Caterson R, et al. Dismorphism of urinary red blood cells. *Kidney Int*, 36: 1045-1049, 1989.
- Porter CJ, Burden RP, Morgan AG, Daneil I, Fletcher J. Impaired polymorphonuclear neutrophil function in end-stage renal failure and its

- correction by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*. 71: 133-137, 1995.
- Porush JG. El riñón en el envejecimiento. En: Greenberg A (ed). **Tratado de enfermedades renales**. Segunda Edición. Harcourt Brace, Madrid.410-414, 1999.
- Rahamimov R, Silver J. The molecular basis of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Isr J Med Sci*, 30: 26-31, 1994.
- Raij L, Romero JC. Riñón en la hipertensión arterial. En: Rodicio JL, Romero JC (eds).**Tratado de Hipertensión**. Salvat, Barcelona. 107-111, 1986.
- Raij L, Shultz PJ. Endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide: effects on and production by mesangial cells and glomerulus. *J Am Soc Nephrol*, 3: 1435-1441, 1993.
- Rambausek M, Mann JFE, Mall G, Kreusser W, Ritz E. Cardiac findings in experimental uremia. *Contrib Nephrol*, 52: 125-133, 1986.
- Ravelli AM. Gastrointestinal function in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*, 9: 756-762, 1995.
- Reckelhoff JF, Kellum JA, Racusen LC, Hildebrandt DA. Long-term dietary supplementation with L-arginine prevents age-related reduction in renal function. *Am J Physiol*, 272: 1768-1774, 1997.
- Reid IA. Role of nitric oxide in the regulation of renin and vasopressin secretion. *Front Neuroendocrinol*, 15: 351-383, 1994.
- Rengasamy A, Johns RA. Regulation of nitric oxide synthase by nitric oxide. *Mol Pharmacol*, 44: 124-128, 1993.
- Reyes AA, Karl IE, Kissane J, Klahr S. L-arginine administration prevents glomerular hyperfiltration and decreases proteinuria in diabetic rats. *J Am Soc Nephrol*, 4: 1039-1045, 1993.
- Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, Lovisollo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension*. 20: 298-303, 1992.
- Ritz E, Matthias S, Seidel A, Reichel H, Szabo A, Horl WH. Disturbed calcium metabolism in renal failure – pathogenesis therapeutic strategies. *Kidney Int*, 42: S37-S42, 1992.
- Rivas-Cabanero L, Montero A, López-Novoa J.M. Increased glomerular nitric oxide synthesis in gentamicin-induced renal failure. *Eur J Pharmacol*, 270: 119-121, 1994.
- Robinson K, Gupta A, Dennis V, Arheart K, Chaudhary D, Green R, et al. Hyperhomocysteinaemia: a significant risk factor for cardiovascular disease risk factor in end-stage renal disease and is closely to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation*. 94: 2743-2748, 1996.

- Roman S, Gulyassy PF, Depner TA. Inhibition of salicylate binding to normal plasma by extracts of uremic fluids. *Am J Kidney Dis*, 4: 153-161, 1984.
- Romero JC, Strick DM. Nitric oxide and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2:114-121, 1993.
- Ronco C, Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: evolution in technology and current nomenclature. *Kidney Int (Suppl. 66)*: S160-S164, 1998.
- Rondon Nucete M. Nefrología. En: Caraballo JA, Chalbaud Zerpa C (eds). **Manual de Terapéutica en Medicina Interna**. Tomo II. Talleres Gráficos Universitarios U.L.A., Mérida, Venezuela. 517-562, 1991.
- Rondon Nucete M. **Temas de Nefrología**. Vicerrectorado Académico, Consejo de Publicaciones, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. 125-158. 1999.
- Russell WJ, Metcalfe IR, Tonkin AL, Frewin DB. The preoperative management of pheochromocytoma. *Anaesth Intensive Care*. 26: 196-200, 1998.
- Sadayoshi I. Nitric oxide in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 4: 23-30, 1995.
- Sand J, Salmi J, Saaristo J, Auvinen O. Preoperative treatment and survival of patients with pheochromocytoma. *Ann Chir Gynaecol*, 86: 230-232, 1997.
- Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. Guide to antimicrobial therapy. 26th Edition. Pocket ed, Dallas. 116-120, 1997.
- Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynaecol*, 175: 336-338, 1996.
- Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*, 161: 207-211, 1999.
- Smith DR, Korobkin MT. Examen radiográfico del sistema urinario. En: Smith DR (ed). **Urología general**. El Manual Moderno, S.A. de C.V., México. 48-49, 1983.
- Smith EKM. **Líquidos y electrolitos**. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V., México. 97- 118, 1982.
- Stein JH. **Medicina interna. Diagnóstico y tratamiento**. Tercera edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 129-187, 1995.
- Stoos BA, Carretero OA, Farhy RD, Scicli G, Garvin JL. Endothelium-derived relaxing factor inhibits transport and increases cGMP content in cultured mouse cortical collecting duct cells. *J Clin Invest*, 89: 761-765, 1992.

- Szabolcs MJ, Ravalli S, Minanov O, Sciacca RR, Michler RE, Cannon PJ. Apoptosis and increased expression of inducible nitric oxide synthase in human allograft rejection. *Transplantation*. 65: 804-812, 1998.
- Tejedor A. Efectos celulares de los diuréticos: Adquisiciones recientes en fisiología celular renal. *Nefrología*. 10 (Suppl. I): 25-38. 1990.
- Thompson CH, Kemp GJ, Taylor DJ, Ledingham JGG, Radda GK, Rajagopalan B. Effect of chronic uraemia on skeletal muscle metabolism in man. *Nephrol Dial Transplant*, 8: 218-222, 1993.
- Thomson NM, Atkins RC, Ryan GB. Clasificación, patología y características clínicas de las glomerulonefritis. En: Whitworth JA, Lawrence JR (eds). **Enfermedades renales**. El Manual Moderno, S.A. de C.V., México. 203-206, 1990.
- Tomoda S, Kitanaka T, Ogita S, Hidaka A. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium dietary supplement: a preliminary report. *J Obstet Gynaecol*, 21: 281-288, 1995.
- Topham PS, Harper SJ, Furness PN, Harris KPG, Walls J, Feehally J. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *Q J Med*, 87: 329-335, 1994.
- Trembecki J, Kokot F, Wiecek A, Marcinkowski W, Rudka R. Improvement of sexual function in hemodialysed male patients with chronic renal failure treated with erythropoietin (rHuEPO). *Przegl Leg*, 52: 462-466, 1995.
- Trembecki J, Kokot F, Wiecek A, Marcinkowski W, Rudka R. Influence of long-term erythropoietin (rHuEPO) therapy on the function of the pituitary-gonadal axis in hemodialysed male patients with end-stage renal failure. *Pol Arch Med Wewn*, 94 : 144-152, 1995.
- Tsai CJ, Hwang JC. Investigation of upper gastrointestinal hemorrhage in chronic renal failure. *J Clin Gastroenterol*, 22: 2-5, 1996.
- Tsai JC, Wang H, Perrella MA, Yoshizumi M, Sibinga NE, Tan LC et al. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*, 97: 146-153, 1996.
- Vallance P, Baylis C. Circulation and hemodynamics. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 6: 49-50, 1997.
- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 339: 572-575, 1992.
- Vander AJ. **Renal physiology**. Fourth edition. McGraw-Hill International editions, New York. 98-99, 1991.
- Vanholder R, De Smet R, Hsu CH, Vogeleere P, Ringoir S. Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Seminars Nephrol*, 14: 205-218, 1994.

- Vanholder R, De Smet R, Lessafer G. p-cresol: a toxin revealing many neglected but relevant aspects of uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant*, 14: 2813-2815, 1999.
- Vanholder R, De Smet R, Rongoir S. Factors influencing drug protein binding in patients with end-stage renal failure. *Eur J Clin Pharmacol*, 44: S17-S21, 1993.
- Vanholder R, De Smet R. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J Am Soc Nephrol*, 10: 1815-1823, 1999.
- Vanholder R, Rongoir S. Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. *J Am Soc Nephrol*, 3: 1541-1554, 1993.
- Vanholder R. Toxines urémiques. In: Funck-Brentano JL, Bach JF, Kreis H, Grunfeld J.P (eds). *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker*. Flammarion, Médecine-Sciences, Paris. 279-301, 1996.
- Vanholder RC. Neuropsychiatric alteration in uraemia. In: Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds). **Oxford textbook of clinical nephrology**. Oxford University Press, Oxford. 1396-1402, 1992.
- Ventrucci M, Campieri C, Di Stefano M, Ubalducci GM, Li Bassi S, Di Grazia A, et al. Alterations of exocrine pancreas in end-stage renal disease. Do they reflect a clinically relevant uremic pancreopathy?. *Dig Dis Sci*, 40: 2576-2581, 1995.
- Wang T. Nitric oxide regulates HCO₃⁻ and Na⁺ transport by a cGMP-mediated mechanism in the kidney proximal tubule. *Am J Physiol*, 272: F242-F248, 1997.
- Wang Y, Marsden PA. Nitric oxide synthases: biochemical and molecular regulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 4: 12-22, 1995.
- Warrell RP, Hultin MB, Collier BS. Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in renal failure. *Am J Med*, 66: 226-228, 1979.
- Weening JJ, Heeringa P, Brouwer E, Tervaert JW, Kallenberg CGM. Vascularites systémiques associées aux ANCA: modèles animaux et leur intérêt clinique. *Actualités Néphrologiques de l'hôpital Necker*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris. 51-65, 1998.
- Williams GH, Fisher NDL. Genetic approach to diagnostic and therapeutic decisions in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 6: 199-204, 1997.
- Winston J, Klotman PE. HIV associated nephropathy. *Mt Sinai J Med*, 65: 27-32, 1998.
- Woods L. Mechanisms of renal hemodynamic regulation in response to protein feeding. *Kidney Int*, 44: 659-675, 1993.

- Yokokawa K, Kohno M, Yoshikawa J. Nitric oxide mediates the cardiovascular instability of haemodialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 5: 359-363, 1996.
- Yokokawa K, Mankus R, Saklayen MG, Kohno M, Yasunari K, Minami M, et al. Increased NO production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann Intern Med*, 123: 35-37, 1995.
- Yunis C, Buckalew VM, Salen W. Diuretic therapy. *Clin Rev Winter. Medline*. 20-22, 1998.
- Zatz R. Haemodynamically mediated glomerular injury: the end of a 15-year-old controversy?. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 5: 468-475, 1996.
- Ziegler TR, Lazarus JM, Young LS, Hakim R, Wilmore DW. Effects of recombinant human growth hormone in adults receiving maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2: 1130-1135, 1993.