



**J.M. Campistol
A. Darnell**

**PROCOLOS
DEL
SERVICIO DE NEFROLOGÍA
Y TRASPLANTE RENAL
2014**

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC

BARCELONA

Hospital Universitari

PROCOLOS

DEL

**SERVICIO DE NEFROLOGÍA
Y TRASPLANTE RENAL**

**J.M. Campistol
A. Darnell**

2014

Título: Protocolos del Servicio de NEFROLOGÍA y TRASPLANTE RENAL

Coordinadores:

Josep M.^a Campistol Plana

Jefe de Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Director del Instituto de Nefrología y Urología. Hospital Clínic de Barcelona

Alejandro Darnell Tey

Colaborador del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Coordinador de los Protocolos. Hospital Clínic de Barcelona



Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal: B-16869-2014
ISBN: 000-00-00000-00-0

© Copyright 2014. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

ÍNDICE DE AUTORES

Hospital Clínic - Barcelona

Dra. Marta Arias Guillén

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dra. Pilar Arrizabalaga Clemente

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dr. Eduard Bergadá Barado

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dra. Patricia Bermúdez

Servicio de Radiología Vasculat Intervencionista

Dr. Joan Bladé Creixentí

Servicio de Hematología

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dra. Laura Buñesch Villalba

Servicio de Radiodiagnóstico

Dr. Josep M.^a Campistol Plana

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dr. Aleix Cases Amenós

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dr. Carlos Cervera Álvarez

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Dr. Ricard Cervera Segura

Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Dr. Joan Cid Vidal

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia

Dr. Frederic Cofán Pujol

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dr. Jordi Colmenero Arroyo

Servicio de Hepatología

Dr. Alejandro Darnell Tey

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dr. Fritz Diekmann

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dr. Ginés Escolar Albadalejo

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia

Dra. Nuria Esforzado Armengol

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dr. Gerard Espinosa Garriga

Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Dr. Antonio Francino Battle

Servicio de Cardiología

Dr. Néstor Fontseré Baldellou

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dr. Manel Juan Otero

Laboratorio de Inmunología

Dr. Miguel Lozano Molero

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia

Dr. Francesc Maduell Canals

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dra. M.^a Ángeles Marcos Maeso

Servicio de Microbiología

Dr. Jaume Martorell Pons

Laboratorio de Inmunología

Dr. Josep Mensa Pueyo

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Dr. Eduard Mirapeix Vicens

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dr. Josep M.^a Miró Meda

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Dr. Joan Monteagudo Terrés

Servicio de Hemostasia. Unidad Funcional de Acceso Vascular

Dra. Asunción Moreno Camacho

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Dra. Mireia Musquera Felip

Servicio de Urología

Dr. Carlos Nicolau Molina

Servicio de Radiodiagnóstico

Dr. Frederic Oppenheimer Salinas

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dr. Félix Pérez-Villa

Servicio de Cardiología

Dr. Lluís Perí Cusí

Servicio de Urología

Dr. Esteban Poch López de Briñas

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dr. Luís F. Quintana Porras

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dra. María Isabel Real Martí

Servicio de Radiología Vascular Intervencionista

Dr. Ignacio Revuelta Vicente

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dra. María José Ricart Brulles

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dra. Bárbara Romano Andrioni

Servicio de Endocrinología, Unidad de Dietética

Dra. Ana Sánchez Escuredo

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dra. Carmen Sebastià Cerqueda

Servicio de Radiodiagnóstico

Dra. Dolors Soy Muner

Servicio de Farmacia. Unidad Funcional de Acceso Vascular

Dr. Albert Torras Rabasa

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dr. Josep Vicens Torregrosa Prats

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Dr. Manel Vera Rivera

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal

Hospital Germans Trías i Pujol - Badalona

Dr. Jordi Ara del Rey

Servicio de Nefrología

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	7
PRESENTACIÓN	15

ALTERACIONES ELECTROLITOS Y ACIDOBASE

HIPONATREMIA	17
HIPERNATREMIA	25
HIPOPOTASEMIA	29
HIPERPOTASEMIA	35
HIPOCALCEMIA	41
HIPERCALCEMIA	45
ACIDOSIS METABÓLICA	51
ALCALOSIS METABÓLICA	55

PRUEBAS FUNCIONALES

PRUEBA DE CONCENTRACIÓN	59
PRUEBA DE PERFUSIÓN SALINA	65
PERFUSIÓN INTRAVENOSA DE CALCITRIOL O PARICALCITOL EN PACIENTES PREDIÁLISIS	69

NEFROLOGÍA CLÍNICA

HEMATURIA	75
EDEMAS EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO	81
BIOPSIA RENAL	91
SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO DEL ADULTO	99
NEFROPATÍA MEMBRANOSA	107
NEFROPATÍA IgA	115
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA (IDIOPÁTICA Y ASOCIADA AL VIRUS DE LA HEPATITIS C)	123
GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA Y VASCULITIS ANCA POSITIVAS	129
NEFROPATÍA LÚPICA	149
BOLUS DE CICLOFOSFAMIDA	163
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	169
INSUFICIENCIA RENAL Y EXPLORACIONES CON CONTRASTE	183
HEMOFILTRACIÓN, HEMODIAFILTRACIÓN Y HEMODIÁLISIS CONTINUA EN EL PACIENTE CRÍTICO	193
RECAMBIO PLASMÁTICO	207
RECAMBIO PLASMÁTICO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE	219
PIELONEFRITIS AGUDA	225
ACIDOSIS TUBULAR RENAL	231
LITIASIS RENAL	237
UNIDAD DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA	251

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

CRISIS HIPERTENSIVA	261
ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL	275
HIPERTENSIÓN DE ORIGEN SUPRARRENAL	283

DIÁLISIS

HEMODIÁLISIS. PAUTA DE INICIO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES ...	295
HEMODIÁLISIS. DIÁLISIS ADECUADA Y MÉTODOS PARA MEDIRLA	305
BACTERIEMIA RELACIONADA CON CATÉTER EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS	315
DISFUNCIÓN DEL ACCESO VASCULAR. TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO Y ANTIAGREGANTE	323
FIEBRE EN HEMODIÁLISIS	331
HEMORRAGIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	339
PERICARDITIS URÉMICA	349
ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y DIÁLISIS	353
ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	371
PARADA CARDIORRESPIRATORIA EN LA UNIDAD DE DIÁLISIS	389
DIÁLISIS PERITONEAL	405

TRASPLANTE RENAL

TRASPLANTE RENAL: MANEJO CLÍNICO	415
INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE RENAL	457
TRASPLANTE DE RIÑÓN Y PÁNCREAS	465
TRASPLANTE HEPÁTICO Y RENAL	473
TRASPLANTE CARDÍACO Y RENAL	485
TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES VIH POSITIVOS	497
PRUEBAS DE IMAGEN EN EL TRASPLANTE RENAL (ESTUDIO PREVIO) ...	513
PRUEBAS DE IMAGEN EN EL TRASPLANTE RENAL (MONITORIZACIÓN)...	519
PRUEBAS DE IMAGEN EN EL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ...	525
PRUEBAS DE IMAGEN POSTRASPLANTE DE PÁNCREAS	537
EMBOLIZACIÓN DEL INJERTO RENAL	541
TRASPLANTE RENAL: INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS	543
TRASPLANTE RENAL: DIABETES MELLITUS	553
TRASPLANTE RENAL: HIPERTENSIÓN ARTERIAL	561
TRASPLANTE RENAL: DISLIPEMIA	573

OTROS TRATAMIENTOS Y DIETAS

TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB (PROTOCOLO DE INDICACIONES NO APROBADAS EN FICHA TÉCNICA)	583
TRATAMIENTO CON RITUXIMAB (PROTOCOLO DE INDICACIONES NO APROBADAS EN FICHA TÉCNICA)	591
DIETAS EN NEFROLOGÍA	599

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AAC: anticuerpo anticardiolipina
AAF: anticuerpo antifosfolípido
ACxFA: arritmia completa por fibrilación auricular
ACTH: hormona adrenocorticotropa
ADAMTS: *a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs*
ADH: hormona antidiurética
ADP: adenosín difosfato
AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis
AgsHB: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
AINE: antiinflamatorio no esteroideo
AL: anticoagulante lúpico
ALAT: alanina aminotransferasa
AMF: ácido micofenólico
AMO: aspirado médula ósea
AMPc: adenosín monofosfato cíclico
ANA: anticuerpo antinuclear
ANCAS: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
ANP: péptido natriurético atrial
Anti-GAD: anticuerpo antiglucamato decarboxilasa
Anti-MBG: anticuerpo antimembrana basal glomerular
Anti-HBc: anticuerpo frente al antígeno core del virus de la hepatitis B
Anti-HBs: anticuerpo frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
Anti-VHC: anticuerpo frente al virus de la hepatitis C
Anti-VIH: anticuerpo frente al virus de la inmunodeficiencia humana
APACHE: *acute physiology and chronic health evaluation*
AR: artritis reumatoide
ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II
ARDS: síndrome de distrés respiratorio agudo
ARP: actividad renina plasmática
ASAT: aspartato aminotransferasa
ATG: globulina antitímocítica
ATP: angioplastia transluminal percutánea
ATR: acidosis tubular renal
AV: arteriovenosa (fístula para diálisis)
AVC: accidente vascular cerebral
AVM: ácido vanilmandélico
AVP: arginina-vasopresina
AZA: azatioprina

BAL: lavado broncoalveolar

BK: bacilo de Koch

BM test: prueba de la glucemia con tira reactiva

BR: biopsia renal

BUN: nitrógeno ureico en sangre

BVAS: *Birmingham vasculitis activity score*

CBP: cirrosis biliar primaria

CCEE: consultas externas

CD: concentración del soluto en el dializado

CDC: citotoxicidad dependiente de complemento

CEA: antígeno carcinoembrionario

CGM: crioglobulinemia mixta

CFM: ciclofosfamida

CID: coagulación intravascular diseminada

ClK: cloruro potásico

CPNM: cáncer de piel no melanoma

CK: creatinquinasa

CM: cambios mínimos

CMI: concentración mínima inhibitoria

CMV: citomegalovirus

CO: monóxido de carbono

COX2: inhibidores de la ciclooxigenasa

CPK: creatín fosfoquinasa

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

CUMS: cistouretrografía miccional seriada

CyA: ciclosporina A

CYC: ciclofosfamida

dDAVP: desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina)

DEA: desfibrilador externo automático

DI: diabetes insípida

DIVAS: angiografía digital intravenosa de sustracción

DMO: densidad mineral ósea

DNA: ácido desoxirribonucleico

DNA_n: ácido desoxirribonucleico nativo

DOC: desoxicorticosterona

DPA: diálisis peritoneal automática

DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria

DTPA: ácido dietilentriaminopentacético

DTT: dithiothreitol

EBB: encefalopatía espongiiforme bovina
EBV: virus Esptein-Barr
EDTA: ácido etilendiaminotetraacético
ECO: ecografía
EI: paciente no tributario de reanimación cardiopulmonar
EMG: electromiograma
ENA: anticuerpos extraíbles del núcleo
EOA: enfermedad ósea dinámica
EPO: eritropoyetina
ERC: enfermedad renal crónica
ERCA: enfermedad renal crónica avanzada
ERL: everolimus
EVA: escala visual analógica (evaluación del dolor)

FA: fosfatasa alcalina
FAVI: fístula arteriovenosa interna
FE: fracción de eyección
FF: fracción de filtración
FFE: factor estimulante de la eritropoyesis
FG: filtrado glomerular
FGe: filtrado glomerular estimado
FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23
FGR: filtrado glomerular renal
FK: tacrolimus
FR: frecuencia respiratoria
FSN: fibrosis sistémica nefrogénica

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos
GGB: gammaglobulina inespecífica
GGT: gamma glutamil transpeptidasa
GN: glomerulonefritis
GNA: glomerulonefritis aguda
GNMC: glomerulonefritis de la crioglobulinemia mixta
GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa
GOT: transaminasa glutámico oxalacética
GPT: transaminasa glutámico pirúvica
GSF: glomeruloesclerosis segmentaria y focal
GTTK: gradiente transtubular de potasio
GW: granulomatosis de Wegener

HbA1c: hemoglobina glucosilada
HBsAc: anticuerpo anti HBsAg
HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
HCB: Hospital Clínic de Barcelona
HCM: hemoglobina corpuscular media
HD: hemodiálisis
HDA: hemorragia digestiva alta
HDF: hemodiafiltración
HDI: hemodiálisis intermitente
HDL: lipoproteínas de alta densidad
HF: hemofiltración
HPLC: cromatografía de líquidos de alta resolución
HPT: hiperparatiroidismo
HSV: virus herpes simple
HTA: hipertensión arterial
HTLV: virus T-linfotrópico humano
HVI: hipertrofia ventricular izquierda

IC: insuficiencia cardíaca
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva
ICNU: Instituto Clínic de Nefrología y Urología
ICVI: insuficiencia cardíaca ventricular izquierda
IECA: inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina
IF: inmunofluorescencia
IMAO: inhibidor de la monoaminoxidasa
INR: índice normalizado internacional
IQ: intervención quirúrgica
IR: insuficiencia renal
IRA: insuficiencia renal aguda
IRC: insuficiencia renal crónica
IST: índice de saturación de la transferrina
IV: vía intravenosa

JNC: *Joint National Committee*

KCO: coeficiente de transferencia de CO

Kf: volumen de líquido corporal depurado de urea a lo largo de una sesión de hemodiálisis

Kt/V: K (aclaramiento del dializador), t (tiempo que dura el tratamiento); V (volumen de distribución de la urea)

Kuf: coeficiente de ultrafiltración

LCR: líquido cefalorraquídeo
LDH: lactato deshidrogenasa
LDL: lipoproteínas de baja densidad
LEC: líquido extracelular
LES: lupus eritematoso sistémico

MARS: *molecular adsorbent recirculating system*

MDMA: metilendioximetanfetamina

MDRD: *modification of diet in renal disease* (ecuación para cálculo del FG)

ME: microscopía electrónica

MEPEX: *plasma exchange versus intravenous methylprednisolone*

MFM: micofenolato mofetilo

MIBG: metayodobenzilguanidina

MIBI: metoxi isobutil isonitrilo

MMF: mofetil micofenolato

MM: mieloma múltiple

MO: microscopía óptica

MP: metilprednisolona

MPS: micofenolato sódico

mS/cm: medida de conductividad en el líquido de diálisis

mTOR: *mammalian target of rapamycin*

mTORi: inhibidores de mTOR

NIC: nefropatía inducida por contraste

NM: nefropatía membranosa

NODAT: diabetes de nueva aparición después del trasplante

NTA: necrosis tubular aguda

NTIA: nefritis tubulointersticial alérgica

OCATT: Organització Catalana de Trasplantament

ORL: Otorrinolaringología

Osm: osmolalidad

PA: presión arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAK: trasplante de páncreas después de riñón

PAM: presión arterial media

PAR: panel de anticuerpos reactivos

PAS: presión arterial sistólica

PBR: punción biopsia renal

PCR: proteína C reactiva (bioquímica)

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (biología molecular)

PDG: productos de degradación de la glucosa

PDN: prednisona

PET: tomografía de emisión de positrones

PM: peso molecular

PMD: psicosis maníaco depresiva

PMP: por millón de población

PNA: pielonefritis aguda

PPD: prueba de la tuberculina

PQR: poliquistosis renal

PRU: porcentaje de reducción de urea

PSA: antígeno prostático específico

PTFE: prótesis de politetrafluoroetileno expandido

PTH: hormona paratiroidea

PTH_i: hormona paratiroidea intacta

PTM: presión transmembrana

PTT: púrpura trombótica trombocitopénica

PVC: presión venosa central

Q_b: flujo sanguíneo en diálisis

Q_d: flujo de líquido de diálisis

Q_i: flujo de infusión

RMN: resonancia magnética nuclear

RP: recambios plasmáticos

SAP: sistemas, aplicaciones y productos en procesamiento de datos (*software* empleado en el Hospital Clínic)

SC: superficie corporal

SCUF: ultrafiltración continua lenta

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

SG: suero glucosado

SLEED/EDD: hemodiálisis sostenida de baja eficiencia

SIADH: secreción inapropiada de hormona antidiurética

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SNA: sistema nervioso adrenérgico

SNI: síndrome nefrótico idiopático

SOFA: *score* para evaluación de fallo orgánico secuencial

SPK: trasplante simultáneo de riñón y páncreas

SRA: sistema renina angiotensina

SRL: sirolimus

- SUH: síndrome urémico hemolítico
SUHa: síndrome urémico hemolítico atípico
- TAC: tomografía axial computarizada (radiología)
TAC: tacrolimus (farmacología)
TBC: tuberculosis
TCC: tubo colector cortical
TCDE: terapias continuas de depuración extrarrenal
TGF- β 1: factor de crecimiento transformante beta 1
TEP: tromboembolismo pulmonar
TH: trasplante hepático
TR: trasplante renal
TRS: tratamiento renal sustitutivo
TT: tiempo de tránsito
TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa
TTPa: tiempo de tromboplastina parcial
- Uf: ultrafiltración
UPP: úlceras por presión
UCIAS: servicio de urgencias
UVA: radiación ultravioleta A
- VCM: volumen corpuscular medio
VCN: velocidad de conducción nerviosa
VDR: receptor de la vitamina D
VDRL: *venereal disease research laboratory*
VEB: virus Epstein-Barr
VHB: virus hepatitis B
VHC: virus hepatitis C
VIH: virus inmunodeficiencia humana
VI: vía intravenosa
VIP: péptido intestinal vasoactivo
VLR: vasculitis limitada al riñón
VO: vía oral
VSG: velocidad de sedimentación globular
VZV: virus varicela zóster

PRESENTACIÓN

La protocolización del acto médico significa definir, con base en el conocimiento actual y las evidencias científicas, la actuación responsable del médico respecto a un proceso patológico determinado. La complejidad actual de la medicina, el avance tecnológico en las áreas diagnósticas y las múltiples alternativas terapéuticas aparecidas en los últimos años obligan a definir protocolos de actuación definidos para cada proceso y que se ajusten a la evidencia científica existente en cada momento. Dicha protocolización debe servir para garantizar un buen nivel de eficiencia en la práctica clínica y mejorar el nivel asistencial de nuestro sistema sanitario.

En el año 2008 publicamos la primera edición de los *Protocolos del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal*, que, en nuestra opinión, tuvo una excelente acogida, y ello nos animó a presentar una versión actualizada en formato digital CD en el año 2010. Ahora, cuatro años más tarde, hemos creído oportuno publicar una nueva versión en formato impreso, actualizada, y cuyo contenido ha aumentado de forma considerable.

La presente edición de los PROTOCOLOS DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA Y TRASPLANTE RENAL 2014 contiene 62 protocolos o procedimientos de actuación médica, en cuya redacción han participado 47 autores. Aunque la mayoría de los protocolos han sido redactados por médicos pertenecientes al Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Clínic de Barcelona, hemos contado con la colaboración de expertos que pertenecen a otros servicios de este hospital y, en particular, de los Servicios de Endocrinología, Hematología, Hemoterapia y Hemostasia, Enfermedades Infecciosas, Enfermedades Autoinmunes, Inmunología, Cardiología, Hepatología, Urología, Farmacia y Radiodiagnóstico. En esta edición hemos realizado un esfuerzo para unificar los formatos de los protocolos originales, con objeto de facilitar la comprensión y lectura de los diferentes capítulos. También hemos agrupado los capítulos según su contenido en siete secciones: Alteraciones electro-líticas y ácido-base, Pruebas funcionales, Nefrología clínica, Hipertensión arterial, Diálisis, Trasplante renal y Otros tratamientos y dietas.

Los protocolos son el resultado de una reflexión cuidadosa, basada en la evidencia y enriquecida con la experiencia personal de los autores, expertos en cada una de las materias tratadas. Como en ediciones anteriores, hemos intentado que los protocolos sean, además de rigurosos y basados en las evidencias científicas actuales, eminentemente prácticos y que faciliten la exploración y el tratamiento de los pacientes nefrológicos en la práctica clínica cotidiana. En todos los casos hemos recomendado a los autores que indiquen de forma explícita la periodicidad de las exploraciones, los detalles de las pautas que se han de seguir, las dosis precisas de los diferentes fármacos, las vías de administración y otras especificaciones que simplifican el manejo clínico de los pacientes. Además de citar de forma preferente el nombre genérico de los fármacos incluidos en estos protocolos, se ha explicitado también, cuando se ha considerado oportuno,

el nombre y la presentación comercial de los más singulares. También se ha realizado, en la presente edición, un esfuerzo para unificar las abreviaciones empleadas por los diferentes autores, dando preferencia a las recomendadas por el Sistema Internacional de Medidas y por los manuales de estilo de las publicaciones biomédicas.

Los editores de la presente publicación esperamos que esta nueva versión sea útil para mejorar la calidad de la atención especializada de los enfermos renales y, al mismo tiempo, para que especialistas y residentes en nefrología dispongan de una herramienta eficaz en el manejo de sus enfermos.

La elaboración de los PROTOCOLOS DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA Y TRASPLANTE RENAL 2014 ha sido posible gracias a la colaboración intensa y desinteresada de todos los autores, así como a la contribución y confianza de Roche Farma. A todos ellos, nuestro agradecimiento más sincero.

Josep M.^a Campistol Plana
Alejandro Darnell Tey

HIPONATREMIA

ALTERACIONES ELECTROLITOS Y ACIDOBASE

ÍNDICE

DEFINICIÓN

ETIOLOGÍA

TRATAMIENTO

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

DEFINICIÓN

Descenso de la concentración plasmática de Na^+ por debajo de 135 mEq/l. Distinguímos tres variedades clínicas:

- Tipo I: hiponatremia con hipervolemia (dilucional).
- Tipo II: hiponatremia vera con hipovolemia.
- Tipo III: hiponatremia vera con normovolemia.

Conceptos fisiopatológicos

1. El Na^+ con los aniones acompañantes, principalmente Cl^- y HCO_3^- , es el determinante del 86 % de la osmolaridad extracelular, con unos valores normales de 286-296 mOsm/kg. El principal condicionante de la concentración de sodio en el plasma es el contenido de agua en el plasma.
2. Ante un descenso de la osmolaridad plasmática (hiponatremia), se produce un edema cerebral (el encéfalo no puede aumentar más que un 8 % debido a la rigidez del cráneo), que puede causar un descenso temporalmente limitado del flujo sanguíneo cerebral. En respuesta, el cerebro pierde electrolitos (Na^+ y Cl^- desde el espacio intersticial, en cuestión de minutos, y K^+ desde el espacio intracelular, en 2-3 h) y fabrica osmoles orgánicos intracelulares que también salen de la célula (fosfocreatina, glutamato, taurina, myo-inositol y glutamina)¹ que, a través del líquido cefalorraquídeo, van a parar a la circulación general.
3. Los cambios adaptativos son casi completos después de 48 h de hiponatremia mantenida. En cambio, una vez corregida la osmolaridad, ni los niveles de electrolitos ni los de los osmoles orgánicos cerebrales (la readaptación se hace por activación de los transportes de membrana) se normalizan hasta el quinto día de haber corregido el trastorno.
4. De esto se deriva que la hiponatremia es más grave cuanto más aguda e intensa es (puede provocar lesiones cerebrales irreversibles) y que su corrección (si ha durado más de 48 h) ha de ser lenta.

Criterios diagnósticos

De hiponatremia: la sintomatología clínica depende tanto de la gravedad como de la rapidez de instauración de la hiponatremia.

- Hiponatremia discreta (130-134 mEq/l): normalmente asintomática.
- Hiponatremia moderada (por debajo de 125-129 mEq/l): náuseas y malestar, calambres y debilidad muscular.
- Hiponatremia grave (por debajo de 115-124 mEq/l): cefaleas, letargo, alteraciones del nivel de conciencia, confusión y alucinaciones.
- Si a la gravedad se le añade rapidez de instauración (menos de 48 h): convulsiones, agitación psicomotriz, hiporreflexia tendinosa y coma, incontinencia urinaria o fecal, insuficiencia respiratoria y muerte del paciente.

Confirmación diagnóstica: ionograma plasmático.

De hipervolemia (dilucional):

- Edemas o aumento de peso.

De hipovolemia (deshidratación): sequedad de piel y de mucosas, signo del pliegue, taquicardia con pulso débil, hipotensión ortostática, oligoanuria en el caso de pérdidas extrarrenales, obnubilación, *shock* y coma en los casos extremos. Tienen un valor relativo el descenso del hematocrito y de la concentración plasmática de creatinina.

Con normovolemia: el síndrome de *secreción inadecuada de hormona antidiurética* (SIADH) se debe sospechar principalmente ante una hiponatremia con osmolaridad plasmática < 280 mOsm/kg, osmolaridad urinaria > 100 mOsm/kg, un Na urinario > 30 mEq/l (con dieta normosódica), en un paciente con criterios de euvolemia y en *ausencia de insuficiencia renal, suprarrenal o tiroidea y sin tratamiento diurético reciente*. Como datos accesorios existe uricemia < 4 mg/dl, BUN < 10 mg/dl, $FE_{Na} > 1\%$, $FE_{BUN} > 55\%$ ¹. El diagnóstico se confirma midiendo de forma repetida los niveles de hormona antidiurética en relación con la osmolaridad del plasma (anexo 1).

Diagnóstico diferencial de hiponatremia ficticia

En primer lugar, se deben descartar las falsas hiponatremias, debidas a las deficientes condiciones técnicas de extracción de la sangre (catéteres) y las que pueden aparecer en las hiperlipemias y disproteinemias (**hiponatremia con osmolaridad normal**).

Asimismo, cabe pensar en la posibilidad de una hiperosmolaridad plasmática, como la que se observa en la hiperglucemia, la uremia o las perfusiones de manitol. Por cada aumento de 100 mg/dl en la glucemia, la natremia baja $1,6-2,4$ mEq/l^{2,3}.

Exploraciones complementarias

- Ionograma en plasma y orina.
- Hematocrito.
- Glucosa en plasma y creatinina en plasma y orina (opcional).
- Osmolaridad en plasma y orina (opcional).

ETIOLOGÍA**Hiponatremia dilucional**

Por exceso de agua corporal total o de LEC superior al exceso de sodio (ICC, cirrosis hepática, insuficiencia renal aguda y crónica, y síndrome nefrótico).

Hiponatremia vera con hipovolemia (deshidratación)

1. Pérdidas extrarrenales (Na^+ urinario < 20 mEq/l), por vómitos, diarrea, pérdidas cutáneas por sudoración excesiva, quemaduras, mucoviscidosis, necrosis muscular masiva, secuestros en el tercer espacio (pancreatitis, peritonitis, ileus).
2. Pérdidas renales (Na^+ urinario > 30 mEq/l), como las causadas por diuréticos, nefritis perdedoras de sal, enfermedad de Addison,

diuresis osmótica, alcalosis metabólica con pérdidas urinarias de bicarbonato y acidosis tubular renal, entre otras. A pesar de que los diuréticos del asa son más potentes que las tiazidas, es más probable que estas últimas causen hiponatremia, ya que bloquean el transporte de Na^+ en el túbulo distal, pero no afectan al mecanismo de contracorriente ni a la osmolaridad intersticial.

Hiponatremia vera con normovolemia

1. Por SIADH secundario a fármacos (desmopresina, oxitocina, tolbutamida, clorpropamida, haloperidol, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, fenotiacinas, opiáceos, barbitúricos, valproato, carbamacepina, bromocriptina, paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, clofibrato, ciclofosfamida, ifosfamida, vincristina, ciprofloxacino, interferón alfa y gamma, cisplatino, melfalan, metotrexate, amiodarona, dosis altas de imatinib, nicotina, inhibidores de la recaptación de la serotonina y catecolaminas [cocaína, anfetaminas, MDMA]). **Enfermedades del sistema nervioso central** (encefalitis, meningitis, abscesos, hidrocefalia, tumores, accidente vascular cerebral hemorrágico o isquémico, enfermedades desmielinizantes, trombosis del seno cavernoso, esclerosis múltiple, Guillain-Barré, síndrome Shy-Drager, *delirium tremens*, porfiria aguda intermitente, enfermedades desmielinizantes, traumatismos, esquizofrenia). **Síndrome paraneoplásico** (neoplasias pulmonares, mediastínicas, orofaríngeas, gastrointestinales, genitourinarias, timoma, linfoma y sarcoma de Ewing). **Enfermedades pulmonares** (neumonías bacterianas o víricas, absceso pulmonar, tuberculosis, aspergilosis, asma, fibrosis quística, insuficiencia respiratoria aguda con ventilación y presión positiva, neumotórax). **Otras causas** (hiponatremia posoperatoria, dolor, náuseas intensas, sida, artritis reumatoide, hiponatremia hereditaria con mutación del receptor V2 y ganancia de función).
2. Ingesta de solutos deficitaria: bebedores de cerveza, dieta de té y tostadas.
3. Absorción masiva de soluciones irrigantes: prostatectomía transuretral².

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hiponatremia dependerá de la causa desencadenante, del grado de hiponatremia, y de la intensidad de los signos y síntomas relacionados con ella. Teniendo en cuenta los conceptos fisiológicos expuestos, resulta muy importante la velocidad de corrección.

La **velocidad de corrección** de la hiponatremia requiere controlar:

1. En cuanto al volumen que se ha de administrar, controlar la PVC, evaluando en cada caso los riesgos que pueden representar la edad y la situación clínica del paciente.

2. Se ha de tener presente que la reposición demasiado rápida de los niveles plasmáticos de Na^+ puede provocar una **mielinolisis pontina o extrapontina central** (que aparece entre el tercer y el decimoquinto día después del insulto cerebral). Esta lesión neurológica suele ser irreversible (disartria, disfagia, paraparesia espástica, letargo, convulsiones e incluso coma y muerte)¹. Para evitar esta complicación **no se ha de sobrepasar un incremento de la natremia de 10 mEq/l en las primeras 24 h o de 18 mEq/l en las primeras 48 h⁴**, pero, si hay factores de riesgo asociados de mielinolisis (hipopotasemia, hipoxia, hepatopatía, malnutrición, alcoholismo, quemaduras, mujeres mayores tratadas con tiazidas¹), **este incremento debe ser < 8 mEq/l en las primeras 24 h o < 13 mEq/l en las primeras 48 h.**

Hiponatremia aguda sintomática

Con independencia de su etiología, si hay sintomatología neurológica secundaria a la hiponatremia aguda (< 24-48 h), esta se debe corregir con la administración de **suero salino hipertónico al 2 %** (existe en la farmacia del HCB en frascos de 500 ml; $\text{Na}^+ = 342 \text{ mEq/l} = 0,342 \text{ mEq/ml}$). La pauta de tratamiento será:

1. Corrección inicial rápida (aumento de la natremia en 1-2 mEq/l/h) infundiendo 1,5-3 ml/kg de peso/h de suero salino al 2 %, durante 4-5 h. En caso de convulsiones generalizadas por hiponatremia: bolus intravenoso de NaCl al 2 %, en dosis de 6-9 ml/kg de peso. La perfusión **se debe suspender cuando mejore la sintomatología** o si se prevee un aumento de la natremia > 10 mEq/l/24 h, por el riesgo de una mielinolisis (por ejemplo, un aumento de la natremia > 6 mEq/l a las 6 h). **Se aconseja medir la natremia cada 6 h, para evitar aumentos excesivos. Una vez la sintomatología neurológica haya remitido, seguiremos con suero salino isotónico, como en el apartado siguiente, o se utilizarán vaptanos si se trata de un SIADH (ver más adelante).**
2. Si además hay hipopotasemia o hipoxia, estos trastornos deben corregirse antes o al mismo tiempo que la hiponatremia y no incrementar la concentración de sodio sérico en más de 8 mEq/l/24 h.
3. Si nos hemos excedido en el incremento de la natremia, esta se debe disminuir rápidamente (en 2 h) interrumpiendo el tratamiento salino y administrando suero glucosado al 5 %. Se puede **administrar dDAVP** para interrumpir una diuresis acuosa, que nos corregiría demasiado rápidamente la natremia y dificultaría el manejo del enfermo (polidipsia psicógena, uropatía obstructiva funcional). La dosis es de 4-8 μg (por vía intravenosa) y la duración del efecto es 6-12 h⁵.

Se aconseja practicar una resonancia magnética nuclear cerebral a las 2-4 semanas postratamiento de una hiponatremia intensa (< 125 mEq/l) o sintomática, para ver posibles lesiones desmielinizantes cerebrales.

Hiponatremia asintomática

1. **Dilucional.** Se debe tratar la causa original del exceso de agua (edemas) con restricción hidrosalina y diuréticos.
2. **Hiponatremia vera con hipovolemia.** Se debe tratar la enfermedad de base y, si el paciente sigue dieta hiposódica, debe normalizarla e incluso hacerla hipersódica, con la administración de sellos de ClNa por vía oral, hasta unos 20 g/día (1 g de ClNa = 17 mEq de Na⁺ y 17 mEq de Cl⁻). Si la *concentración plasmática de Na⁺ es inferior a 125 mEq/l*, administraremos suero salino isotónico. La cantidad para perfundir, en relación con el déficit teórico de Na⁺, la calcularemos mediante la siguiente fórmula:

$$\text{mEq de Na}^+ \text{ a perfundir} = (140 - \text{Na}^+ \text{ plasmático actual}) \times (\text{agua teórica total}^*)$$

*Agua teórica total = peso teórico x 0,6 (o 0,5 para mujeres o varones de edad avanzada, o 0,45 para mujeres de edad avanzada)².

Estos mEq se deben administrar en no menos de 48 h, recordando que en 1 l de suero fisiológico hay 154 mEq de Na⁺ y 154 mEq de Cl⁻, y que no se debe sobrepasar la velocidad de perfusión aconsejada.

3. **Hiponatremia vera con normovolemia.** Se debe tratar la enfermedad de base y efectuar en primer lugar una restricción hídrica (incluyendo medicación intravenosa, sueros, caldos, gelatinas, cafés, etc.), junto con la administración de cápsulas de NaCl en una dosis de 3 g/8 h por vía oral (cápsulas de 1 g). Como guía de referencia, la restricción debe ser como sigue:
 - Si el cociente $\text{Na}^+_{\text{o}} + \text{K}^+_{\text{o}} / \text{Na}^+_{\text{p}}$ es < 0,5 la restricción < 1 l al día.
 - Si el cociente $\text{Na}^+_{\text{o}} + \text{K}^+_{\text{o}} / \text{Na}^+_{\text{p}}$ es 0,5-1 la restricción < 0,5 l día.
 - Si el cociente $\text{Na}^+_{\text{o}} + \text{K}^+_{\text{o}} / \text{Na}^+_{\text{p}}$ es > 1 la restricción probablemente será ineficaz.

Si esto no es eficaz, es decir, si no se consigue un incremento de la natremia > 2 mEq/l durante dos días, se debe considerar el empleo de furosemida intravenosa (que hará perder más agua que sodio), midiendo las pérdidas horarias por la orina (volumen, sodio y potasio) y administrando a la misma velocidad suero salino isotónico, pero si sospechamos un SIADH podemos proceder como en el apartado siguiente. Tampoco se debe sobrepasar la velocidad máxima de corrección.

Hiponatremia con secreción inapropiada de hormona antidiurética

Hay fármacos antagonistas selectivos de los receptores renales V2 de la hormona antidiurética, **activos por vía oral**, que estarían indicados ante la falta de respuesta a la restricción hídrica. De estos fármacos **aquaréticos** (vaptanes) disponemos en el Hospital Clínic del tolvaptán (Samsca®, 15 o 30 mg por tableta), que, en dosis de 15-60 mg una vez al día⁴, induce una diuresis acuosa sin alterar la excreción de electrolitos. La administración se debe efectuar en pacientes ingresados, **por la mañana y con ingesta libre de agua**, controlando la natremia, la diuresis y el peso, según el anexo 2.

De momento solo se pueden utilizar en el SIADH, pero hay expectativas de poder emplearlos en el tratamiento de la hiponatremia de la cirrosis hepática y de la insuficiencia cardíaca, al ser bien tolerados, excepto por la aparición de sed como efecto secundario. Se está estudiando un antagonista combinado de los receptores $V1_a/2$ (conivaptán, vía oral e intravenosa) para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca asociada a hiponatremia, con efectos vasoconstrictores y diuréticos^{1,4}.

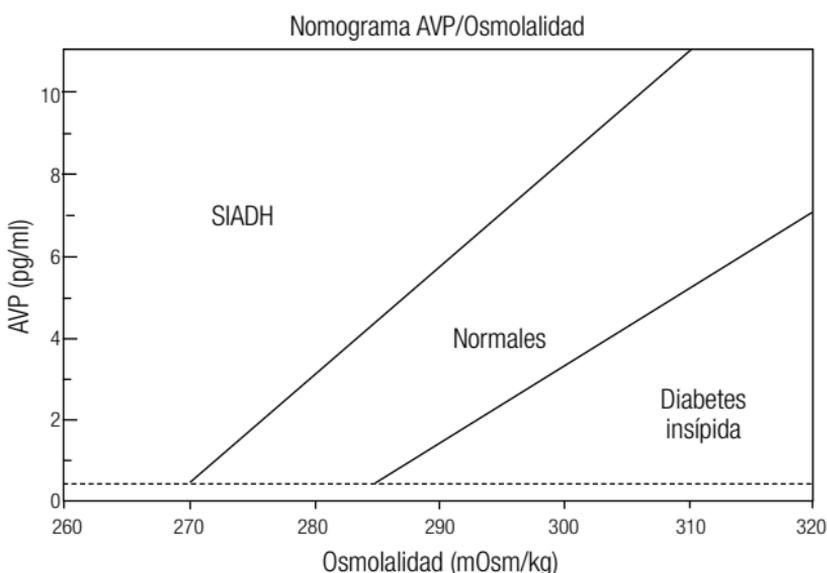
BIBLIOGRAFÍA

1. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006;332:702-5.
2. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
3. Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356:2064-72.
4. Elhassan EA, Schrier RW. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonist. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:161-8.
5. Goldszmidt MA, Ilescu EA. DDAVP to prevent rapid correction in hyponatremia. *Clin Nephrol* 2000;53:226-9.

ANEXOS

Anexo 1. Nomograma

Etiqueta del enfermo



SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Anexo 2. Tratamiento con tolvaptán

Etiqueta del enfermo

1.^{er} día Dosis inicial 7,5 mg/d (v.o.).

Si $[Na^+]_p$ a las 6 h sube \geq de 5 mEq/l: forzar ingesta oral
H₂O o perfundir SG 5 %



	0 h	6 h	12-18 h
Natremia			
Diuresis			
Peso			

2.^o día: Si $[Na^+]_p$ a las 24 h ha subido $>$ 10 mEq/l: suspenderlo y controlar nuevamente la $[Na^+]_p/6$ h

Si $[Na^+]_p$ a las 24 h ha subido entre 8-10 mEq/l: repetir dosis

Si $[Na^+]_p$ a las 24 h ha subido \leq 8 mEq/l o es $<$ 128 mEq/l: doblar dosis (15 mg/d)



	24 h
Natremia	
Diuresis	
Peso	

3.^{er} día: Si $[Na^+]_p$ a las 48 h ha subido $>$ 5 mEq/l: repetir dosis

Si $[Na^+]_p$ a las 48 h ha subido \leq 5 mEq/l: doblar dosis (30 mg/d).

Determinar diariamente $[Na^+]_p$ hasta el alta.



	48 h
Natremia	
Diuresis	
Peso	

v.o.: vía oral.

HIPERNATREMIA

ALTERACIONES ELECTROLITOS Y ACIDOBASE

ÍNDICE

DEFINICIÓN

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

ETIOLOGÍA

TRATAMIENTO

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

DEFINICIÓN

Aumento de la concentración plasmática de Na^+ ultrapasando los 150 mEq/l. Distinguiamos dos formas clínicas:

- Tipo I: hipernatremia con deshidratación (hipovolemia).
- Tipo II: hipernatremia sin deshidratación.

Conceptos fisiopatológicos

1. Las pérdidas hídricas (normales o no) son siempre por naturaleza hipotónicas (respecto al sodio).
2. Esto comportaría siempre un aumento de la natremia, si no fuese porque solo con un aumento del 1-2 % de la osmolaridad plasmática (natremia) es suficiente para estimular el centro de la sed (a través de los osmorreceptores). Por tanto, tan solo en ciertas circunstancias, como las alteraciones hipotalámicas del centro de la sed o la no disponibilidad o imposibilidad de beber (coma, náuseas, vómitos, trastornos de la deglución, etc.), aparece hipernatremia.
3. La población más predispuesta a desarrollar hipernatremia son los niños pequeños, los ancianos o los muy enfermos.
4. El aumento de la osmolaridad extracelular provoca deshidratación intracelular (deshidratación cerebral) que puede comportar roturas vasculares en forma de hemorragia cortical, subaracnoidea, o trombosis de los senos venosos. El cerebro se protege de la pérdida de agua fabricando osmoles idiogénicos (aminoácidos) en pocos días, los cuales pueden provocar edema cerebral si la hipernatremia se corrige demasiado rápidamente.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Hipernatremia

Signos clínicos de sospecha: alteraciones del sistema nervioso central por el aumento de osmolaridad plasmática, en forma de sed intensa, anorexia, náuseas y vómitos, y debilidad muscular; por encima de 158-160 mEq/l pueden presentarse irritabilidad, letargo, temblores, ataxia, hiperreflexia osteotendinosa, espasticidad muscular y convulsiones. Los signos son más intensos cuanto más grave o más aguda sea la hipernatremia, así como con la preexistencia de demencia o de enfermedad cerebro-vascular.

Confirmación diagnóstica: ionograma plasmático.

Deshidratación

Sequedad de la piel y las mucosas, signo del pliegue, sed, taquicardia con pulso débil, hipotensión (al principio ortostática), oligoanuria en el caso de pérdidas extrarrenales, obnubilación, *shock* y coma en los casos extremos. El aumento del hematocrito y de la creatinina plasmática tiene un valor relativo.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Ionograma en plasma y orina.
- Hematocrito.
- Glucosa y creatinina plasmáticas.

ETIOLOGÍA

Hipernatremia con deshidratación (hipovolemia)

- Ingesta acuosa inferior a las necesidades (pérdidas insensibles).
- Pérdidas extrarrenales de agua (Na^+ urinario inferior a 10-30 mEq/l y orina hipertónica), en situaciones tales como vómitos, diarreas o pérdidas cutáneas por sudoración excesiva.
- Pérdidas renales de agua (Na^+ urinario superior a 20-30 mEq/l y orina hipotónica), como sucede en la diuresis osmótica.

Hipernatremia sin deshidratación

- Administración de soluciones salinas hipertónicas (bicarbonato hipertónico durante la resucitación cardiopulmonar), comprimidos de Na^+ (sin la adecuada ingesta de agua) o diálisis hipertónica.
- Endocrinopatías como el hiperaldosteronismo primario o el exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing) que causan hipernatremias moderadas e hipertensión arterial.
- Diabetes insípida central (niveles de AVP bajos), primaria o secundaria a traumatismos craneales, cirugía en el área hipofisaria o hipotalámica, neoplasias primitivas o metastásicas, encefalitis, sarcoidosis o histiocitosis X.
- Diabetes insípida nefrogénica (niveles de AVP normales) secundaria a nefritis intersticial crónica (nefropatía por analgésicos, pielonefritis, etc.), poliquistosis renal, enfermedad medular quística, uropatía obstructiva bilateral parcial y crónica, hipopotasemia, hipercalcemia, fármacos (litio, demeclociclina, dextropropoxifeno, anfotericina, vinblastina, colchicina, etc.), mieloma múltiple, amiloidosis, enfermedad de Sjögren o sarcoidosis.
- Diabetes insípida secundaria a vasopresinasas (enzimas producidas en la placenta) que causa poliuria durante el embarazo.

TRATAMIENTO

Hipernatremia con deshidratación (hipovolemia)

En primer lugar, se ha de asegurar una buena perfusión tisular y perfundir suero salino isotónico hasta conseguir una adecuada presión arterial y frecuencia cardíaca.

Perfusión de suero glucosado al 5 %, calculando el volumen según el déficit teórico de agua, con la siguiente fórmula:

Déficit de agua (en litros) = (agua teórica total) – (agua actual total)

Agua teórica total = peso teórico x 0,6

$$\text{Agua actual total} = \frac{140 \times \text{agua teórica total}}{\text{Na}^+ \text{ plasmático del paciente}}$$

La velocidad de perfusión del suero glucosado depende de los signos y los síntomas neurológicos:

1. Si están presentes (hipernatremia aguda), los síntomas se deben corregir en pocas horas, a una velocidad de descenso de 1 mEq/hora hasta que desaparezcan¹. La corrección posterior ha de ser lenta.
2. En general, en las primeras 24 horas no se debe superar la mitad del déficit de agua calculado, administrando el resto en las 48 horas siguientes, controlando la PVC y considerando en cada caso la edad y la situación clínica del enfermo.

En general, ante una hipernatremia crónica (asintomática) no debemos corregir la natremia más de 2 mEq/hora (es decir, no debemos bajar la natremia en más de 50 mEq en el transcurso de 24 horas).

Se deben considerar también los requerimientos de potasio. Si el estado clínico del paciente lo permite, parte del déficit de agua puede darse por vía oral. Además, se debe tratar la enfermedad de base que ha originado la deshidratación.

Hipernatremia sin deshidratación

Si es iatrogénica, se debe interrumpir la administración del exceso de agua y sodio. Siempre daremos además furosemida por vía intravenosa, relacionando la dosis con el grado de hipernatremia y de la función renal del paciente. La administraremos cada 6 horas, hasta conseguir una concentración plasmática de Na⁺ de 145 mEq/l. Si hay insuficiencia renal, se valorará la posibilidad de diálisis. También se ha de tratar la causa de la hiperhidratación.

En la mayoría de los casos, será suficiente la restricción salina y la administración oral de agua equilibrando las pérdidas sufridas. Si hay diabetes insípida central, iniciaremos tratamiento sustitutivo (previa extracción de sangre para medir los niveles de AVP) con un análogo sintético de la vasopresina (desmopresina) por inhalación nasal, en una dosis de 10 a 25 picogramos dos veces/día, o por vía oral en dosis de 1 mg. Este fármaco, aunque se destruya por la digestión (al ser un péptido de bajo PM), llega en una centésima parte a la sangre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. BMJ 2006;332:702-5.

HIPOPOTASEMIA

ALTERACIONES ELECTROLITOS Y ACIDOBASE

ÍNDICE

DEFINICIÓN

CLÍNICA

ETIOLOGÍA

TRATAMIENTO

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

La concentración plasmática normal del potasio oscila entre 3,5 y 4,5 mEq/l. Varía según el pH de la sangre, y aumenta con la acidosis y disminuye con la alcalosis. De forma convencional expresaremos la concentración plasmática de potasio con el símbolo K^+ .

DEFINICIÓN

Se define la hipopotasemia como el hallazgo de un K^+ inferior a 3,5 mEq/l.

Conceptos fisiopatológicos

1. El K^+ sérico es 0,4 mEq/l más alto que el plasmático.
2. El K^+ en el líquido gástrico y el sudor es de unos 10 mEq/l. Por tanto, la hipopotasemia de los vómitos intensos es debida a pérdidas renales por la alcalosis metabólica asociada. Por el contrario, las pérdidas por el colon pueden ser importantes (los excrementos contienen 80-90 mEq/l de K^+) y esta secreción aumenta en presencia de mineralocorticoides y glucocorticoides.
3. La alcalosis (respiratoria y metabólica) hace entrar K^+ dentro de las células, disminuyendo la concentración de K^+ en 0,3 mEq/l por cada 0,1 unidades de aumento del pH.
4. El anión HCO_3^- hace entrar K^+ en el interior de las células, aunque la hiperbicarbonatemia no comporte alcalosis; por cada aumento de un mEq de HCO_3^- disminuye en 0,13 mEq/l la potasemia.
5. Sin alcalosis, un descenso del K^+ de 3,5 a 3 mEq/l equivale a un déficit de 150-200 mEq, y de 3 a 2 mEq/l un déficit adicional de 200-400 mEq más. Un $K^+ < 2$ mEq/l representa un déficit de 1000 mEq. En promedio, el K^+ baja 0,3 mEq/l por cada 100 mEq de reducción del potasio total.
6. Un gramo de KCl = 13,3 mEq de K^+ y 13,3 mEq de Cl^- .

CLÍNICA

Generalmente aparece cuando el K^+ es inferior a 3 mEq/l.

Manifestaciones cardiológicas: predisposición a la intoxicación digitalica (por aumento de la sensibilidad y de los niveles plasmáticos si hay un descenso del aclaramiento renal), cambios en el electrocardiograma (ECG) (aplanamiento o inversión de la onda T, onda U prominente y pseudo-QT alargado) y arritmias (extrasístoles auriculares y ventriculares). El riesgo de arritmia es mayor si el enfermo presenta enfermedad cardiovascular (HVI, isquemia miocárdica, etc.) o el K^+ baja de 2,5 mEq/l.

Manifestaciones neuromusculares: astenia, debilidad muscular, parestesias, hiporreflexia y, en casos extremos ($K^+ < 2,5$ mEq/l), tetania, parálisis flácida (incluida parálisis respiratoria), estupor y rabiomolisis (insuficiencia renal aguda).

Otras: náuseas, estreñimiento e íleo paralítico ($K^+ < 2,5$ mEq/l), alcalosis metabólica ($K^+ < 2$ mEq/l), disfunción tubular renal (poliuria en hipopotasemia crónica), predisposición a la encefalopatía hepática (por aumento de la producción renal de amonio) e hiperglucemia (por inhibición de la secreción de insulina).

Exploraciones complementarias

Obligatorias:

- Ionograma en plasma.
- Glucemia.
- Creatinina.
- Equilibrio ácido-base.

Opcionales:

- Calcemia.
- Ionograma en orina.
- Creatinina en orina.

ETIOLOGÍA

Entrada de potasio en las células

Alcalosis, insulina, agonistas beta-adrenérgicos (broncodilatadores), proliferación celular (leucemia), intoxicación con sales solubles de bario (no contrastes iodados) o de cesio¹, dosis altas de teofilina o cafeína (inhibidores de la fosfodiesterasa), intoxicación por verapamilo, cloroquina, riperidona y quetiapina¹, parálisis periódica hipopotasémica (herencia autosómica dominante) y algunas formas raras de tirotoxicosis¹.

Pérdidas gastrointestinales (K^+ en orina inferior a 20 mEq/24 h*; $FE_K < 2\%$)

Diarrea, fístulas biliares o intestinales, ureteroenterostomía, adenoma vellosos, abuso de laxantes y enemas, etc.

Pérdidas urinarias (K^+ en orina superior a 20 mEq/24 h*; $FE_K > 2\%$)

Vómitos o aspiración nasogástrica, tratamiento con diuréticos tiacídicos o del asa (sobre todo sin restricción sódica), diuresis osmótica (diabetes, administración de manitol), diuresis posobstructiva, disfunción tubular renal (fase diurética de la necrosis tubular aguda, acidosis tubular renal tipo I y II, síndrome de Gitelman, Bartter, AME, etc.), síndrome de Cushing (secreción ectópica de ACTH), hipermineralocorticismo iatrogénico (por absorción tópica, mastectores de tabaco, ingesta de gominolas), hiperaldosteronismos primarios y secundarios (cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, deshidratación, hipertensión arterial maligna, etc.), tratamientos con cisplatino, aminoglucósidos, foscarnet, anfotericina B, hipomagnesemia¹, etc.

Pérdidas cutáneas

Quemaduras extensas, ejercicio físico intenso en ambientes muy cálidos y algunos enfermos con fibrosis quística.

Administración inadecuada de potasio

Dietas parenterales con escasa administración de potasio, malabsorción intestinal, anorexia nerviosa, edad avanzada.

*Si no se dispone de orina de 24 h, un cociente K^+/Cr en orina $> 0 < 20$ mEq/g de creatinina sugiere pérdidas renales o extrarrenales, respectivamente.

TRATAMIENTO

Se debe tener presente que, para pacientes que solo reciban alimentación por vía parenteral y sin oliguria, insuficiencia renal u otras contraindicaciones, las necesidades mínimas diarias de potasio son de 20-40 mEq. Ante un enfermo con déficit de potasio se debe decidir el tipo de sal potásica, la vía de administración, la cantidad y la velocidad de administración.

Específico de la hipopotasemia

1. **Tipo de sal potásica.** Si el paciente presenta además alcalosis metabólica, la sal más indicada es el cloruro potásico. Esto es así porque con ella se corrigen todas las formas de déficit de potasio. Sales potásicas no cloruradas (gluconato, aspartato, ascorbato, citrato, acetato, bicarbonato, etc.) son poco eficientes, ya que al eliminarse por orina el anión arrastra también potasio, excepto cuando la hipopotasemia se asocia a la acidosis metabólica.
2. **Vía de administración.** Siempre que se pueda, se debe utilizar la vía oral. La vía intravenosa se empleará cuando la depleción sea grave, sintomática (requiere rapidez) o haya intolerancia o imposibilidad a la medicación oral.
 - *Oral:* administración de cápsulas de KCl (Potasion 600®), que, al ser microcapsulado, se dispersan por la mucosa, son de disolución lenta, liberan el KCl lentamente, independientemente del pH y, por todo ello, tienen un bajo riesgo de ulceración de la mucosa. Cada cápsula contiene 600 mg (8 mEq de K^+ y 8 mEq de Cl^-). Si no hay alcalosis asociada, se puede utilizar el potasio-ascorbato-aspartato (Boi K aspártico®), que contiene 25 mEq de K^+ por comprimido. El potasio-ascorbato (Boi K®) solo contiene 10 mEq de K^+ por comprimido. Con la administración de alimentos ricos en K^+ , como este ion está en forma de fosfatos, no corregiremos las hipopotasemias asociadas a un déficit de cloro.
 - *Intravenosa:* requiere vigilancia cardíaca. Utilizaremos ampollas de KCl (1 vial = 10 mEq de potasio), a poder ser disueltas en suero salino isotónico, excepto en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca, en los que lo haremos con suero glucosado al 5 %.
3. **Cantidad y velocidad.**
 - Si el K^+ está *entre 3-3,5 mEq/l* y el ECG es normal, se administrarán 40-100 mEq de potasio por vía oral (5-12 cápsulas de KCl/día en 2-3 tomas).
 - Si el K^+ es *superior a 2,5 mEq/l* y el ECG es normal, perfundiremos el potasio a una velocidad *no superior a 10 mEq/h*, no ultra-

pasando los 100 mEq/día ni, a ser es posible, la concentración de 40 mEq/l.

- Si el K^+ es inferior a 2,5 mEq/l o la hipopotasemia es sintomática (arritmia o parálisis muscular), la velocidad de perfusión puede elevarse hasta 20 mEq/h, y la cifra máxima será los 250-300 mEq/día. Se debe utilizar una vía larga (riesgo de flebitis), mejor no central, en bomba de perfusión, monitorizar el ECG (por tanto, en una unidad de cuidados intensivos) y practicar determinaciones periódicas de la concentración de K^+ cada 4-6 h, hasta la normalización del ECG. Para hacer las determinaciones hay que extraer sangre de una vena que no sea la de la perfusión.
- Hay que tener presente que una elevación demasiado rápida del K^+ puede producir efectos similares a una hiperpotasemia, incluso con cifras de K^+ dentro de la normalidad.
- También deberemos vigilar mucho en caso de hipopotasemia y acidosis, ya que la infusión de glucosa o alcalinos para tratar esta última puede bajar el K^+ y precipitar una parálisis respiratoria, por lo que deberíamos subir previamente el K^+ a 3 mEq/l antes de corregir la acidosis.

Tratamiento de la causa responsable

Adecuación del tratamiento diurético, de la alcalosis, etc. Ante una aparente resistencia para corregir una hipopotasemia, hemos de pensar en una hipomagnesemia, sobre todo cuando es inferior a 1 mg/dl. No debemos olvidar que en caso de enfermos en tratamiento con digoxina o con enfermedad cardiovascular, sobre todo si son de edad avanzada, hemos de dar suplementos de potasio y procurar mantener el K^+ por encima de 3,5 mEq/l, ya que pueden aparecer extrasístoles ventriculares con niveles de K^+ entre 3 y 3,5 mEq/l².

Complicaciones del tratamiento

1. **Hiperpotasemia.** Es una complicación grave. El riesgo es más grande en enfermos con una capacidad de excreción renal de potasio comprometida, es decir, en enfermos con: a) insuficiencia renal, aunque sea ligera (la creatinina en plasma no aumenta por encima de lo normal hasta que el filtrado glomerular se ha reducido un 50 %), b) diabetes, c) edad avanzada, y d) tratamiento previo con diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amiloride, triamterene), ya que tienen una acción prolongada. Estos últimos están absolutamente contraindicados ante creatinina plasmática > 3 mg/dl, o BUN > 45 mg/dl, o aclaramientos de creatinina < 30 ml/min.
2. **Úlceras gastrointestinales.** Se pueden observar sobre todo en el intestino delgado cuando se utilizan comprimidos de KCl con recubrimiento entérico de liberación rápida y son poco frecuentes con preparados microcapsulares. En cualquier caso, hay un riesgo potencial ante trastornos de la motilidad gastrointestinal.

3. **Flebitis.** La infusión de KCl intravenoso es irritante para la pared vascular si se producen niveles locales elevados. En una vena periférica no se han de ultrapasar los 10 mEq/h.

BIBLIOGRAFÍA

1. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:75-84.
2. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998;339:451-8.

HIPERPOTASEMIA

ALTERACIONES ELECTROLITOS Y ACIDOBASE

ÍNDICE

DEFINICIÓN

ETIOLOGÍA

TRATAMIENTO

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

DEFINICIÓN

Cuando el K^+ es superior a 5 mEq/l.

Conceptos fisiopatológicos

1. El 90 % del K^+ corporal está dentro de las células (4200 mEq a una concentración de 150 mEq/l). El 10 % está en el espacio extracelular (solo 56 mEq, a una concentración de 4 mEq/l). Los principales factores que hacen salir K^+ del interior de las células son: la destrucción de estas, la acidosis aguda y la hiperosmolaridad extracelular (por ejemplo, la hiperglucemia).
2. La acidosis que hace salir K^+ es la debida a los ácidos inorgánicos, mientras que los ácidos orgánicos (láctico, acetoacético, etc.), al penetrar fácilmente por la membrana celular, apenas hacen salir K^+ . En una posición intermedia está la acidosis respiratoria aguda.
3. Por ácidos inorgánicos: aumenta en 0,6 mEq/l la potasemia por cada 0,1 unidades de descenso del pH. En la acidosis respiratoria aguda el aumento es de 0,1 mEq/l por cada 0,1 unidades de pH.
4. El aumento del K^+ sérico por hiperosmolaridad es de 0,6 mEq/l por cada aumento de 10 mOsm/kg. Una vez hechas estas correcciones, cada mEq/l por encima de la normalidad representa un exceso de 200 mEq de K^+ corporal.
5. La dieta normal aporta unos 80 (40-120) mEq/día.

Clínica

- Puede cursar de forma asintomática.
- Puede provocar manifestaciones clínicas parecidas a las de la hipopotasemia (parestias, debilidad, arreflexia, parálisis muscular e intestinal).
- Las manifestaciones cardíacas son las más graves, las que indican **gravedad** y **urgencia** en el tratamiento y, normalmente, preceden a las anteriores. Son infrecuentes con un K^+ inferior a 6,5 mEq/l. Incluyen bradicardia, hipotensión arterial, disritmias ventriculares y paro cardíaco. Las alteraciones características del electrocardiograma (ECG) son: ondas T puntiagudas, depresión del segmento ST, disminución del voltaje de la onda R, PR alargado, disminución o ausencia de la onda P y ensanchamiento del complejo QRS.

Exploraciones complementarias

Obligatorias:

- Ionograma en sangre.
- Equilibrio ácido-base.
- ECG (sobre todo ante kaliemias $\geq 6,5$ mEq/l).
- Glucemia.
- Hemograma.
- Creatinina en plasma.

Opcionales:

- Calcemia.
- Ionograma en orina.

ETIOLOGÍA

Hiperpotasemia ficticia

Muestra de sangre hemolizada, trombocitosis ($> 10^6/\text{ml}$), leucocitosis ($> 10^5/\text{ml}$), aplicación excesivamente mantenida de *smark* al extraer la sangre (puede aumentar la potasemia 0,5-1 mEq/l). En todas ellas el ECG es normal.

Eliminación disminuida de potasio

Insuficiencia renal (aguda o crónica) o uso incorrecto de: a) diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amiloride y triamterene), b) **inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II**, c) **antiinflamatorios no esteroideos**, d) betabloqueantes, y e) trimetoprim (enfermos con sida o de edad avanzada). **Enfermedades túbulo-intersticiales** (ATR tipo IV, uropatía obstructiva, LES, etc.), enfermedad de Addison y deficiencia selectiva de aldosterona (hipoaldosteronismo hiporrenínico). La sangre almacenada puede aportar grandes cantidades de potasio extracelular.

Salida aumentada de potasio del espacio intracelular

Acidosis metabólica aguda por ácidos inorgánicos, destrucción tisular (hemólisis, rabdomiolisis, síndrome de lisis tumoral, hemorragia interna, etc.), sobredosis de digoxina e hiperosmolaridad extracelular (por ejemplo, hiperglucemia).

TRATAMIENTO

Escoger un determinado tratamiento depende de la situación clínica, del K^+ y de la presencia o no de alteraciones en el ECG.

K^+ inferior a 6,5 mEq/l y electrocardiograma normal

1. Resinas de intercambio catiónico.
 - Las resinas **sódicas**: por cada gramo de resina por vía oral se extrae 1 mEq de K^+ y se añade 1-2 mEq de Na^+ (alerta en pacientes con reserva cardíaca disminuida). Dosis: 20 a 40 g/2-4 horas, preferiblemente disueltas en solución glucosada (en 20-100 ml de suero glucosado al 10 %). Si hay ileus o intolerancia digestiva, pueden administrarse en clister (50-100 g/1-4 horas de resinas en 200 ml *de agua corriente*), reteniéndolos unos 30-45 min (Foley). Por cada gramo de resina en clister se extraen 0,5 mEq de K^+ . Las dos vías de administración pueden usarse simultáneamente. La vía oral es más lenta en extraer K^+ (inicio en 1-2 horas) que por clister (inicio en 30-60 min).

- Las resinas **cálcicas** (Sorbisterit®), por vía oral, extraen 0,7 mEq de K⁺ y añaden 72,18 mg de calcio por gramo de resina administrada. La dosis es de unos 15-60 g cada 6-8 horas, respectivamente. En este caso se debe vigilar la calcemia. Por enema se pueden administrar dosis de 30-50 g, reteniéndolas unos 30 a 60 min (Foley).
- 2. Controles periódicos del ionograma, el primero a las 4 horas de haber iniciado el tratamiento y, posteriormente, cada 12-24 horas, hasta la normalización del K⁺.
- 3. **Disminución de la ingesta de potasio**, con una dieta pobre en frutas y verduras.
- 4. Se pueden administrar **diuréticos del asa** para aumentar las pérdidas urinarias.

K⁺ superior a 6,5 mEq/l y electrocardiograma normal

1. **Insulina y glucosa intravenosa:** 40 g de glucosa (suero glucosado al 40 %, 100 ml a pasar en 15-20 min) y posteriormente insulina rápida, 10 UI por vía intravenosa en bolus. Para evitar hipoglucemias es mejor administrar 25-50 g/hora de glucosa en perfusión continua y 5 UI de insulina rápida cada 15 min. La acción se inicia a los 5-10 min.
2. **Salbutamol inhalado**, 10-20 mg en 4 ml de suero salino inhalado en 10-15 min. Como puede provocar hiperglucemia, se aconseja asociarlo a la medida anterior, dado que tiene además un efecto aditivo. Está *contraindicado* en pacientes con cardiopatía isquémica o arritmia supraventricular grave. La acción se inicia a los 15-30 min y es máxima a los 90 min.

Ambos procedimientos pueden disminuir el K⁺ en 1-1,5 mEq/l en unos 30-60 min, y sus efectos pueden mantenerse hasta unas 4-6 horas.

3. Estas medidas **no extraen K⁺** del organismo y, si se necesita un balance negativo, se deben aplicar los procedimientos del apartado anterior (resinas).

K⁺ superior a 6,5 mEq/l y alteraciones del electrocardiograma (ausencia de onda P, QRS ensanchado o bradicardia)

Antes de dar glucosa e insulina, o salbutamol, se administrará:

1. **Gluconato cálcico** (antagoniza los efectos de membrana) al 10 %: 10-30 ml intravenosos. Inicio de su acción en 1-2 min. En caso de persistir las anomalías del ECG, puede repetirse la dosis a los 5 min y, si esta segunda dosis es ineficaz, posiblemente esta medida ya no será útil (cuando lo es, sus efectos se mantienen 1 hora) y deberemos plantearnos la posibilidad de implantar un marcapasos provisional.
2. Clásicamente se utilizaba el **bicarbonato sódico 1 M** (ampollas de 10 ml = 10 mEq): 50-150 mEq por vía intravenosa en 5 min. Inicio de la acción: 15-30 min. La duración de su efecto es de 1-2 horas.

Esta medida está *contraindicada* si hay hipernatremia o una insuficiencia cardíaca y resulta muchas veces *ineficaz si hay insuficiencia renal crónica*; en estas circunstancias el efecto se observa a las 3-4 horas. Es la medida menos eficaz de las que hacen entrar K^+ en la célula. En todo caso, se debería administrar en perfusión continua durante 4-6 horas, y solo es eficaz en hiperpotasemias agudas y debidas principalmente a acidosis inorgánicas¹.

Se practicarán ionogramas y ECG de control cada 2 horas. Cuando esté normalizado el ECG o el K^+ sea inferior a 6,5 mEq/l, pasaremos a administrar resinas, debido a que el carbonato cálcico no modifica el K^+ sérico, y la administración de bicarbonato (igual que la glucosa e insulina, o el salbutamol), si bien disminuye la concentración de K^+ , no reduce el potasio corporal. Para conseguir esto último se deben administrar resinas, o bien:

3. **Hemodiálisis**, sobre todo indicada cuando hay insuficiencia renal grave. La hemodiálisis extrae unos *25-30 mEq por hora* y corrige la acidosis, pero tiene el inconveniente de que se tarda un cierto tiempo en poder empezarla. La diálisis peritoneal es la mitad de eficaz.

Tratamiento de la causa desencadenante

Este tratamiento dependerá de cada causa en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evans KJ, Greenberg A. Hyperkalemia: a review. J Intensive Care Med 2005;20:272-90.

HIPOCALCEMIA

ALTERACIONES ELECTROLITOS Y ACIDOBASE

ÍNDICE

DEFINICIÓN

ETIOLOGÍA

DIAGNÓSTICO

TRATAMIENTO

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

DEFINICIÓN

Hipocalcemia: cuando la cifra de calcemia (Ca) corregida (según proteínas) es inferior a 8 mg/dl en plasma o bien cuando el calcio iónico (Ca^{++}) es inferior a 1 mmol/l (valor de referencia, Ca^{++} 1,05-1,25 mmol/l o 4,2-5 mg/dl). Hay que tener en cuenta que, en caso de hipoalbuminemia, el Ca^{++} puede ser normal y el total bajo. Y, en caso de alcalosis, el Ca^{++} puede ser bajo y la calcemia total normal.

Conceptos fisiopatológicos

1. El calcio sérico total (Ca) es la suma del calcio libre (iónico, Ca^{++}) (47 %), del calcio unido a proteínas (albúmina en un 75 % y globulinas) (40 %) y del calcio formando otros complejos (citrato, sulfato, fosfato) (13 %). Por tanto, el 60 % del calcio del líquido extracelular es ultrafiltrable.
2. El Ca^{++} es el único fisiológicamente activo y puede variar independientemente de la calcemia. La alcalemia lo disminuye (al aumentar la unión a las proteínas) y la acidemia lo aumenta. Como orientación, la concentración de calcio iónico aumenta 0,2 mg/dl (0,05 mmol/l) por cada 0,1 de descenso del pH. Debido a que no hay ningún algoritmo sencillo para calcular el Ca^{++} según el pH y que la relación anterior está influida por múltiples factores, se aconseja medir siempre que se pueda el Ca^{++} directamente.
3. Cada 10 g/l de variación en la albúmina sérica (por encima o por debajo de 40 g/l) comporta una variación de 0,8 mg/dl de la calcemia. Cada 10 g/l de variación en las globulinas comporta una variación también paralela de 0,16 mg/dl de la calcemia. Poco calcio se une a las inmunoglobulinas.
4. La hipocalcemia de la IR, al asociarse a la acidosis, en general no modifica el Ca^{++} .

ETIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de hipocalcemia son:

- Alcalosis (metabólica o respiratoria), al disminuir el Ca^{++} (único sintomático).
- Hipoalbuminemia (generalmente asintomática).
- Hipoparatiroidismo (poscirugía regional, autoinmune, por infiltración, idiopático, familiar o esporádico), pseudohipoparatiroidismo tipo I y II (resistencia periférica a la hormona paratiroidea [PTH]).
- Hipomagnesiemia (< 1 mg/dl o 0,8 mEq/l) por ingesta inadecuada, diuréticos, hiperalimentación, esteatorrea, diarrea, alcoholismo crónico y nefrotoxicidad por aminoglucósidos o cisplatino.
- Falta de vitamina D o de sus metabolitos por desnutrición, malabsorción intestinal, insuficiencia hepática, fármacos (fenobarbital,

fenitoína, alcohol, glutatimida), síndrome nefrótico (pérdida urinaria), insuficiencia renal y raquitismo dependiente de la vitamina D tipo I y II.

- Descenso del Ca^{++} circulante, por deposición tisular (tratamiento citotóxico, rabdomiolisis, pancreatitis aguda, raramente metástasis osteoblásticas, posparatiroidectomía) y por quelantes intravasculares (citratos en transfusiones múltiples, lactacidosis intensa, foscarnet, EDTA sódico).
- Hipocalcemia familiar por mutaciones que activan el receptor sensor del calcio.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de sospecha

1. Por criterios clínicos:

- Parestesias peribucales.
- Tetania.
- Espasmos carpo-pedales.
- Irritabilidad, confusión, temblores, demencia y psicosis.
- Hipotensión arterial, bradicardia.
- Espasmos laríngeos, broncoespasmos.
- Signos de Schvostek y Trousseau positivos.

La sintomatología no depende solo del grado de hipocalcemia, sino también de los niveles de Ca^{++} . El umbral de aparición de la clínica depende del pH y de si hay, a su vez, hipomagnesiemia, hipopotasemia o hiponatremia.

2. Por pruebas complementarias:

- Electrocardiograma: intervalo QT alargado, arritmia.
- Equilibrio ácido-base: alcalosis (metabólica o respiratoria).

Diagnóstico de confirmación

- Determinación de la calcemia y sobre todo del Ca^{++} .
- Determinaciones complementarias necesarias: albúmina, fosforemia, magnesiemia, creatinina plasmática, fosfatasas alcalinas, PTH_i y metabolitos vitamina D.

TRATAMIENTO

Hipocalcemia sintomática

En general, una hipocalcemia sintomática o una calcemia total corregida por la albúmina inferior o igual a 7,5 mg/dl se debe tratar inicialmente con calcio parenteral.

1. La hipocalcemia aguda sintomática es una urgencia médica. Si hay alcalosis (metabólica o respiratoria), esta se debe corregir. **Administrar 10-20 ml de gluconato cálcico al 10 %, en 10-15 min.** Para ser exactos, 15 mg/kg de peso de calcio elemento en 10-15 min.
2. Seguir con la perfusión de 15 mg/kg/4-6 h de calcio elemento (1 g/4-6 h en un enfermo de 70 kg) equivalente a 10 viales de gluconato cálcico al

10 % en 400 ml de suero salino isotónico o glucosado al 5 %, a pasar en 4-6 h hasta que desaparezca la sintomatología. En este momento, y cada 6 h, se debe medir la calcemia y el Ca^{++} . Con esta medida se pretende aumentar el calcio total en 2-3 mg/dl, para poder iniciar el tratamiento por vía oral.

1 ampolla (5 ml) de glucobionato cálcico (10 %) = 45 mg de calcio elemento
 1 ampolla (5 ml) de gluceptato cálcico (10 %) = 90 mg de calcio elemento
 1 ampolla (10 ml) de gluconato cálcico (10 %) = 94 mg de calcio elemento
 1 ampolla (10 ml) de cloruro cálcico = 272 mg de calcio elemento

El calcio no se debe mezclar con soluciones que contengan bicarbonato, ya que puede precipitar.

Una vez desaparecida la sintomatología y, siempre que se pueda, administrar el calcio por vía oral.

3. En caso de que no se normalice la calcemia, se debe sospechar de la existencia de una hipomagnesemia y, en espera del resultado y en ausencia de insuficiencia renal, se puede administrar sulfato de magnesio intravenoso, en ampollas de 1500 mg (10 ml con 12,2 mEq de Mg^{++} y 12,2 mEq de SO_4^{++} , equivalente a 148 mg de Mg^{++}).
 - a) Si el Mg sérico es $< 1,2$ mg/dl (1 mEq/l) con síntomas de convulsiones o arritmia, se deben administrar 1500 mg de sulfato de magnesio (una ampolla) en 10 ml de suero salino isotónico, directamente por vía intravenosa en 1 min, seguido de una perfusión como se describe en el apartado siguiente.
 - b) Si la hipomagnesemia ($< 1,8$ mg/dl) es asintomática, el primer día se ha de administrar 1 mEq de Mg^{++} /kg/día en perfusión intravenosa continua, y los días segundo a quinto 0,5 mEq/kg/día en perfusión intravenosa continua, o dividido y administrado por vía intramuscular cada 6-8 h.

Hipocalcemia crónica asintomática

Se han de administrar suplementos de calcio oral en forma de carbonato cálcico (es la sal con más contenido de calcio elemento por gramo). Dosis: 1-2 g de calcio elemento (1-2 sobres de 2,5 g de Caosina®) cada 8 h y entre las comidas (el CaCO_3 contiene 400 mg de calcio elemento por gramo). No se pueden administrar más de 10 g de calcio elemento al día. Los comprimidos de lactato-gluconato cálcico más carbonato cálcico (Calcium Sandoz Forte®) contienen 500 mg de calcio elemento por comprimido efervescente; por tanto, la dosis debe ser de 2-4 comprimidos cada 8 h.

Ante una hipocalcemia crónica, se debe efectuar un estudio etiológico y tratar con $1,25$ $(\text{OH})_2\text{D}_3$ en dosis de 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{día}$.

HIPERCALCEMIA

ALTERACIONES ELECTROLITOS Y ACIDOBASE

ÍNDICE

DEFINICIÓN

ETIOLOGÍA

DIAGNÓSTICO

TRATAMIENTO

PROCEDIMIENTO

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

DEFINICIÓN

Hablaremos de hipercalcemia cuando las cifras de calcemia (Ca) corregida (según proteínas) sean superiores a 10,5 mg/dl o bien cuando el calcio iónico (Ca⁺⁺) sea superior a 1,2 mmol/l.

Conceptos fisiopatológicos

1. El calcio sérico total (Ca) es la suma del calcio libre (iónico, Ca⁺⁺) (47 %), del calcio unido a proteínas (albúmina en un 75 % y globulinas) (40 %) y del calcio formando otros complejos (citrato, sulfato, fosfato) (13 %).
2. El Ca⁺⁺ es el único fisiológicamente activo y puede variar independientemente de la calcemia. La alcalemia lo disminuye (al aumentar la unión a las proteínas) y la acidemia lo aumenta. Como orientación, una variación de 0,1 en el pH puede hacer cambiar el Ca⁺⁺ en 0,5 mmol/l.
3. Cada 10 g/l de variación en la albúmina sérica (por encima o por debajo de 40 g/l) comporta otra de 0,8 mg/dl del Ca⁺⁺. Cada 10 g/l de variación en las globulinas comporta también una variación de 0,16 mg/dl de la calcemia. Poco calcio se une a las inmunoglobulinas.
4. Debido a que no hay ningún algoritmo sencillo para calcular el Ca⁺⁺ según el pH y que la relación anterior está influida por múltiples factores, se aconseja medir, siempre que se pueda, el Ca⁺⁺ directamente.

ETIOLOGÍA

Las neoplasias y el hiperparatiroidismo primario constituyen el 90 % de los casos. Las principales causas son las siguientes.

Por aumento de la reabsorción ósea

- Las **neoplasias**, con o sin metástasis óseas (mama, mieloma, linfoma), representan el 65 % de los casos hospitalizados.
- **Hiperparatiroidismo primario** (25 % de los hospitalizados).
- Hipertiroidismo.
- Otros: enfermedad de Paget, cáncer mamario metastático en tratamiento con estrógenos o antiestrógenos, hipervitaminosis A, ácido retinoico.

Por aumento de la reabsorción intestinal de calcio

- Suplementos de calcio asociados a vitamina D e insuficiencia renal.
- Hipervitaminosis D: enfermedades granulomatosas crónicas (por ejemplo, sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis), linfoma maligno, acromegalia.

Miscelánea

- Ingesta crónica de litio.
- Diuréticos tiacídicos.
- Feocromocitoma.
- Insuficiencia adrenal (Addison).
- Fase de recuperación de insuficiencia renal aguda por rabdomiolisis.
- Toxicidad por teofilina.
- Hipercalcemia hipercalcúrica familiar, síndrome VIP, periostitis, osteomalacia, deshidratación con hiperproteinemia.
- Inmovilización prolongada.

DIAGNÓSTICO

De sospecha

1. Por criterios clínicos (Ca > 11 mg/dl):
 - Trastornos neuromusculares: *obnubilación* (Ca > 15 mg/dl), apatía, confusión, coma, debilidad muscular, mialgias, hipotonía.
 - Trastornos gastrointestinales: *anorexia, náuseas, vómitos, constipación*, historia de úlcus y/o pancreatitis recidivantes.
 - Trastornos nefrourológicos: litiasis renal.
 - Trastornos metabólicos: *poliuria, polidipsia*, deshidratación.
 - Trastornos cardiovasculares: hiper/hipotensión arterial, taquicardia.
 - Trastornos dermatológicos: prurito, conjuntivitis, calcificaciones metastásicas.
2. Por exploraciones complementarias:
 - Alcalosis metabólica asociada a la liberación de tampones óseos.
 - Cambios en el electrocardiograma (QT corto, cambios del ST).
 - Insuficiencia renal de causa desconocida.

Confirmación diagnóstica

Determinación de la calcemia y del Ca⁺⁺.

TRATAMIENTO

Solo hay que tratar de urgencia:

1. Calcemias corregidas **superiores a 12 mg/dl**, o **iónicas superiores a 1,7 mmol/l**. Las hipercalcemias entre 11 y 12 mg/dl se tratan solo con hidratación oral e ingesta alta de sodio en la dieta.
2. Hipercalcemias **sintomáticas** con datos clínicos atribuibles a ellas mismas. Las hipercalcemias > 14 mg/dl junto con síntomas neurológicos agudos, insuficiencia renal aguda o síntomas cardiovasculares constituyen la denominada crisis hipercalcémica y es una verdadera urgencia médica que requiere tratamiento inmediato.

PROCEDIMIENTO

1. Colocación de un catéter de PVC y una sonda vesical permanente con urinómetro.
2. Expansión del volumen plasmático: **suero fisiológico**. Iniciar con 200-300 ml/h para conseguir un balance positivo de unos 2 l las primeras 24 horas y posteriormente ajustar la perfusión para conseguir una diuresis de 100-150 ml/h. La PVC no debe sobrepasar los 10-12 cm de agua. En ausencia de insuficiencia renal o cardíaca, **los diuréticos del asa (furosemida) no están recomendados** debido a sus complicaciones potenciales (depleción de volumen, hipopotasemia, etc.) y a la disponibilidad de fármacos realmente eficaces, como los bisfosfonatos.
3. Si a las 12 horas no hay una reducción significativa de la calcemia (descenso igual o superior a 1 mg/dl) o una mejoría del paciente, administraremos **calcitonina**, 4-8 UI/kg/6-12 horas. La calcitonina es eficaz aunque haya insuficiencia renal. Con las rutinas anteriores (solución salina más calcitonina) se controla la calcemia en 12-48 horas.
4. Los **bisfosfonatos** son análogos estructuralmente a los pirofosfatos que forman la estructura mineral del hueso e inhiben la reabsorción ósea y la función osteoclastica. La absorción de los bisfosfonatos por vía oral es muy baja, y por tanto para el tratamiento de la hipercalcemia solo se debe usar la vía intravenosa. No se metabolizan y se eliminan por el riñón, por lo que deberemos utilizar dosis bajas en caso de insuficiencia renal. Serán efectivos a los 2-4 días de su administración y el efecto dura 2-4 semanas:

- *Pamidronato* 30-90 mg (dosis única) a pasar en 2-4 horas
- *Ibandronato* 4-6 mg (dosis única) a pasar en 2 horas (unión a proteínas 98 %)
- *Zoledronato* 4-8 mg (dosis única) a pasar en 15 min (unión a proteínas escasa)

5. Si se sospecha que la causa de la hipercalcemia es por aumento de la absorción intestinal (granuloma, linfoma, etc.) y debido a que los corticoesteroides tienen un efecto que aparece a los 2-5 días, el tratamiento se debe iniciar precozmente administrando **prednisona** 20-40 mg/día. En el caso de que haya falta de respuesta a los corticoides y en la sospecha de estar ante un exceso de metabolitos de la vitamina D, se puede utilizar **ketoconazol** (800 mg/día, vía oral)¹.
6. En caso de falta de eficacia, se puede utilizar el **nitrate de galio**, eficaz en hipercalcemias por reabsorción ósea y absorción intestinal. Dosis: 100-200 mg/m²/día en infusión continua durante cinco días². Se aconseja no utilizarlo en la insuficiencia renal.
7. La **hemodiálisis** se considera un tratamiento de último recurso, aunque está indicada en hipercalcemias graves asociadas a insuficien-

cia renal o a insuficiencia cardíaca (crisis hipercalcémica). El líquido de diálisis debe ser pobre en calcio pero rico en fósforo (4 mg/dl) para evitar la hipofosforemia.

Resumen: actualmente la hipercalcemia se trata con solución salina, para producir expansión de volumen y aumento de la excreción renal de calcio, y concomitantemente bisfosfonatos, con o sin calcitonina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glass AR, Cerletty JM, Elliot W, Lemann J Jr, Gray RW, Eli C. Ketocozazole reduces elevated serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in hypercalcemic sarcoidosis. *J Endocrinol Invest* 1990;13:407-13.
2. Chitambar CR. Gallium nitrate revisited. *Semin Oncol* 2003;30:1-4.

ACIDOSIS METABÓLICA

ALTERACIONES ELECTROLITOS Y ACIDOBASE

ÍNDICE

GENERALIDADES

DEFINICIÓN

ETIOLOGÍA

TRATAMIENTO

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

GENERALIDADES

El pH sanguíneo normal oscila entre 7,35 y 7,45. Debemos recordar que para una correcta valoración de las alteraciones del equilibrio ácido-base (A/B) necesitamos una historia clínica, una gasometría arterial y un ionograma en sangre y orina. También hay que recordar que en la mayoría de los casos las alteraciones del equilibrio A/B son mixtas.

DEFINICIÓN

Un pH sanguíneo inferior a 7,35 con disminución del bicarbonato plasmático y disminución compensadora de la $p\text{CO}_2$.

Conceptos fisiopatológicos

1. El pH arterial proporciona información cualitativa pero no cuantitativa del estado A/B de los líquidos corporales. Los protones atraviesan rápidamente las membranas celulares y las dos terceras partes son taponadas en el espacio intracelular.
2. El HCO_3^- arterial es 1-3 mEq/l inferior al venoso.
3. En la acidosis metabólica, el descenso de la $p\text{CO}_2$ en mmHg (respuesta fisiológica) es 1-1,5 veces el descenso del HCO_3^- en mEq/l. La máxima compensación tarda unas 6-12 horas. Si la $p\text{CO}_2$ es más baja que la calculada, indica que hay una alcalosis respiratoria asociada (trastorno mixto). Si la $p\text{CO}_2$ del enfermo es más alta que el valor calculado, hay una acidosis respiratoria asociada.
4. Las acidosis metabólicas por ácidos inorgánicos se asocian frecuentemente con hiperpotasemia.
5. La corrección rápida de una acidosis del espacio extracelular no va paralela a la del LCR, responsable del estímulo respiratorio compensador.

Datos clínicos de sospecha

- Hiperventilación (respiración de Kussmaul), más frecuente en la acidosis metabólica aguda.
- Debilidad muscular, cefalea, anorexia, vómitos, confusión y estupor.
- Hipotensión arterial por vasodilatación periférica y disminución de la contractibilidad miocárdica.

Diagnóstico de confirmación

- Equilibrio A/B con gasometría arterial.
- En los casos en los que la etiología de la acidosis metabólica no es evidente, es útil el cálculo del anión GAP o intervalo aniónico:

$$\text{Anión GAP} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = \text{Normal } 12 \text{ mEq (entre 8 y 16)}$$

ETIOLOGÍA

Acidosis metabólica con intervalo aniónico aumentado (normoclorémica)

- Por aumento de la producción ácida endógena:
 - Cetoacidosis (diabética, alcohólica, inanición).
 - Acidosis láctica: convulsiones generalizadas, hipoxia tisular (*shock* de cualquier etiología), intoxicación por monóxido de carbono, hipoxemia grave, anemia intensa, edema pulmonar grave, insuficiencia hepática grave, septicemia, pancreatitis aguda, diabetes mellitus e intoxicaciones por muchos fármacos (etanol, fenformina, metanol, etilenglicol, isoniazida, nitroprusiado, salicilatos, paracetamol, zidovudina).
- Ingesta de tóxicos:
 - Salicilatos.
 - Metanol.
 - Etilenglicol.
 - Paraldehído.
 (Los tres primeros producen también ácido láctico.)
- Insuficiencia renal (aguda y crónica).

Acidosis metabólica con intervalo aniónico normal (acidosis hiperclorémica)

- Pérdida de bicarbonatos:
 - Digestiva:
 - Diarrea, drenaje biliar, pancreático, intestino delgado.
 - Adenoma vellosa.
 - Ureterosigmoidostomía.
 - Renal:
 - Acidosis tubular renal.
 - Uso inadecuado de la acetazolamida.
- Administración de ácidos (cloruro amónico, cloruro cálcico, clorhidrato de arginina, hiperalimentación).

TRATAMIENTO

- Si el pH es superior a 7,20, solo se debe tratar la enfermedad de base (ver protocolos correspondientes). Se ha de tratar especialmente la hipoxia tisular y las condiciones que la favorecen.
- Si el pH es inferior a 7,20, además del tratamiento de la enfermedad correspondiente, hay que aplicar el tratamiento específico de la acidosis (excepto en la cetoacidosis diabética).
- Si el bicarbonato en plasma es inferior a 10 mEq/l, requiere tratamiento intravenoso. Es preferible el uso de soluciones isotónicas. El suero bicarbonatado 1/6 M contiene 166 mEq/l de HCO_3^- y 166 mEq/l de Na^+ .

- La cantidad de CO_3HNa para administrar en la acidosis aguda debe conseguir aumentar el pH hasta un máximo de 7,25 y el bicarbonato hasta 15 mEq/l, punto en el que se interrumpirá el tratamiento si la causa original ya no existe.

El déficit de bicarbonato se calcula según la fórmula:

$$\text{mEq de HCO}_3^- = \text{Peso (kg)} \times 0,5^* \times (24 - \text{bicarbonato actual})$$

*Representa el volumen de distribución del bicarbonato, que normalmente es del 40 %, pero que aumenta en condiciones de acidosis hasta 0,8 si es muy grave.

- El 50 % del déficit calculado lo restituiremos hasta las primeras 4-6 horas, excepto en enfermos con riesgo de sobrecarga hidrosalina (insuficiencia cardíaca y/o renal graves), y el resto en las siguientes 24-48 horas, según los controles del equilibrio A/B. Se debe tener presente que el enfermo durante el tratamiento puede continuar produciendo ácidos en caso de hipermetabolismo o persistencia de la causa. Si hay riesgo de sobrecarga hidrosalina, se puede reducir el volumen utilizando soluciones 1 M (suero de 250 ml con 250 mEq de CO_3H^- y 250 mEq de Na^+ o ampollas de 10 ml con 10 mEq de NaCO_3H).
- Haremos controles cada 4 horas de:
 - Equilibrio A/B.
 - K^+ .
 - Na^+ .
 - Signos y síntomas de sobrehidratación.
- Si el pH sigue inferior a 7,20 y el enfermo es portador de una acidosis láctica, volveremos al punto 4 y corregiremos la posible causa.

ALCALOSIS METABÓLICA

ALTERACIONES ELECTROLITOS Y ACIDOBASE

ÍNDICE

DEFINICIÓN

ETIOLOGÍA

TRATAMIENTO

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

DEFINICIÓN

Un pH sanguíneo superior a 7,45 con aumento del bicarbonato plasmático e incremento compensador de la $p\text{CO}_2$.

Conceptos fisiopatológicos

1. En la alcalosis metabólica, el incremento de la $p\text{CO}_2$ (en mmHg) es de 0,25-1 veces el aumento de la concentración de HCO_3^- (en mEq/l). Esta hipoventilación compensadora está limitada por la posible hipoxemia que puede comportar, por lo que la $p\text{CO}_2$ no sobrepasa los 50-55 mmHg.
2. La alcalosis metabólica se acompaña frecuentemente de hipopotasemia y de una mayor afinidad del calcio para con las proteínas, por lo que disminuye el Ca^{2+} iónico con una calcemia total normal.

Datos clínicos de sospecha

A menudo es asintomática.

Si el pH sobrepasa 7,55 puede producir:

- Confusión mental.
- Estupor.
- Tetania con calcemia normal.
- Debilidad muscular.
- Arritmias supra o ventriculares.

Diagnóstico de confirmación

Equilibrio ácido/base con gasometría arterial.

Otros datos de laboratorio:

- Descenso del calcio iónico.
- Hipopotasemia (frecuente).
- Hipocloremia (frecuente).

ETIOLOGÍA

Alcalosis con depleción de volumen (hipoclorémica) ($\text{Cl}^-_{\text{orina}} < 10 \text{ mEq/l}$)

1. Por pérdidas gastrointestinales:
 - Vómitos, aspiración nasogástrica.
 - Clorodiarrea congénita, adenoma vellosa.
2. Por pérdidas renales:
 - Diuréticos (tiazidas, del asa).
 - Corrección hipercapnia.

Alcalosis sin depleción de volumen (resistente al NaCl) ($\text{Cl}^-_{\text{orina}} > 20 \text{ mEq/l}$)

1. Exceso de mineralcorticoides:
 - Hiperaldosteronismo primario.

- Síndrome de Cushing.
 - Síndrome de Bartter.
2. Otros: exceso de regaliz, tabaco de masticar, ciertas pomadas y aerosoles, etc.
 3. Hipopotasemia grave (< 2 mEq/l).

Administración de exceso de alcalinos a enfermos con insuficiencia renal

- Bicarbonato sódico.
- Lactato, acetato, citrato (transfusión masiva).
- Síndrome de la leche-alcalinos.

TRATAMIENTO

1. Iniciar solo con cifras de pH superiores a 7,50. Con cifras inferiores, solo tratar la enfermedad de base.
2. Depende fundamentalmente de la causa desencadenante:
 - a. En los casos debidos a depleción de volumen, es suficiente una rehidratación adecuada con suero **fisiológico** hasta normalizar las constantes hemodinámicas y, después, la corrección de la hipopotasemia con **cloruro** potásico (ver protocolo correspondiente). Las pérdidas ácidas del estómago se pueden reducir con cimetidina, ranitidina, etc. La asociación de diuréticos ahorradores de potasio puede disminuir la alcalosis debida a otros diuréticos, en el caso de que estos no se puedan suprimir.
 - b. En los casos sin depleción de volumen, el cloruro potásico es la base del tratamiento. En los hipermineralcorticismos se debe reducir la ingesta de sal y se administrará espironolactona en dosis de hasta 400 mg/día. En los enfermos con alcalosis grave (pH superior a 7,55) e insuficiencia cardíaca congestiva, se puede utilizar en un primer momento acetazolamida, 250-500 mg intravenosos.

PRUEBA DE CONCENTRACIÓN

PRUEBAS FUNCIONALES

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

FUNDAMENTO

NOTAS

PROCEDIMIENTO CLÍNICO

PROCEDIMIENTO DE LABORATORIO

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La capacidad de concentrar o diluir la orina se altera por causas tanto renales como extrarrenales. La osmolalidad urinaria normal va desde < 100 a > 1200 mOsm/kg de peso. Una concentración máxima urinaria de 1200 mOsm/kg permite un buen balance hídrico con tan solo un aporte hídrico de 0,5 l/día.

Factores que intervienen en la capacidad de concentrar

- El mantenimiento de un intersticio medular concentrado. En la rama ascendente del asa de Henle se reabsorbe el NaCl que, incluso si se diluye la orina, mantiene la hipertonicidad medular.
- Presencia de AVP.
- Respuesta normal del túbulo colector a la AVP.

Estudio de una poliuria, diferenciando si es de origen central (DI central total o parcial) o periférica (DI nefrogénica), polidipsia psicógena o alteración en el dintel de estímulo de los osmorreceptores; en este último caso, se deberá completar el estudio con la prueba de la sobrecarga hidrosalina.

FUNDAMENTO

Consta de dos partes: a) deshidratación con dieta seca, y b) administración de AVP. En la primera parte se ha de diferenciar entre aquellos enfermos con una poliuria igual o superior a 6 l/día, en los que el período de deshidratación deberá ser de 4-8 horas (prueba corta) evitando la hipotensión, y aquellos con una diuresis inferior a 6 l/día, en los que el período será de 12-24 horas. El diagnóstico se establece observando la capacidad de la neurohipófisis para secretar vasopresina (hormona antidiurética) en respuesta a un aumento de la osmolalidad plasmática y la capacidad del riñón de responder a la AVP, ya sea endógena o exógena.

NOTAS

- Una excreción urinaria elevada de proteínas o glucosa invalidará esta prueba.
- Si la osmolalidad urinaria de una muestra obtenida en la primera hora de la mañana es > 750 mOsm/kg, es improbable que la prueba resulte patológica y, en la mayoría de los casos, no está indicado efectuarla.
- Se han de excluir otras causas de poliuria, como la insuficiencia renal crónica, la diabetes mellitus, la hipercalcemia y la hipopotasemia.
- La prueba no se puede efectuar si el enfermo ya está deshidratado, presenta hipotensión o tiene un riesgo elevado de sufrir complicaciones graves, por ejemplo, si tiene una coronariopatía isquémica.
- Si se sospecha una polidipsia primaria (potomanía), se ha de prestar especial atención a la eliminación de todas las fuentes de ingesta

líquida, ya que estos pacientes suelen engañar en la cantidad y los hábitos referidos a ella.

PROCEDIMIENTO CLÍNICO

El paciente ha de estar normohidratado, sin haber fumado en las últimas 12 horas, ya que la nicotina estimula la AVP, y sin haber ingerido alimentos con alto contenido en sodio el día anterior.

a) Hora de inicio de la dieta seca:

- 24.00 horas del día anterior (prueba larga): enfermos con poliuria < 6 l/día.
- 8.00 horas del día de la prueba (prueba corta): enfermos con poliuria > 6 l/día.

b) Antes de iniciar la prueba se ha de determinar:

- Peso, talla, presión arterial, frecuencia cardíaca.
- Osmolalidad, Na⁺, K⁺ en plasma y orina.
- AVP en plasma.

c) Si se efectúa la prueba larga, las determinaciones serán a la 2.^a, 4.^a, 6.^a, 8.^a, 9.^a, 10.^a, 11.^a, 12.^a, etc., hora del inicio de la prueba. Si se efectúa la prueba corta, a la 1.^a, 2.^a, 3.^a, 4.^a, 5.^a, 6.^a, 7.^a, 8.^a, etc., hora del inicio de la prueba. La AVP plasmática se determinará en condiciones basales, cada 4 horas y al final del período de deshidratación.

d) La prueba finaliza en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Cuando la osmolalidad urinaria en tres muestras consecutivas de orina no evidencie ninguna variación o esta sea mínima (< 30 mOsm/kg).
- Cuando el paciente haya perdido > 4 kg de peso (si pesa más de 70 kg).
- Cuando haya perdido > 3 % del peso (si pesa menos de 60 kg).
- Cuando presente signos o síntomas de hipotensión arterial.

e) Seguidamente se administrarán 1-4 µg de dDAVP (desmopresina) (Minurin®, 4 µg/ml) por vía subcutánea según el peso:

Peso	Dosis de dDAVP
20-30 kg	1 µg
30-50 kg	2 µg
> 50 kg	4 µg

Se determina la osmolalidad urinaria 60 min más tarde, es decir, en la orina excretada entre 30 y 60 min.

Durante la prueba el paciente puede ingerir alimentos secos y ricos en proteínas, pero se limitará toda ingesta líquida.

PROCEDIMIENTO DE LABORATORIO

1. Las determinaciones bioquímicas se efectuarán en el laboratorio de urgencias (incluida la osmolalidad), **previa advertencia al laboratorio de que estamos efectuando una prueba de concentración.**
2. Determinaciones de AVP en plasma: las muestras de sangre (10 ml) se han de extraer en tubos enfriados a 4 °C con heparina de litio (tubos H-10), centrifugando la muestra a 4 °C y congelando el plasma a -25 °C si no se puede trasladar de forma inmediata con hielo al laboratorio de hormonología (también se ha de **advertir al laboratorio** de que estamos efectuando una prueba de concentración).

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Etiqueta del paciente

Prueba de concentración

Hora del día													
Hora*	0	2	3	4	5	6							
Peso:													
PA:													
FC:													
Plasma: Na ⁺ K ⁺ Osm AVP [‡]													Administración de dDAVP (desmopresina) 1-4 µg (según peso) (subcutánea)
Orina: Diuresis Osm													

FC: frecuencia cardíaca; PA: presión arterial.

* Marcar las horas en las que se han de efectuar las determinaciones clínicas y de laboratorio.

‡ Se determinará basalmente, cada 4 horas y al final del periodo de deshidratación. Los valores se han de interpretar según nomograma AVP/Osm_p.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

	Posdieta seca		Osm _o post-AVP (% de variación)	AVP en plasma [‡] (pg/ml)
	Osm _p	Osm _o		
Normal	288-291	700-1400	No varía (< 5 %)	1,3-4,1
DI central completa	310-320	50-200	Doble (> 100 %)	< 1,1
DI central parcial	295-305	250-500	Aumento (9-67 %)	
DI nefrogénica	310-320	100-200	No varía	12-13 (> 2,7 [†])
DI <i>high-set</i> osmorreceptores	300-305	700-1400	No varía	
Polidipsia primaria		700-1200	Variable*	3,0-7,5

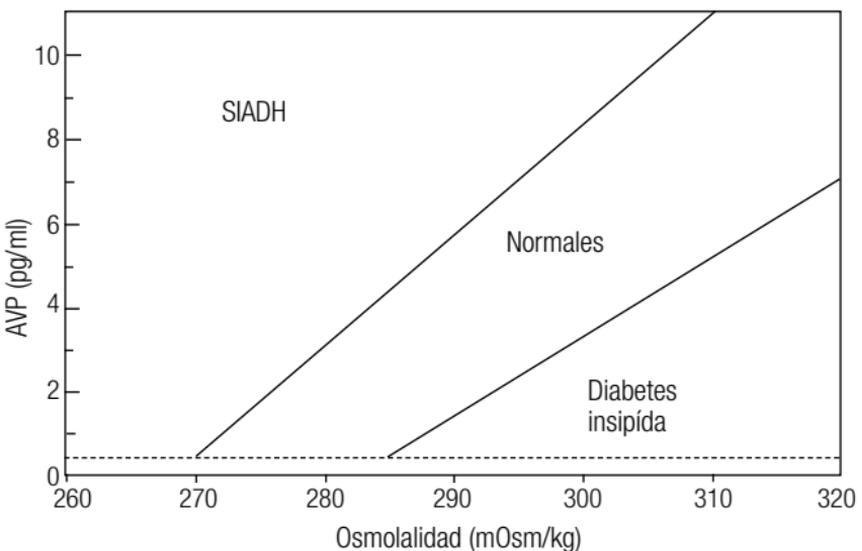
*No varía si la medula es hipotónica y normal después de una dieta rica en sal.

‡Los niveles plasmáticos de vasopresina se han de interpretar en relación con la osmolalidad plasmática.

†Cuando es secundaria a una hipercalcemia o hipopotasemia.

Tabla extraída de: Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. A synopsis of laboratory medicine (fourth edition). Boston: Little, Brown and Company; 1986.

Figura 1. Nomograma AVP/Osmolalidad



PRUEBA DE PERFUSIÓN SALINA

PRUEBAS FUNCIONALES

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

INDICACIÓN

FUNDAMENTO

NOTAS

PROCEDIMIENTO CLÍNICO

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Hay un tipo de diabetes insípida (rara) en la que la ADH se estimula con una osmolalidad de 300 mOsm/kg, en lugar de los 285 mOsm/kg que son lo normal.

Si el centro de la sed está afectado, el enfermo desarrolla una hiper-natremia esencial o *reset osmolal* o hipodipsia primaria (lesión hipotalámica por infiltración histiocitaria, neoplasia, etc.). En estos casos raros hay una regulación osmótica afectada, y no obstante una regulación volumétrica normal de la secreción de ADH. El sodio en plasma muestra unas elevaciones sostenidas, pero fluctuantes, que se corrigen con la administración de AVP, pero no con la administración de líquidos.

INDICACIÓN

Esta prueba está indicada cuando los resultados de la prueba de restricción hídrica y de la perfusión de dDAVP no son concluyentes o cuando se sospecha una deficiencia selectiva de los osmorreceptores.

FUNDAMENTO

La infusión de solución salina hipertónica aumenta la osmolalidad plasmática e induce la liberación de vasopresina de la hipófisis posterior en individuos sanos. En enfermos con DI craneal completa o parcial, se observa respectivamente una respuesta de vasopresina ausente o deficiente respecto a los individuos sanos. Una respuesta similar a los normales se observa en los enfermos con DI nefrogénica y en la polidipsia primaria (potomanía).

NOTAS

1. Si la osmolalidad obtenida en una muestra de orina de la primera hora de la mañana es > 750 mOsm/kg, es poco probable que la prueba sea anormal.
2. Raramente es necesaria, y puede ser peligrosa, en enfermos con una cardiopatía subyacente. El ingreso hospitalario y la supervisión médica son imprescindibles, ya que la prueba puede precipitar una insuficiencia cardíaca.

PROCEDIMIENTO CLÍNICO

1. Excluir otras causas de poliuria: insuficiencia renal aguda, diabetes mellitus, hipercalcemia e hipopotasemia.
2. Comprobar que el servicio de farmacia dispone de solución salina al 5 % para infusión endovenosa (1 l). Puede ser necesario avisar previamente.

3. Mantener al enfermo en ayunas toda la noche, aunque ha de beber agua para asegurar una buena hidratación antes de realizar la prueba.
4. La mañana de la prueba, pesar al enfermo después de evacuar la orina.
5. Treinta minutos antes de la prueba, mantener al enfermo en reposo y en decúbito supino.
6. En el minuto 15, insertar una cánula venosa permanente en las dos venas antecubitales, una para la infusión del suero salino y la otra para las extracciones de sangre.
7. Registrar la presión arterial cada 15 minutos durante la infusión del suero salino y, si aumenta a niveles arriesgados para el enfermo, suspender la prueba.
8. Anotar el momento en que aparece la primera sensación de sed.
9. Infundir el suero salino hipertónico al 5 % (50 g/l = 855 mmol/l) a una velocidad de 0,05 ml/kg/min, durante 2 horas, a través de una bomba volumétrica.
10. Las extracciones de sangre, de unos 20 ml, se deben hacer en los minutos: -10, 0, 30, 60, 90 y 120, y en ellas se determinará la AVP y la osmolalidad. La sangre se debe extraer en jeringas frías, y colocarla posteriormente en tubos de plástico con heparina de litio (H-10) preenfriados a 4 °C y puestos en hielo, para llevarlos al laboratorio de hormonología (puesto en preaviso) antes de que trascurren 15 minutos de la extracción.

Ejemplo:

Enfermo de 62 kg de peso.

$0,05 \text{ ml} \times 62 \text{ kg} = 3,1 \text{ ml/min.}$

$3,1 \times 60 = 186 \text{ ml/hora}$ (tal y como pone en la bomba IVAC 591).

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Etiqueta del paciente

Prueba de hiperosmolalidad

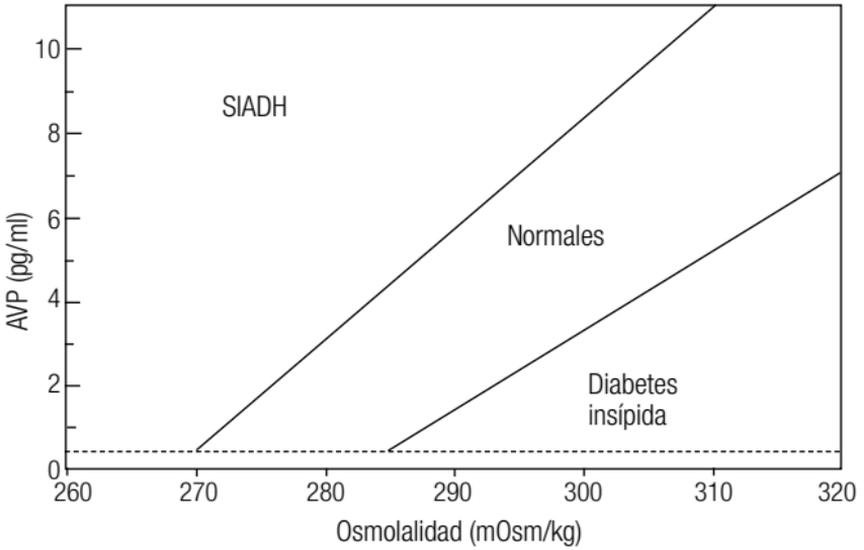
Hora del día						
Tiempo de perfusión	-10 min	0	30 min	60 min	90 min	120 min
PA (mmHg)						
FC (ppm)						
AVP						
Osm _p						

FC: frecuencia cardíaca; PA: presión arterial.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados se deben interpretar según el nomograma siguiente (figura 1).

Figura 1. Nomograma AVP/Osmolalidad



PERFUSIÓN INTRAVENOSA DE CALCITRIOL O PARICALCITOL EN PACIENTES PREDIÁLISIS

PRUEBAS FUNCIONALES

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

INDICACIONES

CONTRAINDICACIONES

PROCEDIMIENTO CLÍNICO

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La estimulación del receptor específico de la vitamina D (VDR) juega un papel importante no solo en la homeostasis del calcio y el remodelado óseo, sino también en el control de la secreción hormonal, en la disfunción inmunológica y en la proliferación y diferenciación celular.

En la insuficiencia renal crónica puede tener una o más de las siguientes finalidades:

1. **Controlar un hiperparatiroidismo secundario.** Hay enfermos que desarrollan un hiperparatiroidismo secundario con hormona paratiroidea (PTH) muy elevada (> 300 pg/ml, más del triple de lo normal) antes de entrar en un programa de hemodiálisis. Los principales factores de estimulación de la PTH son: los niveles séricos de $1,25$ (OH) $_2$ colecalciferol bajos, el descenso del Ca^{++} iónico en plasma y la hiperfosforemia. El $1,25$ (OH) $_2$ colecalciferol inhibe la secreción de PTH a través de dos mecanismos: a) en las glándulas paratiroides hay receptores del $1,25$ (OH) $_2$ colecalciferol con un efecto inhibitor directo de la síntesis de PTH. Esta acción se efectúa principalmente inhibiendo la PTH (al disminuir el PTH mRNA), al mismo tiempo que sensibiliza las células secretoras a la acción de la calcemia; b) hay también un efecto indirecto al aumentar la calcemia.
2. **Ejercer una actividad renoprotectora** al disminuir la fibrosis intersticial renal¹ y la proteinuria². La vitamina D actúa sobre el VDR (superfamilia de receptores esteroide/tiroides intracelular) en diversos genes y, entre ellos, el responsable de la expresión del TGF- β 1. Más concretamente, la vitamina D estimularía el factor de crecimiento hepatocítico, una potente citocina antifibrótica que específicamente antagoniza el TGF- β 1.
3. **Disminuir la mortalidad cardiovascular** de la insuficiencia renal crónica, independientemente de los niveles de calcio, fósforo o PTH³. Las guías K/DOQI recomiendan iniciar el tratamiento con vitamina D ya en la fase 3 (filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²) para mantener unos niveles de PTH dentro de la normalidad durante las fases 3 y 4, no solo para prevenir la pérdida ósea y la hiperplasia de las paratiroides, sino también para mejorar la función cardiovascular.

INDICACIONES

1. Pacientes que **no responden** al calcitriol oral (incluidas la falta de cumplimiento, la intolerancia digestiva, etc.). Se considera falta de respuesta al calcitriol oral cuando no se consigue bajar los niveles séricos de PTH_i a valores < 200 pg/ml (unas tres veces el nivel normal).
2. Pacientes con hiperparatiroidismo secundario grave que no pueden continuar recibiendo calcitriol oral debido a que presentan **hipercal-**

cemia (calcemia > 11,5 mg/dl) espontánea o inducida. El calcitriol intravenoso provoca con menos frecuencia hipercalcemia.

3. Pacientes que con el calcitriol oral presentan **hiperfosforemia** (fósforo sérico > 5,5 mg/dl) no controlable con quelantes del fósforo. El calcitriol intravenoso produce menos hiperfosforemia.
4. Pacientes con problemas de **absorción oral** del calcitriol. La vitamina D y sus metabolitos son liposolubles y habrá dificultad de absorción en presencia de colestasis crónica, insuficiencia exocrina pancreática, malabsorción, etc.
5. Pacientes en los que está indicada la **paratiroidectomía**; en algunos casos la hace innecesaria.
6. Pacientes con osteítis fibrosa grave en los que, antes de la paratiroidectomía, una o dos semanas de calcitriol intravenoso hace que haya **menos hipocalcemia posquirúrgica**.
7. **Nefroprotección** al disminuir la fibrosis intersticial y el deterioro de la insuficiencia renal crónica¹.
8. Disminuir la **mortalidad cardiovascular** en enfermos con insuficiencia renal crónica en fase 3 (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min/1,73 m²)³.

El **paricalcitol** es un derivado sintético que suprime más rápidamente la PTH que el calcitriol, con menos cambios en la calcemia y en la fosforemia⁴ y, por consiguiente, con un margen terapéutico mucho mayor.

CONTRAINDICACIONES

Hipercalcemia grave (calcio sérico > 14 mg/dl) o sintomática.

PROCEDIMIENTO CLÍNICO

Pauta

1. Controlar la fosforemia (< 5,5 mg/l) sin quelantes que contengan aluminio. De todos modos, si la fosforemia es > 8 mg/dl, se puede prescribir hidróxido de aluminio sin asociar citratos y vigilando que la cifra de aluminemia sea < 25 pg/l.
2. Previo a la administración de calcitriol, determinar también la calcemia y la fosforemia, para modificar la dosis de calcitriol:
 - Si [Ca]_p > 11,5 mg/l, y/o [Ca]_x[P] > 70, bajar la dosis de calcitriol (0,5 µg menos).
 - Si [Ca]_p < 10 mg/l y [P]_p < 6 mg/l, aumentar la dosis de calcitriol en 0,5 µg y de quelantes del fósforo (CaCO₃).
3. Hay que pedir al servicio de farmacia del HCB calcitriol intravenoso (Calcifex[®]) o mejor paricalcitol (Zemplar[®]), y diluir 1-3 µg (por vía intravenosa) en 100 ml de suero salino, a pasar en 5-10 min una vez por semana, según los niveles de PTH;

PTH _i sérica (pg/ml)	Dosis de calcitriol (µg) (Calcifex®)	Dosis de paricalcitol ⁵ (Zemplar®)*
200-500	1	4
500-1000	2	8
> 1000	3	12

PTH: hormona paratiroidea.

*La dosis de paricalcitol en µg sería igual que los niveles de PTH (pg/ml)/80.

4. Duración del tratamiento: tres meses, aunque puede durar hasta seis.

Controles de laboratorio

- Al inicio y semanalmente: [Ca] y [P] en plasma.
- Al inicio y mensualmente: FA y PTH_i.
- Al inicio y al final: ECO cervical.

Criterios de interrupción del tratamiento

Se ha de suspender el calcitriol intravenoso si durante el tratamiento aparece una de las siguientes circunstancias:

1. [Ca]_p > 14 mg/l o síntomas de hipercalcemia.
2. [P]_p > 8 mg/l no controlable con quelantes.
3. [Ca]x[P] > 70 con dosis mínima de calcitriol.

Falta de respuesta

Si los niveles de PTH_i séricos no bajan, puede ser debido a:

1. Control inadecuado del fósforo sérico.
2. Existencia de una hiperplasia glandular con desarrollo de una hiperplasia nodular, que obligaría a la paratiroidectomía.

Nota: al constatar, después de una exhaustiva búsqueda bibliográfica, la no existencia de trabajos sobre el uso de calcitriol intravenoso en pacientes afectos de insuficiencia renal crónica **antes de entrar en el programa de hemodiálisis**, la dosis y la pauta de administración se deben decidir según las empleadas en estos últimos, así como según la experiencia del servicio de nefrología, en la que la dosis de 1 µg/3 días durante tres semanas hizo bajar la PTH_i de 878 pg/ml a 175 pg/ml.

BIBLIOGRAFÍA

1. Li Y, Spataro BC, Yang J, Dai C, Liu Y. 1,25-dihydroxyvitamin D inhibits renal interstitial myofibroblast activation by inducing hepatocyte growth factor expression. *Kidney Int* 2005;68:1500-10.
2. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2823-8.

3. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006;69:33-43.
4. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56.
5. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1427-32.

HEMATURIA

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

DEFINICIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXO

Dra. Pilar Arrizabalaga Clemente

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El examen de la orina es básico para el estudio del paciente con enfermedad renal. La orina normal es de coloración amarilla/ámbar, transparente y de intensidad variable en función de la concentración de solutos.

La presencia mínima de células (hematíes, leucocitos, células descamativas y bacterias), cilindros hialinos y cristales de constituyentes fisiológicos (ácido úrico, oxalato cálcico y fosfatos) es normal.

La presencia de sangre en la orina origina el 12 % de las consultas en nefrología, el 4,2 % de las realizadas en urología y el 0,3 % en los servicios de urgencias.

La hematuria es la consecuencia del sangrado, en mayor o menor intensidad, desde los órganos del aparato urinario: riñón, vías altas, vejiga, próstata o uretra.

JUSTIFICACIÓN

La prevalencia del origen de la hematuria varía según la edad y el sexo. En la infancia y la adolescencia más del 40 % de las hematurias son transitorias y benignas. Tienen origen infeccioso, traumático, por ejercicio extremo o son idiopáticas. Al contrario, en los mayores de 50 años, el riesgo de que la causa de la hematuria sea grave es del 25 %. El 7,5 % de los varones mayores de 50 años con hematuria presenta una neoplasia y hasta el 39 % cuando la hematuria es el único síntoma.

El objetivo del protocolo es establecer unos criterios unitarios del manejo de la hematuria, en particular identificar claramente a los pacientes con causas graves, en el Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Clínic.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Interrogatorio

- Antecedentes familiares, alimentos y medicación potencialmente responsables de cambios del color de la orina.
- Asociación a síntomas: fiebre, dolor lumbar, anemia, pérdida de peso, dolor lumboinguinal, sensación de escozor o punzada al final de la micción, coágulos.
- Cronología de la hematuria durante la micción: si es inicial, apunta a un origen uretral. Si es al final, apunta a un origen vesical.

Recogida de la muestra

La micción espontánea se utiliza para el examen físico-químico elemental y el estudio del sedimento urinario.

La recogida de orina durante 24 horas, desechando la de la primera micción matutina, se necesita para el análisis cuantitativo de sus componentes (proteínas, calcio, ácido úrico, fósforo, iones, creatinina y urea).

Perfil básico de la orina

- Se realiza en el laboratorio central (Core) y de urgencias.
- La lectura de la tira reactiva es automatizada.
- Se informa la densidad, pH, hemoglobina, proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, bilirrubina, nitritos, urobilinógeno y leucocitos.
- Responsable: Dra. Montserrat Elena.

Sedimento urinario

- Se realiza en el laboratorio central (Core) y de urgencias cuando alguno de los parámetros anteriores es patológico.
- Después de la centrifugación de la orina, el sedimento se examina en el microscopio óptico con objetivo de 40 aumentos.
- Se detectan hematíes, leucocitos, células de descamación, cilindros y tipos, y cristales. La cuantificación es por campo. Se informa como microhematuria si en el microscopio se observan abundantes hematíes mientras que el aspecto de la orina es normal.
- Responsable: Dra. Monserrat Elena.

Morfología eritrocitaria

- Se requiere una segunda muestra de orina recogida por micción espontánea. Se procesa con tinción de Papanicolau y se examina en el microscopio óptico en el laboratorio de anatomía patológica.
- Responsable: Dr. Manel Solé.

DEFINICIONES

Hematuria: presencia de sangre en la orina, a simple vista (macroscópica) o de hematíes en el sedimento urinario (microscópica).

Hematuria macroscópica (macrohematuria): sangre en la orina reconocible a simple vista.

- Si la sangre es del tracto urinario y de origen reciente, la orina se mantiene rojiza, pero si procede del parénquima renal la orina tiende a aparecer de color pardo-marrón (Coca-Cola).
- Puede provocar complicaciones, produce ansiedad y requiere intervención instrumental.
- La cistoscopia determina el origen vesical o ureteral, bilateral o unilateral. Causas unilaterales: litiasis, tumores, malformaciones vasculares, necrosis papilar, embolia y trombosis de vasos renales.
- El microscopio o el cultivo son útiles para descartar un origen infeccioso. El interrogatorio de fármacos anticoagulantes o ciclofosfamida orienta hacia la cistitis hemorrágica.

Hematuria microscópica (microhematuria): sangre oculta en la orina clara.

- Se define como la presencia de 4 o más hematíes por campo al microscopio con un objetivo de 40x. Salvo en situaciones de ejercicio físico intenso, pacientes cateterizados y mujeres durante la menstruación. Se diagnostica de forma accidental o en el curso de la in-

vestigación de otro síntoma, es bien tolerada y puede atenderse de forma ambulatoria.

- El estudio urológico completo es obligatorio en ambos casos y la relevancia del foco sangrante no tiene por qué relacionarse con la cantidad de sangrado.

Pigmenturia: coloración oscura de la orina, cuyo sedimento es claro y sin hematíes después de centrifugar la orina, mientras que el sobrenadante persiste oscuro.

- Causas endógenas: hemoglobinuria* (hemólisis intravascular: circulación extracorpórea, microesferocitosis, paludismo), mioglobinuria* (rabdomiolisis: miopatías, legionelosis, hipertermia), **coluria** (bilirrubinuria: hepatitis, ictericia obstructiva), porfirinas (porfiria aguda), melamina (melanoma) y ácido homogentísico (alcaptonuria).
- Causas exógenas: alimentos (remolacha, moras, setas), analgésicos (fenacetina, antipirina), antibacterianos (rifampicina, nitrofurantoina, metronidazol, cloroquina), antiepilépticos (difenilhidantoína), antiparkinsonianos (levodopa).

*Un resultado positivo de hemoglobina con la tira, sin hematíes en el sedimento, obliga a asegurar que la recogida de la orina ha sido muy reciente y que se ha conservado en condiciones idóneas para evitar la hemólisis de los hematíes. Así, y cuando haya sospecha clínica y biológica, hay que distinguir la hemoglobinuria de la mioglobinuria, distinción que en la actualidad se hace mediante una técnica específica sin reacción cruzada (históricamente se hacía mediante diálisis de la muestra con membrana de colodión que permite el paso de la mioglobina y no de la hemoglobina).

Hematuria glomerular: debido al paso de los hematíes al espacio urinario a través de las paredes de los capilares glomerulares. Ver tabla 1.

- En ocasiones, los hematíes quedan englobados en complejos proteicos formados en la luz tubular a partir de la mucoproteína de Tamm-Horsfall, secretada por las células epiteliales del asa de Henle, constituyendo lo que recibe el nombre de **cilindros hemáticos**.

Tabla 1. Estudio del sedimento de orina

Sedimento	Cilindros hemáticos	Hematíes dismórficos (> 20 %)*	Acantocitos (> 5 %)
Constitución	Matriz proteica y hematíes	Pérdida de brillo Rotura de la membrana Eventración del citoplasma Hematíes en rodete Aplastamiento	Hematíes redondeados con proyecciones citoplasmáticas
Especificidad	100 %	60 % (90 % con 3 dismorfismos)	98 %

*Los hematíes dismórficos son aquellos que sufren cambios en su morfología a consecuencia de su paso por el glomérulo a través de paredes capilares lesionadas; son propios de las enfermedades glomerulares, especialmente de naturaleza inflamatoria o necrosante. En las nefritis intersticiales, los hematíes que pueden pasar a la orina desde los vasos sanguíneos peritubulares a la luz tubular también presentan dismorfismos. Algunos pocos hematíes dismórficos (< 20 %) se pueden también detectar en otras afecciones del sistema excretor, como infecciones urinarias, litiasis renal y uropatía obstructiva.

- En ocasiones la hematuria glomerular se presenta de forma aislada, sin proteinuria ni otros hallazgos patológicos. Las principales causas de **hematuria glomerular aislada** son la hematuria familiar benigna (HFB) o nefropatía de la membrana basal delgada y la nefropatía por depósitos de IgA. Ambas cursan con microhematuria persistente y pueden presentar brotes de macrohematuria. La evolución de la hematuria glomerular aislada es benigna. Casi el 10 % de los pacientes con HFB presentan hipercalciuria/hiperuricosuria; una vez corregidas, desaparece la hematuria. La biopsia renal es una opción individual restringida al hecho de disponer de microscopía electrónica.

Hematuria no glomerular: se orienta por la presencia a simple vista de coágulos en la orina o de hematíes isomórficos al microscopio.

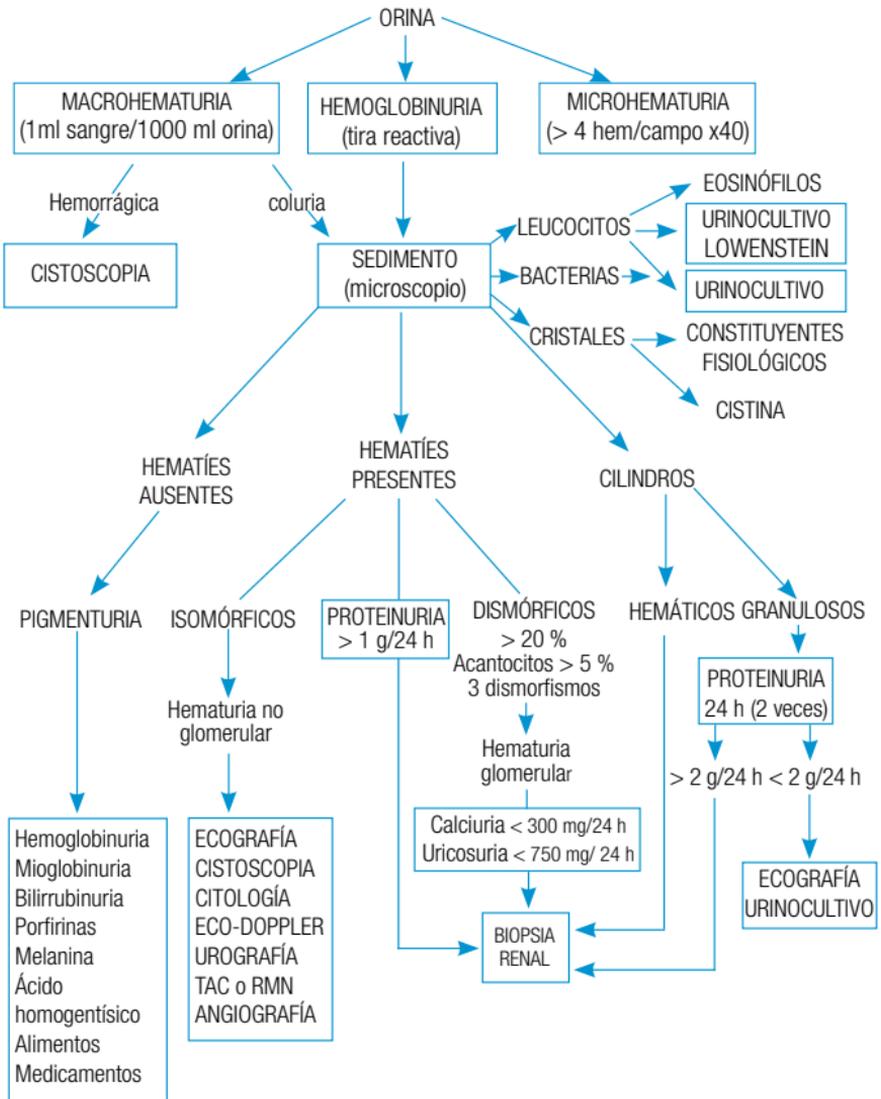
- Causas más frecuentes: infecciones, litiasis, neoplasia, hipertrofia prostática.
- Causas menos frecuentes: malformaciones arteriovenosas, síndrome del Cascanueces (compresión de vena renal izquierda a nivel de la pinza aorto-mesentérica que resulta en ingurgitación del riñón izquierdo), síndrome de dolor-lumbar-hematuria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman AS, Hsu CV, Kurtz M, Cho KC. Etiology and evaluation of hematuria in adults. Up to Date, February 2012. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents>
2. Praga M, Torra R, Tazón B. Hematuria familiar benigna. Nefrología 2003;23 Suppl 1:40-5.

ANEXO

Anexo 1. Algoritmo clínico diagnóstico de la hematuria



RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada.

EDEMAS EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS

MANEJO Y MEDIDAS TERAPÉUTICAS

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El motivo de este protocolo es exponer de forma ordenada toda una serie de medidas terapéuticas que compaginen la eficacia con los mínimos costes y efectos secundarios.

La cantidad de retención hidrosalina en el síndrome nefrótico depende tanto de la intensidad de los mecanismos que intervienen en su formación como del tiempo que se tarda en instaurar el tratamiento depletivo. Clínicamente puede cursar desde pequeños edemas maleolares hasta una anasarca (incluyendo ascitis y derrame pleural).

La depleción hidrosalina de los enfermos con anasarca es necesaria antes de practicar una punción para biopsia renal y de iniciar el tratamiento con corticoides (por ejemplo, en la nefropatía por cambios mínimos), ya que a veces no responden hasta que no se han reducido los edemas de forma importante.

FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS

1. Aunque siempre hay un exceso de sal y agua en el espacio extracelular, el **volumen intravascular** es normal en la mayoría de los casos, aunque puede estar disminuido y, pocas veces, aumentado.
2. El síndrome nefrótico puede clasificarse en:
 - a) **Hipovolémico o vasoconstrictor.** La etiología más frecuente es la nefropatía por cambios mínimos, aunque todas las causas pueden conducir a esta variedad. En general, hay un filtrado glomerular normal o casi normal, unos mecanismos compensadores estimulados (aumento no-osmótico de liberación de ADH, ARP, aldosterona y SNA estimulados) y unos niveles de ANP bajos.
 - b) **Hipervolémico.** Generalmente asociado a una disminución del filtrado glomerular, una ARP disminuida y unos niveles de ANP aumentados.
3. La depleción hidrosalina no debe ser superior a 400 ml/día. Pérdidas superiores pueden producir complicaciones iatrogénicas (insuficiencia renal aguda [IRA] prerrenal, complicaciones trombóticas).

MANEJO Y MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Antes de empezar el tratamiento depletivo, se debe **pesar** al paciente y solicitar:

- BUN y Cr en plasma (mejor aclaramiento de creatinina).
- Hematocrito.
- Na⁺, K⁺ y Cl⁻ en plasma y orina.
- Equilibrio ácido-base.
- ARP y aldosterona plasmática (opcional).

Restricción hidrosalina y reposo

1. La restricción salina es de vital importancia para el tratamiento de los edemas y se trata de una de las primeras medidas que hay que tomar. En caso de edema refractario, esta debería ser inferior a 75 mEq/día. Hay que vigilar algunos sustitutivos de la sal comercializados, porque contienen KCl, por lo que son útiles en pacientes con tendencia a la hipopotasemia y están contraindicados en la insuficiencia renal. Además, muchos de ellos tienden a producir hipertensión arterial por su contenido en cloro.

En la tabla 1 se muestra la equivalencia entre sal y contenido de sodio, así como también una orientación para confeccionar una dieta según la intensidad de los edemas.

Tabla 1. Contenido en sodio de la dieta

Contenido de NaCl	Descripción		
8 g	137 mEq Na ⁺	No añadir sal a la dieta	Recomendable para pacientes externos
4 g	68 mEq Na ⁺	No añadir sal y evitar alimentos con sal	Recomendable para pacientes externos
2 g	34 mEq Na ⁺	Restricción media	Raramente asequible en pacientes externos
1 g	17 mEq Na ⁺	Restricción grave	Incomible

Debemos tener en cuenta que:

- 1 g de Na = 43 mEq.
- 1 g de NaCl = 17 mEq de Na⁺.

Para controlar si el paciente sigue la dieta, podemos medir la cantidad de Na⁺ excretado en orina de 24 horas.

2. La ingesta de líquidos se debe disminuir por debajo de las pérdidas urinarias. Debemos tener en cuenta que algunos pacientes con edemas presentan sed intensa y que en ausencia de restricción hídrica puede aparecer una hiponatremia dilucional importante debido a que hay un aumento de la ADH.
3. El reposo en cama es una forma efectiva de inducir la diuresis en pacientes con edemas debidos a un síndrome nefrótico (y a insuficiencia cardíaca).

Diurético en dosis bajas

1. La primera opción es un diurético tiazídico, dado que empieza su acción gradualmente y tiene un efecto más largo (anexo 1). Por ejemplo: hidroclorotiazida 50-100 mg/día, o indapamida 2,5-5 mg/día, o xipamida 40-80 mg/día, o clortalidona 25-200 mg/día, o metolazona 5-25 mg/día. Este último existe como medicamento extranjero en la farmacia del Hospital Clínic; se administra en dosis normal de 0,2-0,4 mg/kg/día, pero se ha de llegar a administrar dosis de 150 mg/día.

2. Cuando el filtrado glomerular es inferior a 20-30 ml/min o la creatinina es superior a 2,5-3 mg/l, la mayoría de las tiazidas dejan de ser efectivas (excepto la metolazona, la indapamida y la xipamida). Por tanto, con **insuficiencia renal o cuando no hay respuesta al tratamiento con tiazidas o en enfermos anasarcados**, lo mejor es sustituirlas por un **diurético del asa**. Por ejemplo: furosemida 40-80 mg/día (no administrarlo durante la ingesta de alimentos porque disminuye la absorción), bumetanida 2-3 mg/día (cuando hay insuficiencia renal asociada se halla más indicada que la furosemida) o torasemida 20-40 mg/día (anexo 1).
3. En el caso de haber un **hiperaldosteronismo** secundario con funcionalismo renal normal, el diurético inicial de elección es un ahorrador de potasio. Por ejemplo: espironolactona 100-400 mg/día o triamterene 100-200 mg/día. Se debe tener precaución en enfermos con insuficiencia renal y en uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (anexo 1).

Duplicar la dosis del diurético del asa o asociar diuréticos

1. Cuando la dosis inicial de un diurético del asa es insuficiente, se debe aumentar **progresivamente** hasta la obtención del resultado deseado. Por ejemplo, en el caso de la furosemida, se puede ir pasando de 40 a 80 mg, después a 160 o 320 mg/día. Si aun así continúa sin haber respuesta alguna, es mejor probar otra opción, dado que aumenta el riesgo de efectos adversos como la ototoxicidad (anexo 1).
2. Ante la falta de respuesta deseada, se aconseja la combinación de diuréticos: **diurético del asa + tiazida**, pues los dos se potencian mutuamente. Ejemplos de asociaciones serían:
 - Bumetanida 2-3 mg/día + metolazona 5-10 mg/día.
 - Furosemida 80-120 mg/día + hidroclorotiazida 50-100 mg/día.
 Se debe vigilar la aparición de hipokalemia, la depleción excesiva del volumen plasmático efectivo que incrementa la reabsorción proximal y provoca resistencia a los diuréticos, y la azotemia (anexo 1).
3. **Diurético del asa + ahorrador de potasio**: especialmente indicado cuando la función renal es normal y cuando hay alcalosis metabólica hipokalémica (hiperaldosteronismo secundario). Por ejemplo: furosemida 40-80 mg/día + espironolactona 50-100 mg/día.

Perfusión intravenosa de diuréticos del asa

Especialmente indicada en enfermos con anasarca que necesitan dosis altas de diuréticos.

Ventajas:

- No hay problemas en la absorción del diurético (anexo 2).
- Se consiguen mayores concentraciones de furosemida en la membrana apical tubular.
- Se ha comprobado que la resistencia a los diuréticos puede ser debida a una adaptación del riñón al tratamiento diurético crónico y producir un aumento de la reabsorción de NaCl en otros segmentos de la ne-

frona (anexo 2). Parece que la perfusión continua de furosemida puede inhibir el aumento de la reabsorción de Na^+ en el segmento distal renal.

- Menor ototoxicidad (se evitan las concentraciones plasmáticas elevadas observadas después de la administración de un bolus) (anexo 1).

Ejemplo: **furosemida** en dosis inicial de 20 mg/hora (equivalente a 480 mg/día). Dosis máxima: 40 mg/hora; **bumetanida** en dosis de 1 mg/hora (dosis máxima: 6 mg/hora); **torasemida** en dosis de 5-10 mg/hora (dosis máxima: 240 mg/día).

Perfusión de dopamina

Las acciones de la dopamina son complejas de analizar porque varían según la dosis administrada, dado que tiene afinidad por diferentes receptores con acciones muy diversas¹. Se debe administrar en dosis bajas, ya que solo actúa sobre:

- Los receptores dopaminérgicos DA_1 (renales, coronarios, mesentéricos), produciendo una vasodilatación que se traduce en un aumento del filtrado glomerular, del flujo plasmático renal y de la natriuresis.
- Los receptores dopaminérgicos DA_2 (presinápticos), que inhiben la liberación de catecolaminas, bloqueando la actividad simpática al corazón y de otros territorios vasculares y produciendo bradicardia y reducción de las resistencias periféricas, con la consiguiente inhibición de la reabsorción proximal de Na^+ .

Dosis natriurética: 0,5-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (activa DA_1 , DA_2 y DA_4).

- Potencia la diuresis inducida por la furosemida.
- Disminuye la vasoconstricción renal de la insuficiencia renal aguda.
- Dado que produce vasodilatación renal, aumenta la cantidad de furosemida que llega al túbulo renal (anexo 2).
- En dosis más altas actúa sobre los receptores β -adrenérgicos con efecto inotrópico positivo (produciendo taquicardia) y sobre los α -adrenérgicos vasculares provocando vasoconstricción y antiuresis.

Perfusión de seroalbúmina

En principio, la perfusión de seroalbúmina no está indicada en el síndrome nefrótico. Tan solo se usará en:

- Hipotensión ortostática e hipovolemia importante.
- Edema grave y refractario a las medidas anteriores.
- IRA prerrenal y iatrogénica por exceso de diuréticos.

Acción: aumento transitorio del volumen plasmático y de la presión oncótica que puede restaurar la respuesta diurética. El efecto natriurético dura unas 8 horas.

Inconvenientes: la mayoría de la albúmina es excretada a través de la orina en las primeras 24-48 hora posperfusión (anexo 2).

La albúmina excretada por la orina se une con la furosemida en la luz tubular, con la consiguiente disminución de la unión de la furosemida a su receptor y la pérdida de su eficacia.

Si la presión oncótica plasmática está muy disminuida (< 8 mmHg, equivalente a una proteinemia de $< 3,4$ g/dl; normal alrededor de 25 mmHg), el líquido intersticial tiende a acumularse también en el circuito pulmonar, y aumentos mínimos de la presión en la aurícula izquierda pueden desencadenar un edema agudo de pulmón que se debería tratar con diuréticos y albúmina.

Es un tratamiento caro.

Dosis: administrar **150-240 mg de furosemida** (por vía intravenosa en perfusión continua) mientras se perfunden, entre 1-4 horas, **12,5-40 g de albúmina baja en sal** (si la función cardíaca lo permite) al día.

Otras medidas

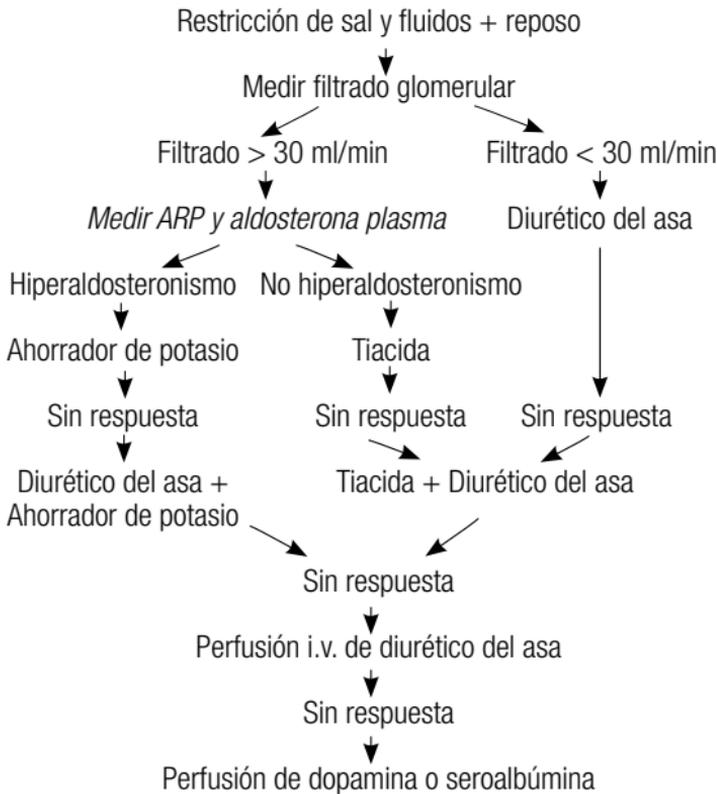
1. **Hemofiltración o hemodiafiltración:** en caso de anasarca incapacitante y siempre después de haber utilizado sin éxito las demás medidas.
2. **IECA:** inhiben la síntesis de angiotensina II (que produce un aumento de la reabsorción proximal de sodio y estimula la aldosterona) y, por tanto, potencian los diuréticos.

El inconveniente es que puede disminuir el filtrado glomerular en aquellas situaciones en que este se mantiene gracias a la autorregulación, debido a una disminución del volumen plasmático efectivo (vasoconstricción eferente en dependencia de la angiotensina II intrarenal), con el que podría disminuir todavía más el efecto del diurético. En el síndrome nefrótico experimental (ratas), la combinación de una ingesta elevada de proteínas (que aumentan la síntesis de albúmina) y un IECA (que disminuye las pérdidas urinarias de proteínas) se ha demostrado eficaz para aumentar la concentración plasmática de albúmina. Esta medida no se ha probado en el síndrome nefrótico humano.

3. **Antagonistas de los receptores AT₁:** sería una alternativa para probar también cuando las otras medidas hayan fracasado o cuando exista intolerancia a los IECA.

Algoritmo clínico

El esquema de las diferentes fases de aplicación del tratamiento al síndrome nefrótico se describe en la figura 1.

Figura 1. Esquema de las diferentes fases de aplicación del tratamiento al síndrome nefrótico

i.v.: intravenoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friedrich JO, Adhikari N, Herritge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increase urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005;142:510-24.
2. Glasscock RJ. Management of intractable edema in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1997;51(suppl 51):S75-9.
3. Wood AJJ. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95.

ANEXOS

Anexo 1. Farmacología de los diferentes tipos de diuréticos

Diuréticos del asa

Se caracterizan por ser los de mayor potencia natriurética (fracción de eliminación de Na^+ del 20 %) y por empezar su acción a los 30 minutos de ser administrados, con una duración de 4-6 horas. Por todo ello, es mejor administrarlos fraccionando las dosis durante todo el día (tres o

cuatro tomas). Hay cuatro fármacos (furosemida, bumetanida, torasemida y ácido etacrínico), todos ellos de bajo peso molecular (entre 320 y 364), que se absorben bien por vía oral y se unen mucho a las proteínas (96-99 %), y por tanto casi no se filtran por glomérulo². La biodisponibilidad después de una dosis oral es del 50 % para la furosemida (aunque varía entre el 10-90 % según el enfermo, y es más baja en presencia de insuficiencia cardíaca)³, del 90 % para la torasemida y del 90 % para la bumetanida. Los diuréticos del asa son secretados en el túbulo proximal a través de un transportador orgánico aniónico², y en caso de hipoalbuminemia disminuye la cantidad de diurético que se une al transportador. Posteriormente, y a través de la luz, llegan a la rama ascendente del asa de Henle, donde actúan inhibiendo el co-transporte Na/K/2Cl. La efectividad de todos ellos está relacionada con la excreción urinaria del diurético y no con los niveles plasmáticos². En cambio, la toxicidad (sordera) está relacionada con los niveles plasmáticos. Con un filtrado glomerular disminuido, baja la cantidad de diurético excretado por la orina.

Si la *furosemida* se administra durante la ingesta de alimentos, solo se absorbe un 30 %. Se une en un elevado porcentaje a las proteínas plasmáticas (albúmina) y, en caso de haber proteinuria intensa, pierde eficacia, ya que se une a la albúmina en lugar de a su transportador aniónico de membrana. Llegan a su lugar de acción por secreción tubular proximal (los AINE compiten con la secreción). La secreción también se encuentra disminuida en caso de haber insuficiencia renal, ya que se acumulan ácidos orgánicos que utilizan el mismo mecanismo transportador de membrana. En este caso se ha de aumentar la dosis, pero son efectivos con filtrados glomerulares < 25-30 ml/min.

La *bumetanida* es liposoluble (a diferencia de los otros de su grupo, que son hidrosolubles) y es metabolizada por el hígado en un 50 %³, llegando a su sitio de acción por difusión pasiva. Esto hace que sea más eficaz que los otros en caso de haber insuficiencia renal. No tiene sensibilidad cruzada con la furosemida, por lo que se puede usar en caso de hipersensibilidad a aquella. Tiene efecto fosfatúrico, lo que indica que tiene algo de acción en el túbulo proximal. Su efecto no se prolonga con la insuficiencia renal³.

La *torasemida* se caracteriza por tener un inicio de acción más gradual y una duración de su acción más prolongada, y por lo tanto con menos efecto rebote. Es el diurético del asa con acción más duradera (al menos el doble que el resto). No se acumula en caso de insuficiencia renal debido a un aumento compensador del aclaramiento extrarrenal (metabolismo hepático en un 80 %). Dosis máxima en bolus: 200 mg.

Los efectos secundarios más frecuentes son los trastornos hidroelectrolíticos (alcalosis metabólica hipoclorémica, hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia), la ototoxicidad (en dosis altas) y una posible nefritis intersticial por hipersensibilidad.

Interacciona con los AINE (disminuye la eficacia diurética), con el litio (aumenta la litemia), con la digital (la hipokalemia aumenta el riesgo de arritmias), con los aminoglicósidos (aumenta la ototoxicidad) y con los IECA (riesgo de producir hipotensión o insuficiencia renal con dosis altas y tratamiento prolongado de los diuréticos).

Tiazidas

Bloquean el transportador electroneuro $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$. Inician su acción gradualmente (a las 2 horas posadministración) y tienen un efecto más prolongado que los diuréticos del asa: 12 horas (las de vida media-corta: *clorotiazida*), 16-24 horas (las de vida media-intermedia: *hidroclorotiazida*, *indapamida*, *xipamida*) y 24-72 horas (las de vida media-larga: *clortalidona*, *metolazona*).

Tienen menos potencia natriurética (5-8 %) y actúan a nivel del túbulo distal llegando a través de secreción proximal³; en caso de asociarlas a diuréticos del asa (con acción más proximal), llega una mayor cantidad de sodio al lugar donde actúan, y se consigue una mayor eficacia diurética.

Las tiazidas disminuyen su efectividad cuando el filtrado glomerular es inferior a 25-30 ml/min (creatinina > 2,5-3 mg/l). La metolazona, la xipamida y la indapamida (metabolismo hepático) mantienen la eficacia diurética en presencia de insuficiencia renal.

La absorción es buena por vía oral (excepto la clorotiazida) y es independiente de la ingesta de alimentos.

Los principales efectos adversos son los trastornos hidroelectrolíticos (alcalosis metabólica hipoclorémica, hipopotasemia, hipomagnesemia), metabólicos (intolerancia a los hidratos de carbono, hipercolesterolemia transitoria) y algunos casos de reacciones de hipersensibilidad.

Interaccionan con los antibióticos e hipoglucemiantes orales derivados de las sulfonamidas (nefritis intersticial, vasculitis), con el colestipol y la colestiramina (disminuyen la absorción de las tiazidas) y con el litio (aumentan la litemia).

Diuréticos distales

Tienen una menor potencia natriurética (2-3 %). Están contraindicados en enfermos con filtrado glomerular < 25-30 ml/min por el riesgo de provocar hipercalemia.

Se clasifican en dos grupos según el mecanismo de acción: 1) Antagonistas de la aldosterona (*espironolactona*), que se caracterizan por iniciar su acción a los 1-2 días de haber sido administrados y durar unos tres días. 2) *Triamterene* y *amiloride*, que, en su forma ionizada, taponan los canales apicales del sodio a nivel de la parte final del túbulo contorneado distal; empiezan su acción a las 2-4 horas posadministración y tienen una duración de 10-20 horas. El triamterene también está contraindicado en diabéticos y con mucha frecuencia provoca nefritis intersticial por hipersensibilidad.

Se absorben bien por vía oral (excepto el amiloride) y también llegan al túbulo distal por secreción proximal³.

Los efectos adversos son acidosis metabólica, hipercalemia (riesgo dependiente de la dosis, potenciado por insuficiencia renal, AINE, IECA, ARA II, suplementos de potasio y heparina), litiasis renal (por precipitación de un metabolito del triamterene en el túbulo colector) y efecto antiandrogénico (espironolactona). El triamterene y el amiloride se acumulan en caso de insuficiencia renal. Las bases orgánicas como el trimetoprim y los antagonistas de los receptores de la histamina (H_2) compiten con la secreción del amiloride y del triamterene, a la vez que aumentan el riesgo de hiperpotasemia³. La espironolactona puede disminuir la excreción renal de digoxina³.

Anexo 2. Causas de resistencia a los diuréticos

- **Diagnóstico incorrecto:** hay que asegurarse de que el edema no es debido a causas locales (obstrucción venosa o linfática).
- **Excesiva cantidad de ingesta diaria de sal y líquidos:** medir la cantidad de Na⁺ en orina de 24 horas.
- **Inadecuada cantidad de fármaco activo en la luz del túbulo.**
- **No cumple el tratamiento:** medir la excreción renal del diurético.
- **Dosis inadecuadas:** los diuréticos del asa actúan hasta 3-6 horas después de una dosis individual y, por consiguiente, repartidos en 2-3 dosis producen una mayor respuesta que la misma dosis administrada una sola vez al día.
- **Disminución de la absorción del diurético por edema de la pared intestinal:** se puede evitar con la administración intravenosa del diurético. Los enfermos con insuficiencia cardíaca grave muestran una absorción más lenta de los diuréticos, por lo que la acción estará retardada³.
- **Disminución del flujo plasmático renal.**
- **Proteinuria:** la albúmina se une a diuréticos como la furosemida, lo que disminuye su unión al lugar de acción del diurético. Proteinuria > 4 g/día condiciona que tan solo de la mitad a dos terceras partes del diurético llegue al lugar de acción³. La warfarina y el sulfisoxazol inhiben competitivamente esta unión y aumentan la eficacia del diurético².
- **La hipoalbuminemia** aumenta el espacio de distribución del diurético y reduce su excreción tubular².
- **Disminución del filtrado glomerular:** en caso de que el síndrome nefrótico se asocie a insuficiencia renal.
- **Disminución del volumen plasmático efectivo:** importante reabsorción proximal de sodio y falta de llegada de este ion allí donde actúa el diurético.
- **Activación importante del eje renina-angiotensina-aldosterona:** en esta situación serían más efectivos los diuréticos antagonistas de la aldosterona (la espironolactona está especialmente indicada en la cirrosis hepática). También estarían indicados los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), pero hace falta un control estricto, dado que, asociados a una grave depleción de volumen inducida por los diuréticos, pueden deteriorar la función renal.
- **Adaptación de la nefrona** en caso de tratamiento diurético prolongado por: hiperfunción de otros segmentos o por mecanismos compensadores extrarenales (estímulo del eje renina-angiotensina-aldosterona, estímulo adrenérgico, aumento de los niveles de ADH, hipertrofia de la nefrona distal, etc.).
- **Ingesta de AINE:** al inhibir la síntesis de prostaglandinas bloquean la natriuresis de la furosemida, tiazidas, espironolactona y triamterene; y además predisponen a la vasoconstricción y caída en el filtrado glomerular en caso de haber una depleción de volumen plasmático efectivo.
- La **fenitoína** también bloquea el efecto diurético de la furosemida².
- Los ácidos orgánicos como el **probenecid** disminuyen la secreción tubular proximal de las tiazidas y de los diuréticos del asa, y las bases orgánicas como el **trimetoprim** y los **antagonistas de los receptores H₂** (histamina) compiten con la secreción del amiloride y el triamterene³.

BIOPSIA RENAL

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

INDICACIONES

CONTRAINDICACIONES

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES

PROCEDIMIENTO

REGISTRO

COMPLICACIONES ESPECÍFICAS

INDICACIONES DE LA BIOPSIA RENAL NO PERCUTÁNEA

BIBLIOGRAFÍA

ANEXO 1

Dr. Luis F. Quintana Porrás, Dr. Alejandro Darnell Tey

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La biopsia renal (BR) constituye una exploración que, en general, se considera de valor indiscutible en el estudio de los pacientes con enfermedades renales¹⁻³, aunque su utilidad en el manejo de algunas afecciones se ha cuestionado con base en procedimientos de **análisis de decisión**⁴. La BR se puede realizar por vía percutánea, quirúrgica o transyugular.

La biopsia por **punción percutánea** es una exploración invasiva y como tal requiere experiencia, técnica depurada y selección cuidadosa de los pacientes. Las complicaciones más frecuentes^{3,5-7} son la hematuria macroscópica (3-10 %) y el hematoma perirrenal sintomático (0,2-3 %). Un porcentaje pequeño de pacientes requiere transfusión (0,1-0,3 %) o cirugía (0,1-0,4 %) y se ha requerido nefrectomía en alrededor del 0,06 % de los casos. La tasa de mortalidad se cifra en el 0,08-0,12 %. Un 4 % de los pacientes presenta dolor de más de 12 horas de duración.

La técnica de la BR percutánea bajo control ecográfico empleada en el Hospital Clínic figura en el anexo 1.

La biopsia **quirúrgica** se realiza a cielo abierto o por vía laparoscópica. La biopsia **transyugular** se suele realizar en un gabinete de angiorradiología.

OBJETIVOS

El objetivo principal del protocolo es optimizar las indicaciones de la BR en el Servicio de Nefrología del Hospital Clínic. Objetivos secundarios son prevenir y evitar los riesgos previsibles de esta técnica y documentar las complicaciones aparecidas.

El estudio en microscopía óptica se debe acompañar siempre de **inmunofluorescencia** (o inmunoperoxidasa). La **microscopía electrónica** ha demostrado su valor en la nefropatía con cambios mínimos, la nefropatía membranosa, la enfermedad por membranas finas, la glomerulonefritis posinfecciosa, la nefropatía del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la amiloidosis renal y las nefropatías por depósito de inmunoglobulinas.

INDICACIONES

BR indicada por razones diagnósticas o terapéuticas:

- *Proteinuria aislada* permanente > 2 g/24 horas (excepto ortostática).
- *Proteinuria* (> 1 g/24 horas) más *microhematuria* (sedimento urinario > 10 hematíes/campo) en dos o más ocasiones con intervalo mínimo de un mes.
- *Síndrome nefrítico agudo* (hematuria + hipertensión + oliguria o creatinina alta o edemas).
- *Síndrome nefrítico* primitivo o secundario (excepto diabetes).
- *Insuficiencia renal aguda*, sin obstrucción vascular o de la vía urinaria, con:
 1. Ausencia de datos clínicos sugestivos de NTA de origen isquémico o nefrotóxico.

2. Oliguria o anuria prolongadas (diuresis < 400 ml/día más de 4 semanas o diuresis < 100 ml/día más de 15 días).

- *Insuficiencia renal de rápida progresión* (creatinina sérica que dobla o filtrao glomerular que disminuye a la mitad en < 3 meses).
- *Insuficiencia renal crónica* leve o moderada (creatinina > 1,4 mg/l, pero < 3 mg/l) con riñones de tamaño normal y de etiología incierta.

BR incluida en protocolos de tipo prospectivo e indicaciones específicas.

CONTRAINDICACIONES

- **Riñón único** (excepto trasplante renal).
- **Paciente no cooperador** (por ejemplo, paciente psiquiátrico).
- **Hipertensión arterial (HTA) moderada o grave no controlada** (presión arterial sistólica > 160 y/o diastólica > 100 mmHg).
- **Diátesis hemorrágica no controlada** (plaquetas < 50 000, protrombina < 50 %).
- **Atrofia renal** (riñones ecográficamente < 9 cm).
- **Embarazo.**
- **Infección urinaria.**
- **Anomalías anatómicas** (por ejemplo, aneurisma arterial).
- **Fármacos que alteran la hemostasia** (antiagregantes, heparina y Sintrom®).
- **Insuficiencia renal avanzada** (creatinina > 3,4 mg/dl en varones y > 2,8 mg/dl en mujeres y/o filtrado glomerular < 30 ml/min) o riñones con cortical adelgazada (< 1 cm) y aumento de ecogenicidad.
- **Poliquistosis renal o hidronefrosis.**
- **Tumores renales** (excepto biopsias específicas).

El **riñón único**^{8,9} se considera una contraindicación para la biopsia, excepto en el trasplante renal. En estos casos se recomienda la biopsia **quirúrgica**, pero se ha señalado que el riesgo de la biopsia percutánea en el paciente monorreño es inferior al riesgo de una anestesia general.

Una indicación de la BR en el **embarazo**^{10,11} puede ser el síndrome nefrótico de causa desconocida que aparece en el segundo trimestre o comienzo del tercero. La biopsia no se debe efectuar a partir de la 34.^a semana. La morbilidad de la BR en el **puerperio** inmediato es similar a la observada en mujeres no gestantes si la tensión arterial es normal y no hay alteraciones de la coagulación.

La **insuficiencia renal crónica** no complicada no se beneficia de la BR. La morbilidad aumenta de forma considerable.

Uno de cada cinco casos de **insuficiencia renal aguda** muestra signos o síntomas clínicos sugestivos de procesos distintos a una NTA. En estos casos, en dos tercios de los pacientes la biopsia muestra una enfermedad glomerular, vascular o intersticial, y solo en un tercio una NTA.

En la **diabetes** la BR está indicada en casos de: a) corta duración de la diabetes, b) ausencia de retinopatía, c) comienzo súbito del síndrome nefrótico y d) deterioro muy rápido de la función renal.

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES

Exámenes previos

La BR irá siempre precedida del estudio clínico del paciente y de los exámenes complementarios habituales. Es **imprescindible** disponer de pruebas de coagulación (plaquetas, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial) < 1 mes y es recomendable conocer los factores de riesgo biológico (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y VIH) y tener alguna evidencia de que el paciente tiene dos riñones funcionantes.

Prevención de hemorragias

Los pacientes deben suspender el tratamiento con aspirina o antiinflamatorios no esteroideos desde una semana antes de la biopsia. Los que tomen Sintrom® deben ser transferidos a heparina según pautas individualizadas y la heparina se debe suspender el día antes del procedimiento.

- **Insuficiencia renal** (creatinina > 3 mg/dl): desmopresina intravenosa (i.v.) (Minirin®, ampollas de 1 ml con 4 µg) por vía i.v. en dosis de 0,3 a 0,4 µg/kg (aproximadamente 1 ampolla por cada 10 kg de peso). La administración se realiza por vía endovenosa lenta, disuelta en 50 ml de suero salino y pasado en 30 minutos. Durante la administración se debe tomar la presión arterial cada 10 minutos por el riesgo de hipotensión. Su efecto hemostático es de corta duración (4-6 horas), por lo que deberá realizarse 1-2 horas antes de la punción BR.
- **Plaquetopenia** (plaquetas < 50 000): si la BR se considera imprescindible para el diagnóstico y de valor terapéutico incuestionable, se precederá a la perfusión de plaquetas según la pauta previa pactada con el banco de sangre.
- **Hipoprotrombinemia** (tasa de protrombina < 50 %): administración previa de vitamina K hasta corregir el defecto.

PROCEDIMIENTO

1. Consentimiento informado: el médico que indica la biopsia debe obtener el consentimiento informado del paciente según el modelo específico diseñado para la BR; se debe incluir una copia en la historia clínica y adjuntar otra a la petición de biopsia.
2. Premedicación: **Valium®** 5-10 mg por vía oral y **atropina** 0,5 mg (media ampolla subcutánea) 30 minutos antes de la BR.
3. Monitorizar. Inmediatamente antes del traslado para la BR, se ha de comprobar:
 - Paciente en ayunas.
 - Presión arterial sistólica ≤ 140 y diastólica ≤ 95 mmHg.
 - Plaquetas $\geq 50\ 000$, protrombina $\geq 50\ %$.
 - Haber recibido desmopresina si creatinina > 3 mg/dl.
 - Evidencia de dos riñones.
 - Historia clínica adjunta.
 - Consentimiento informado.

4. Procedimientos de enfermería: una vez practicada la BR, el paciente debe permanecer **encamado** de forma estricta durante 24 horas y en decúbito supino con un **rodillo** o almohada debajo de la fosa lumbar durante 4-6 horas. Además, durante las primeras 24 horas:
 - **Presión arterial y frecuencia cardíaca** cada hora durante las cuatro primeras, y cada seis horas durante las 24 siguientes.
 - Control de cada micción (hematuria).
 - **Hematocrito** a las 8 horas o antes si existe dolor, hematuria, hipotensión o taquicardia.
5. Recomendaciones al alta: el paciente debe restringir su actividad durante la primera semana y evitar el ejercicio físico intenso durante cuatro semanas.

REGISTRO

Se debe consignar en la historia clínica el **día y hora** de la BR, el **riñón** biopsiado (derecho [D] o izquierdo [I]) y las complicaciones de la BR.

Es necesario que conste la presencia o ausencia de:

- **Dolor** (+ a +++).
- **Hematuria** (+ a +++ y días de duración).
- **Hipotensión** (postural o en decúbito).
- **Hematoma perirrenal** (clínica, radiología o ecografía).
- **Descenso del hematocrito**.
- **Transfusiones** (número y cuantía).

COMPLICACIONES ESPECÍFICAS

Dolor

El dolor suele estar causado por obstrucción ureteral por coágulos en pacientes con hematuria franca o por distensión de la cápsula renal por un hematoma subcapsular.

Hematuria

La hematuria macroscópica suele desaparecer en 6-12 horas, aunque a veces tarda en hacerlo hasta tres días. Se ha de mantener una diuresis abundante mientras dura la hematuria y practicar lavados vesicales si hay coágulos en la vejiga. Si la hematuria persiste más de tres días, habrá que considerar la práctica de una arteriografía. No se ha demostrado la eficacia del tratamiento antifibrinolítico.

Hematoma

El hematoma suele ser inmediato, pero a veces ocurre de forma tardía, entre 10 y 65 días después. Puede ser subcapsular, lo que causa dolor y compresión local, o localizarse en el espacio perirrenal, donde puede ser de gran tamaño y causar caída importante del hematocrito. Se han de evitar

procedimientos potencialmente inductores de bacteriemia o de contaminación del hematoma en los meses siguientes o emplear profilaxis antibiótica.

Fístula AV

Se producen fístulas en el 4-18 % de los casos, pero en general son asintomáticas y desaparecen en los meses siguientes. Las que ocasionan síntomas (hematuria, hipertensión o IC de flujo alto) se diagnostican por arteriografía y se tratan con embolización.

INDICACIONES DE LA BIOPSIA RENAL NO PERCUTÁNEA

Entre las técnicas de BR no percutánea se incluyen la biopsia quirúrgica (a cielo abierto), la BR laparoscópica y la biopsia transyugular.

Indicaciones de la biopsia quirúrgica

La BR quirúrgica está indicada en casos con riesgo alto de complicaciones pero en los que la utilidad de la biopsia es obvia. Se puede realizar con anestesia local o general¹²⁻¹⁴.

Las principales indicaciones son:

- Riñón único (excepto trasplante renal).
- Obesidad excesiva.
- Anomalías renales (ectopia, malformación vascular, *shunt* espleno-renal).
- Paciente incapaz de cooperar.

Indicaciones de la biopsia renal laparoscópica

Se considera por algunos una alternativa válida a la biopsia quirúrgica a cielo abierto en aquellos pacientes en que no está indicada la biopsia percutánea^{15,16}. En una serie de 32 pacientes se obtuvo una muestra válida en todos los casos y con un mínimo de complicaciones. No obstante, el procedimiento no está todavía suficientemente validado.

Indicaciones de la biopsia transyugular

La BR transyugular utiliza un equipo de biopsia hepática modificado¹⁷⁻¹⁹. Dado que no se perfora la cápsula renal, el riesgo de sangrado perirrenal disminuye, al menos teóricamente, pero se puede producir un sangrado intrarrenal o en la vía urinaria. El procedimiento lo suelen realizar los angiorradiólogos o los expertos en hemodinamia hepática y requiere amplia experiencia previa.

Las principales indicaciones han sido:

- Alteraciones de la hemostasia (protrombina < 50 %, plaquetas < 100 000, tiempo de sangría > 10 min y/o cefalina > 1,5 el control).
- Biopsia hepática y renal combinada en casos de alteraciones hemorrágicas y, con menor frecuencia, estado general deficiente con insuficiencia respiratoria crónica intensa, HTA no controlada, obesidad mórbida y riñón único.

Las contraindicaciones de la biopsia transyugular son la trombosis venosa de la yugular interna bilateral y la falta de experiencia clínica con esta técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Madaio MP. Renal biopsy (Nephrology forum). *Kidney Int* 1990;38:529-43.
2. Striker GE. Controversy: the role of renal biopsy in modern medicine. *Am J Kidney Dis* 1982;1:241-3.
3. Rose BD. Indications for and complications of renal biopsy. UpToDate 2005.
4. Kassyrer JP. Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome? *Kidney Int* 1983;24:561-75.
5. Parrish AE. Complications of percutaneous renal biopsy: a review of 37 years experience. *Clin Nephrol* 1992;38:135-41.
6. Whittier WL, Korbett SM. Timing of complications in percutaneous renal biopsy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:142-7.
7. Manno C, Strippoli GF, Arnesano L, Bonifati C, Campobasso N, Gesualdo L, et al. Predictors of bleeding complications in percutaneous ultrasound-guided renal biopsy. *Kidney Int* 2004;66:1570-7.
8. Mendelssohn DC, Cole EH. Outcomes of percutaneous kidney biopsy, including those of solitary native kidneys. *Am J Kidney Dis* 1995;26:580-5.
9. Schow DA, Vinson RK, Morrisseau PM. Percutaneous renal biopsy of the solitary kidney; a contraindication? *J Urol* 1992;147:1235-7.
10. Packham D, Fairley KF. Renal biopsy: indications and complications in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:935-9.
11. Chen HH, Lin HC, Yeh JC, Chen CP. Renal biopsy in pregnancies complicated by undetermined renal disease. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2001;80:888-93.
12. Chodak GW, Gill WB, Wald W, Spargo B. Diagnosis of renal parenchymal disease by a modified open kidney biopsy technique. *Kidney Int* 1983;24:804-6.
13. Bolton WK, Vaughn ED. A comparative study of open surgical and percutaneous renal biopsies. *J Urol* 1977;117:696-8.
14. Farrugia E, Larsons TS. Open renal biopsy: indications and complications (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1992;3:342.
15. Gimenez LF, Micali S, Chen RN, Moore RG, Kavoussi LR, Scheel PJ Jr. Laparoscopic renal biopsy. *Kidney Int* 1998;54:525-9.
16. Gupta M, Haluck RS, Yang HC, Holman MJ, Ahsan N. Laparoscopic-assisted renal biopsy: an alternative to open approach. *Am J Kidney Dis* 2000;36:636-9.
17. Mal F, Meyrier A, Callard P, Kleinknecht D, Altmann JJ, Beaugrand M. The diagnostic yield of transyugular renal biopsy. Experience in 200 cases. *Kidney Int* 1992;41:445-9.
18. Meyrier A. Transyugular renal biopsy. Update on hepatorenal needlework. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1299-302.
19. Sam R, Leehey DJ, Picken MM, Borge MA, Yetter EM, Ing TS, et al. Transyugular renal biopsy in patients with liver disease. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1144-51.

ANEXO 1

Anexo 1.

- Para el diagnóstico de nefropatías difusas, la biopsia se realizará con aguja de 14 G (TRU-CUT).
- Se obtienen dos muestras para poder efectuar inmunología, microscopía óptica y electrónica.
- La biopsia se realiza de modo preferente en el polo inferior, pero en caso de surgir problemas se puede utilizar el polo superior.
- Habitualmente la biopsia se efectúa en decúbito supino y con un cojín debajo del abdomen.
- En caso de no poder estar en esta posición, se puede efectuar en decúbito lateral.
- Premedicación con atropina y Valium®. Anestesia local.
- Se recomienda Doppler-color previo para descartar una anomalía vascular (a. polar inferior).

Contraindicaciones

- Riñón no identificable.
- Coagulación alterada: protrombina < 50%, plaquetas < 50 000.
- Pacientes portadores de un *shunt* espleno-renal.

Contraindicaciones relativas

- Edad superior a los 75 años.
- Atrofia renal y/o cortical adelgazada (< 1 cm).

SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO DEL ADULTO

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

DEFINICIONES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

TRATAMIENTO INICIAL

RECIDIVAS Y CORTICODEPENDENCIA

CORTICORRESISTENCIA

BIBLIOGRAFÍA

ANEXO 1

Dr. Luis F. Quintana Porras, Dr. Alejandro Darnell Tey

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El término **síndrome nefrótico idiopático (SNI)** designa aquellos casos de síndrome nefrótico de causa desconocida y no asociados a una enfermedad general o sistémica^{1,2}. La biopsia renal puede mostrar diferentes tipos de lesiones, pero en este protocolo solo se incluyen dos formas: los **cambios mínimos (CM)** y la **glomerulosclerosis focal** y segmentaria (GSF) primaria. El tratamiento de la nefropatía membranosa se incluye en otro protocolo.

Aunque se pueden producir remisiones espontáneas, la mayoría de los autores está de acuerdo en efectuar un tratamiento con esteroides en los casos de SNI del adulto. No obstante, en algunos **adultos poco sintomáticos** o en **personas mayores** (> 65 años), es razonable considerar una actitud conservadora en espera de una remisión espontánea³, debido a los posibles efectos nocivos a corto plazo del tratamiento con esteroides.

Al igual que en los niños, la mayoría de los adultos con CM remiten con prednisona oral (91 %), pero la respuesta puede ser más lenta, sobre todo en aquellos pacientes mayores de 40 años. De hecho, hasta un 25 % de los casos tardan entre 12 y 16 semanas en alcanzar la remisión completa. Las recidivas son frecuentes en el adulto⁴⁻⁶ (30-50 % de los casos), aunque son menores en los pacientes de edad avanzada⁷. En los CM las remisiones son típicamente abruptas y el paciente tarda usualmente dos semanas en conseguir la remisión completa después de que se registra el inicio de respuesta al tratamiento. Una respuesta parcial debe hacer sospechar un diagnóstico incorrecto y la presencia de GSF⁶.

La GSF puede ser una entidad primaria o secundaria a múltiples tipos de lesión glomerular y el diagnóstico diferencial es clave por cuanto el tratamiento inmunosupresor solo tiene indicación en la GSF primaria⁸. Los pacientes con síndrome nefrótico asociado a GSF primaria usualmente desarrollan insuficiencia renal crónica avanzada si no reciben tratamiento inmunosupresor. La corticosisibilidad es menor que en los casos de CM, pero la tasa de remisiones (parciales y completas) llega a ser superior al 60 % si se usan dosis altas y prolongadas de esteroides asociadas o no a otros inmunosupresores². En los pacientes con GSF sin síndrome nefrótico asociado es más frecuente la remisión espontánea o una progresión lenta de la enfermedad renal crónica⁹.

OBJETIVOS

El objetivo de este protocolo es optimizar el tratamiento de los pacientes adultos con CM o GSF primaria atendidos en el Hospital Clínic, estableciendo unos criterios unitarios en el tratamiento de esta afección. Un objetivo secundario es prevenir o limitar el riesgo asociado a este tipo de tratamiento.

DEFINICIONES

SNI: proteinuria > 3,5 g/24 horas y albúmina sérica < 30 g/l; ausencia de causas conocidas y en particular de linfomas, neoplasias o fármacos

como los antiinflamatorios no esteroideos. Frecuente, pero no constante, es la presencia de edemas y de hiperlipemia.

CM: glomérulos sin aumento de la celularidad (≤ 3 células por área mesangial) y sin esclerosis segmentaria o global; inmunofluorescencia negativa o máximo una (+) de IgM mesangial.

Glomerulosclerosis focal: presencia de áreas de hialinosis o de esclerosis glomerular de distribución focal (en algunos glomérulos) y segmentaria (en algunas partes del glomérulo); inmunofluorescencia con C3 e IgM segmentaria y focal.

Remisión completa: desaparición de la proteinuria (niveles $< 0,3$ g/día) comprobada en más de una analítica de orina.

Remisión parcial: proteinuria por debajo de 3,5 g/día o disminución de un 50 % de los valores máximos.

Recidiva: reaparición de la proteinuria durante más de una semana, con o sin edemas; las recidivas pueden ser únicas o múltiples y, dentro de estas, infrecuentes o frecuentes.

Recidivas frecuentes: si por dos veces consecutivas aparece una recidiva en los seis primeros meses después de finalizar el tratamiento o por tres veces consecutivas aparece una recidiva en los doce primeros meses después de finalizar el tratamiento.

Corticoddependencia: a) dos o más recidivas consecutivas aparecidas al disminuir la dosis de prednisona o inmediatamente después de suprimirla; b) una recidiva aparecida en un plazo inferior a un mes después de haber suprimido la prednisona (recidiva precoz).

Corticorresistencia: persistencia de proteinuria nefrótica después de 3-4 meses de prednisona oral en dosis de 1 mg/kg/día (máx. 80 mg/día).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

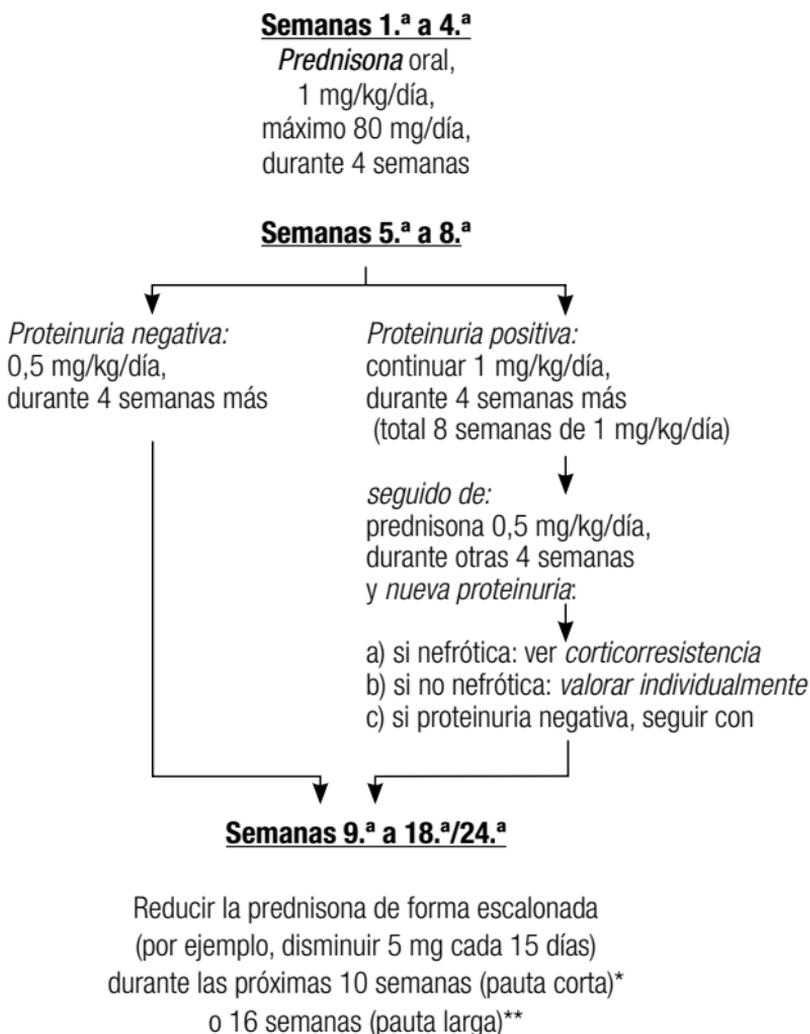
- Edad > 14 años.
- SNI.
- Biopsia renal con **CM** o **glomeruloesclerosis focal**.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad > 75 años.
- Diabetes mellitus.
- Gestación.
- Mujeres en edad fértil sin **contracepción** eficaz.
- Filtrado glomerular < 35 ml/min.
- GSF secundaria.

TRATAMIENTO INICIAL

El fármaco de elección es la **prednisona por vía oral**³ y se recomienda seguir el siguiente esquema (figura 1):

Figura 1. Tratamiento inicial del SNI

*La pauta corta se recomienda en pacientes de < 40 años, durante el primer episodio o en caso de recidivas poco frecuentes (duración total del tratamiento: 18 semanas).

**La pauta larga se recomienda en pacientes de > 40 años o que tardaron más de 4 semanas en negativizar la proteinuria o en pacientes con recidivas frecuentes (duración total del tratamiento: 24 semanas).

Si durante el tratamiento **reaparece la proteinuria**, se ha de reiniciar la última dosis que mantenía la proteinuria negativa durante un nuevo período de 2 a 4 semanas y después bajar las dosis de forma más lenta (duplicar los tiempos de cada escalón).

RECIDIVAS Y CORTICODEPENDENCIA

Las recidivas, en adultos corticosensibles, se observan en dos tercios de los casos y las recidivas múltiples en un tercio de los casos como mínimo.

Recidivas infrecuentes

Repetir la misma pauta (corticoterapia).

A partir de la segunda recidiva se recomienda prolongar la prednisona oral en dosis bajas, por ejemplo, 15 mg a días alternos más allá de las 24 semanas.

Recidivas frecuentes o corticodependencia

Una vez inducida la remisión con prednisona, disponemos de tres opciones terapéuticas:

Ciclofosfamida (1.ª tanda)

2 mg/kg/día de 8 a 12 semanas

Si el síndrome nefrótico recidiva posinmunosupresión, se recomienda una segunda y última tanda de ciclofosfamida o bien un tratamiento alternativo (ciclosporina o micofenolato mofetil [MFM]):

Ciclosporina

2-4 mg/kg/día repartidos en dos dosis, monitorizando el nivel del fármaco de forma periódica con el objetivo de mantener niveles entre 100-175 ng/ml y siempre asociado a prednisona 20-30 mg/días alternos durante 12 a 16 semanas

La ciclosporina puede ser la **alternativa inicial** de tratamiento¹⁰, especialmente en el caso de la GSF primaria si se desea evitar los efectos secundarios de los esteroides y siempre que el filtrado glomerular sea > 40 ml/min y exista poca fibrosis intersticial o cambios vasculares crónicos en la biopsia renal.

La proteinuria reaparece con frecuencia (60-90 %) al suspender la ciclosporina. En estos casos, después del tratamiento inicial, se debe mantener la ciclosporina en dosis de 1-2 mg/kg/día de uno a dos años y se aconseja practicar una segunda biopsia al cabo de un año.

MFM

750-1000 mg por vía oral cada 12 h, durante 12 meses y reducir la dosis de forma progresiva en 3-6 meses

Se recomienda iniciar el tratamiento con MFM junto con corticoides durante 1-2 meses, especialmente en casos sin buena respuesta o intolerancia al tratamiento con ciclosporina y esteroides. Algunos autores recomiendan el uso de MFM como la **segunda opción después de los corticoides** y antes del empleo de la ciclosporina o la ciclofosfamida. Aunque la experiencia es escasa, el MFM ha demostrado su utilidad para reducir la proteinuria y obtener remisiones completas en pacientes corticodependientes o con frecuentes recidivas. No obstante, las recidivas son frecuentes al suprimir el MFM¹¹⁻¹³.

CORTICORRESISTENCIA

En los pacientes con corticorresistencia, que representan un 6-18 % de los adultos con CM y un 61-78 % de los adultos con GSF, si el síndrome nefrótico es intenso, se debe probar:

Ciclofosfamida (2 mg/kg/día durante un mínimo de 8 a 12 semanas)
o bien
Ciclosporina (4 mg/kg/día durante un mínimo de 12 a 16 semanas)

Durante este tratamiento se reducirá la prednisona de forma progresiva hasta su total supresión.

Si el tratamiento es eficaz (remisión completa o incompleta), no es aconsejable prolongar el tratamiento con **ciclofosfamida** más allá de seis meses en dosis bajas (1,5 mg/kg/día). La ciclosporina puede prolongarse un segundo año si se observa dependencia a la ciclosporina y siempre manteniendo niveles entre 100-175 ng/ml.

Si el tratamiento fracasa, se puede escoger entre:

- No tratar (enfermo poco sintomático o de edad avanzada).
- Tratar con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
- Tratar con antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con proteinuria masiva e insuficiencia renal crónica avanzada como opción de nefrectomía médica.
- Tratamientos de eficacia no suficientemente demostrada (por ejemplo, ciclofosfamida intravenosa, plasmaféresis).

BIBLIOGRAFÍA

1. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol* 1988;8:291-7.
2. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994;23:773-83.
3. Glasscock RJ. Therapy of idiopathic nephrotic syndrome in adults. *Am J Nephrol* 1993;13:422-8.
4. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986;29:1215-23.
5. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapses. *Am J Kidney Dis* 1991;17:687-92.
6. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002;39:503-12.

7. Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Choy BY, Lai KN, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1316-20.
8. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994;46:1223-41.
9. Deegens JK, Assmann KJ, Steenbergen EJ, Hilbrands LB, Gerlag PG, Jansen JL, et al. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a favourable prognosis in untreated patients? *Neth J Med* 2005;63:393-8.
10. Heering P, Braun N, Mülleijans R, Ivens K, Zäuner I, Fünfstück R, et al. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic nephrotic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:10-8.
11. Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004;62:405-11.
12. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerulopathies. *Kidney Int* 2002;61:1098-114.
13. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage CO, Howie AJ, Adu D. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2011-3.

ANEXO 1

Prednisona

- Dosis máxima: 80 mg/día.
- Dosis diaria única (puede ser a días alternos para dosis bajas).
- Si no se tolera la vía oral, pasar a vía intravenosa.
- En caso de úlcus se recomienda ranitidina u omeprazol (no cimetidina).

Ciclofosfamida

- Genoxal® (comprimidos 50 mg).
- Dosis máxima: 150 mg/día.
- *No recomendada si creatinina > 3 mg/dl.*
- Toma matinal e hidratación abundante.
- Si edad > 60 años, reducir la dosis diaria en 25 mg.
- Comprimidos de 50 mg (para dosis de 75 mg/día, alternar 100 y 50 mg/día).
- Hemograma:
 - Cada semana el primer mes.
 - Cada 15 días el segundo mes.
 - Cada mes el tiempo restante.
- *Si leucocitos 4000-6000, repetir el recuento al cabo de una semana y reducir la dosis si se observa una nueva caída de leucocitos \geq 500 leucocitos.*
- *Si leucocitos < 4000, interrumpir la ciclofosfamida y, una vez los leucocitos > 4000, volver a la dosis inicial reducida en 25 mg.*

- Si *leucocitos* < 1000 (o inferiores a 4000 de forma prolongada), interrumpir la ciclofosfamida y, una vez los leucocitos > 4000, volver a la dosis inicial reducida en 50 mg e ir subiendo de forma lenta.

Ciclosporina

- Sandimmun Neoral® (cápsulas 25, 50 y 100 mg).
- Mantener niveles entre 100 y 175 ng/ml.
- *Reducir dosis 25-50 % si aumenta la creatinina sérica o esta es alta; al inicio vigilar K (hiper) y Mg (hipo).*
- No recomendada si el aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o la creatinina sérica > 3 mg/dl.
- Mantener la presión arterial < 150/95 mmHg y *no usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.*
- Puede potenciar el efecto de las estatinas.

Micofenolato mofetil

- Comercializado en España como Cellcept® (cápsulas de 250 y 500 mg).
- Posible *intolerancia digestiva* (vómitos, diarreas, hemorragias).
- Se debe realizar *hemograma* una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y una vez al mes durante el resto del primer año. Si aparece *neutropenia* (recuento absoluto de neutrófilos < $1,3 \times 10^3/\text{mcl}$), se debe interrumpir la administración del Cellcept®.

NEFROPATÍA MEMBRANOSA

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

OBJETIVO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

TRATAMIENTO

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Luis F. Quintana Porras, Dr. Alejandro Darnell Tey

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La nefropatía membranosa (NM) es la causa más frecuente de síndrome nefrótico del adulto no diabético y hasta en un 25 % de los casos puede ser secundaria a una variedad de fármacos, infecciones y enfermedades subyacentes, dentro de las que destacan la infección por virus de la hepatitis B y C, el lupus eritematoso sistémico y las neoplasias de órgano sólido¹.

La NM idiopática es una enfermedad mediada por anticuerpos limitada al riñón y estudios recientes han identificado algunos antígenos desencadenantes, entre los que destaca el receptor tipo M de la fosfolipasa A2, una proteína de amplia expresión en el podocito. Queda aún por establecer el valor de la determinación de los anticuerpos antifosfolipasa A2 en el diagnóstico y la monitorización de los pacientes con NM idiopática, aunque estudios preliminares describen que están presentes hasta en un 75 % de los casos².

En ausencia de tratamiento, entre el 5-30 % de los pacientes con NM idiopática experimentan una remisión completa y en el 24-40 % una remisión parcial^{1,3}. No obstante, en los enfermos no tratados, entre un 20-40 % desarrollan una insuficiencia renal terminal en un plazo de 15 años⁴. Esta evolución es probable en los pacientes con proteinuria nefrótica y, por este motivo, en estos casos se recomienda efectuar un tratamiento orientado a conseguir una remisión de la proteinuria y evitar la progresión de la enfermedad.

Debido al curso variable de esta entidad, la indicación de tratamiento y el tipo de terapia que se ha de utilizar continúan siendo materia de debate y en la actualidad la conducta terapéutica se basa en establecer categorías de riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica en función de la cantidad de proteinuria, la presencia de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico o su aparición dentro de un período de observación que oscila entre 3-6 meses después del diagnóstico^{1,5}.

- **Riesgo bajo de progresión:** proteinuria inferior a 4 g/día y filtrado glomerular normal durante seis meses de seguimiento.
- **Riesgo moderado de progresión:** proteinuria entre 4-8 g/día que persiste por más de seis meses y filtrado glomerular normal que permanece estable durante 6-12 meses de observación, asintomático o con edemas controlados con diuréticos.
- **Riesgo alto de progresión:** proteinuria superior a 8 g/día que persiste durante más de tres meses y/o disminución del filtrado glomerular durante los primeros tres meses de observación.

OBJETIVO

El objetivo de este protocolo es optimizar el tratamiento de los pacientes adultos con NM idiopática atendidos en el Hospital Clínic para evitar la progresión de la enfermedad. Un objetivo secundario es reducir y prevenir el riesgo asociado a este tipo de tratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad > 14 años.
- Síndrome nefrótico.
- Biopsia renal con NM.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad > 75 años.
- Gestación.
- Mujeres en edad fértil sin **contracepción** eficaz.
- Formas secundarias (neoplasias y linfomas, hepatitis B o C, virus de la inmunodeficiencia humana, antiinflamatorios no esteroideos, sales de oro y otras causas).
- Creatinina sérica > 3 mg/dl.

TRATAMIENTO

Tratamiento no inmunosupresor

Todos los pacientes son candidatos a realizar tratamiento nefroprotector y sintomático si no existe una contraindicación específica para el tipo de fármaco utilizado.

El tratamiento sintomático incluye dieta, reposo, **diuréticos** y fármacos con efecto antiproteinúrico que bloquean el sistema renina-angiotensina. Pueden usarse tanto **inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)** como **antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)**; en función de la respuesta y la tolerancia clínica está indicado el bloqueo doble con IECA + ARA II. El objetivo terapéutico, como en todas las nefropatías proteinúricas, es mantener una presión arterial < 130/80 mmHg.

La hipercolesterolemia se debe tratar con **estatinas** y se recomienda la **anticoagulación profiláctica** en los pacientes con albuminemia < 20 g/l.

Tratamiento inmunosupresor

Riesgo bajo de progresión

Este grupo de pacientes no se debe tratar con inmunosupresores, ya que su pronóstico renal es excelente y usualmente pueden presentar remisión completa o parcial de forma espontánea^{1,7}. Está indicado el tratamiento nefroprotector y el control de los factores de riesgo cardiovascular, así como el resto de las medidas del tratamiento no inmunosupresor.

Se recomienda el control ambulatorio cada cuatro meses durante los primeros dos años de evolución y posteriormente el control anual por nefrología.

Riesgo moderado de progresión

Solo está indicado iniciar tratamiento inmunosupresor en los pacientes en los que, después de seis meses de observación, no se registra una disminución de la proteinuria de 24 horas hasta ser < 4 g/día. En los pacientes

en los que se confirma disminución de la proteinuria pero en los que no se alcanza este objetivo terapéutico, queda a criterio del médico tratante la posibilidad de retrasar el inicio de la inmunosupresión durante seis meses más.

La administración aislada de prednisona no ha demostrado ser suficientemente eficaz para inducir remisiones o evitar la progresión de la enfermedad⁵. Por el contrario, los tratamientos que combinan un fármaco citostático (ciclofosfamida o clorambucil) con prednisona oral producen un mayor número de remisiones que los basados en corticoides aislados y se recomiendan en los pacientes con síndrome nefrótico sintomático^{4,6,8-10}. A grandes rasgos, con esta combinación se obtiene una remisión completa en el 40 % de los pacientes, una remisión parcial en el 30 % y solo progresan a la insuficiencia renal terminal alrededor del 10 % de los pacientes.

La ciclofosfamida causa menos reacciones adversas que el clorambucil, especialmente si se usa en dosis bajas (1 mg/kg/día)¹¹. Los bolus de ciclofosfamida parecen ser menos eficaces que la ciclofosfamida diaria por vía oral¹².

La ciclosporina junto con dosis bajas de esteroides (máximo 10 mg/día) ha demostrado ser efectiva para inducir una remisión parcial de la proteinuria en el tratamiento de la NM, aunque la tasa de recaídas después de un año de suspender el tratamiento es superior al 50 %^{13,14}. El tacrolimus sin esteroides también ha demostrado inducir remisión de la proteinuria, aunque la tasa de recaída posterior a la suspensión del tratamiento también es elevada¹⁵.

El **tratamiento inicial** se puede efectuar con diferentes esquemas terapéuticos. Tanto la combinación de ciclofosfamida y prednisona como el uso de inhibidores de calcineurina con y sin esteroides parecen tener una eficacia similar, aunque las recaídas suelen ser más frecuentes con los anticalcineurínicos. La elección de uno de estos regímenes depende del perfil del paciente, de los efectos adversos más frecuentes y de la experiencia del médico. En general, en los pacientes en edad fértil se suele evitar el uso de la ciclofosfamida, y en los ancianos con factores de riesgo cardiovascular el de los inhibidores de la calcineurina.

- Esquema secuencial con ciclofosfamida + esteroides

(duración máxima 6 meses)

Ciclofosfamida: 1-2 mg/kg/día por vía oral (según peso ideal) durante los meses 2.º, 4.º y 6.º

+

Prednisona: 0,5 mg/kg/día durante los meses 1.º, 3.º y 5.º, iniciando el tratamiento con bolus de metilprednisolona 500 mg/día los tres primeros días

- Esquema ciclosporina + esteroides (duración máxima 6 meses)

Ciclosporina: 3-5 mg/kg/día dividida en dos dosis, manteniendo niveles entre 120-200 ng/ml

+

Prednisona: 10 mg/día

En caso de inducir una remisión completa, habrá que disminuir progresivamente las dosis hasta suspenderlas después de 2-4 meses. En caso de inducir una remisión parcial, se ha de reducir progresivamente la dosis hasta 1,5-2,5 mg/kg/día y mantener estas dosis durante aproximadamente uno a dos años.

- **Esquema tacrolimus (monoterapia)**

Tacrolimus: 0,05 mg/kg/día dividido en dos dosis, manteniendo niveles entre 3-5 ng/ml. Esta dosis se puede incrementar hasta niveles de 5-8 ng/ml si no hay reducción de la proteinuria después de dos meses. Si se consigue inducir remisión completa o parcial, se mantiene el tratamiento durante 12 meses, con reducción progresiva de las dosis hasta suspenderlo totalmente al cabo de 6 meses más.

Los anteriores esquemas de inmunosupresión deben suspenderse si no hay respuesta (no se consigue una reducción superior al 30-50 % de la proteinuria basal) después de 6 meses de tratamiento. En este caso se ha de considerar cambiar del esquema basado en ciclofosfamida al basado en anticalcineurínicos o viceversa, después de un intervalo aproximado de 3-6 meses sin recibir inmunosupresión.

Los pacientes que no responden ni al esquema basado en ciclofosfamida ni a uno de los esquemas basados en anticalcineurínicos deben tratarse según el apartado de pacientes con resistencia al tratamiento.

Alto riesgo de progresión

Los pacientes con anasarca de difícil control e hipoalbumiemia < 20 g/l se deben tratar lo antes posible después de un máximo de tres meses de tratamiento no inmunosupresor. En los casos de NM de alto riesgo de progresión asociados con un perfil pronóstico desfavorable (tres o más de los siguientes criterios):

- Edad > 50 años.
- Varones.
- Hipertensión.
- Proteinuria > 6 g/día durante más de seis meses.
- Deterioro del aclaramiento de creatinina > 8 ml/min/año.
- Creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl (varones) y \geq 1,3 mg/dl (mujeres).

El tratamiento se debe iniciar sin retraso después de confirmado el diagnóstico. En cuanto al esquema que se ha de escoger, se siguen las mismas consideraciones que para el riesgo moderado, con la excepción de que en el tratamiento con ciclofosfamida y esteroides se ha observado mayor beneficio si la terapia es diaria y no secuencial^{18,16,17} y que el tratamiento con ciclosporina se puede prolongar hasta 12 meses, con estricto control de sus niveles¹⁸.

- **Esquema ciclofosfamida + esteroides**

Ciclofosfamida: 1-2 mg/kg/día durante un año

+

Esteroides: prednisona 0,5 mg/kg/día durante seis meses, iniciando los meses 1.º, 3.º, y 5.º con 3 bolus de metilprednisolona de 500-1000 mg/día

Si no hay respuesta a los seis meses se debe suspender la ciclofosfamida

- **Esquema ciclosporina + esteroides** (duración máxima 12 meses)

Ciclosporina: 3-5 mg/kg/día dividida en dos dosis, manteniendo niveles entre 110-150 ng/ml

+

Prednisona: 10 mg/día

Pacientes con insuficiencia renal o un pronóstico desfavorable

Este protocolo **excluye** a aquellos pacientes con creatinina > 3 mg/dl. El riesgo de efectos secundarios es mayor y no se ha comprobado su eficacia para detener la progresión de la enfermedad.

Los pacientes con proteinuria nefrótica (> 3,5 g/día) o con síndrome nefrótico y cifras de creatinina entre 1,5-2,9 mg/dl pueden ser tratados con ciclofosfamida oral y prednisona durante seis meses, pero se debe evitar la toxicidad con un ajuste de dosis según el filtrado glomerular. Se presentan complicaciones en dos tercios de los casos, y las más frecuentes son las infecciones y la depresión medular.

Los pacientes con empeoramiento agudo de la función renal deben ser explorados para descartar trombosis de las venas renales, nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad a fármacos o glomerulonefritis rápidamente progresiva sobreañadida. El uso de **heparina de bajo peso molecular** está indicado en los pacientes con anasarca o encamados y los **cumarínicos** en aquellos que han desarrollado episodios tromboembólicos.

En los pacientes mayores de 65 años el tratamiento inmunosupresor debe considerarse solo en los casos de alto riesgo de progresión y una vez confirmada la no respuesta al tratamiento no inmunosupresor. Además en este grupo de pacientes es mandatario descartar la presencia de una neoplasia sobreañadida.

Nefropatía membranosa resistente al tratamiento

Se consideran resistentes al tratamiento inmunosupresor aquellos pacientes en los que se confirma la falta de respuesta al tratamiento con un esquema basado en ciclofosfamida y un esquema basado en inhibidores de calcineurina.

El tratamiento que se ha de seguir en estos casos es materia de discusión, pero se recomienda realizar **rituximab** según el protocolo de nuestro servicio, ya que se ha demostrado que en pacientes resistentes con función renal conservada puede inducir una remisión de la proteinuria^{19,20}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous glomerulopathy. *N Engl J Med* 1993;329:85-9.
2. Berck, LH Salant DJ. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. *Kidney Int* 2010;77:765-70.
3. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and clorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995;48:1600-4.
4. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995;25:862-75.
5. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:210-5.
6. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1899-904.
7. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC; Metropolitan Toronto Glomerulonephritis Registry. The natural history of the non nephrotic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1417-22.
8. Jindal KK, West M, Bear R, Goldstein M. Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 1992;19:61-7.
9. Bruns FJ. Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Int Med* 1991;114:725-30.
10. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1553-8.
11. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:444-50.
12. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE, Jennette JC. Treatment of progressive membranous nephropathy. *Ann Intern Med* 1992;116:438-45.
13. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:1130-5.
14. Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK, Myers BD. Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:290-8.
15. Praga M, Barrio V, Juárez GF, Luño J; Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007;71:924-30.

16. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K, Koene RA, Wetzels JF. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994;121:328-33.
17. Torres A, Domínguez-Gil B, Carreño A, Hernández E, Morales E, Segura J, et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:219-27.
18. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:1484-90.
19. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2188-98.
20. Sprangers B, Lefkowitz GI, Cohen SD, Stokes MB, Valeri A, Appel GB, et al. Beneficial effect of rituximab in the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:790-7.

NEFROPATÍA IgA

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

OBJETIVO

DEFINICIONES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

TRATAMIENTO

OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

BIBLIOGRAFÍA

ANEXO

Dr. Luis F. Quintana Porras, Dr. Alejandro Darnell Tey

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La nefropatía IgA es la causa más frecuente de enfermedad glomerular primaria del adulto^{1,2}. Entre el 15 % y el 50 % de los pacientes evolucionan hacia la insuficiencia renal crónica (IRC) terminal en el plazo de 10 a 25 años³⁻⁵.

No existe un acuerdo amplio sobre el tratamiento de la nefropatía IgA⁶⁻⁸. Las remisiones espontáneas en los pacientes adultos son poco frecuentes (< 4 %) y la mayoría de ellos sufren un deterioro lento pero progresivo de la función renal². La proteinuria intensa y persistente es el factor predictivo más importante de mal pronóstico evolutivo⁷. Los hallazgos de la biopsia renal asociados con peor pronóstico son la presencia de semilunas fibrocelulares y signos de atrofia tubular y fibrosis intersticial⁹. Se recomienda un control eficaz de la presión arterial (\leq 129/70 mmHg) antes de iniciar cualquier tratamiento¹⁰. La administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) disminuye la proteinuria en el 20 % al 60 % de los pacientes con nefropatía IgA¹¹⁻¹⁴, pero, incluso siendo eficaces, los IECA o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) probablemente tienen una eficacia limitada en los enfermos con mayor riesgo de progresión de la nefropatía. Existen recomendaciones basadas en diferentes grados de evidencia de que la administración de prednisona reduce la proteinuria y conserva la función renal en aquellos pacientes con proteinuria franca ($>$ 2-3 g/día)^{15,16} pero con función renal poco alterada (Ccr $>$ 70 ml/min) y lesiones histopatológicas menores. No obstante, en nuestra opinión, no parece razonable excluir del tratamiento a los pacientes con algún mayor grado de déficit funcional (Ccr entre 50 y 70 ml/min). Menos acuerdo existe sobre el uso de los inmunosupresores^{17,18} (azatioprina¹⁹, ciclofosfamida²⁰⁻²², micofenolato mofetil^{23,24} y otros) en el tratamiento de la nefropatía IgA. Finalmente, se ha recomendado la administración de ácidos grasos omega 3 derivados del aceite de pescado en aquellos pacientes con aclaramientos de creatinina $<$ 70 ml/min²⁵⁻²⁷.

OBJETIVO

El objetivo de este protocolo es reducir el riesgo de evolución a la insuficiencia renal en los pacientes adultos con nefropatía IgA idiopática tratados en el Hospital Clínic, mediante el establecimiento de unos criterios unitarios de actuación entre los diferentes médicos.

DEFINICIONES

Nefropatía IgA idiopática: enfermedad glomerular caracterizada por la presencia exclusiva o predominante de IgA a nivel mesangial, demostrada por biopsia renal y no asociada a otras afecciones como cirrosis hepática, enteropatías, artritis, dermatitis herpetiforme o púrpura de Henoch-Schönlein.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad entre 15 y 79 años.
- Nefropatía IgA demostrada por biopsia.
- Proteinuria > 0,5 g/día (durante más de seis meses) y comprobada en más de dos determinaciones.
- Función renal (Ccr > 50 ml/min).
- Cambios histológicos de cronicidad menores (glomérulos esclerosados < 25 %).

No se recomienda tratar pacientes con creatinina > 3 mg/dl (excepto en los casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva [GNRP]).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Filtrado glomerular < 50 ml/min.
- Gestación.
- Diabetes mellitus.
- Osteoporosis intensa.
- Otras contraindicaciones de la corticoterapia.

TRATAMIENTO

Grupo A (riesgo bajo)

Pacientes con buen pronóstico aparente, en los que no se justifica un tratamiento farmacológico específico.

Se incluyen en este grupo A:

- Pacientes con **proteinuria** < 0,5 g/día:

NO TRATAMIENTO ESPECÍFICO

1. El tratamiento es sintomático (por ejemplo, tratar la hipertensión arterial preferentemente con IECA o ARA II).
2. La excepción son los pacientes que, a pesar de tener una proteinuria < 1 g/día, muestran lesiones histológicas activas en la biopsia renal: proliferación mesangial intensa, necrosis glomerular o semilunas > 10 % de los glomérulos. *Estos casos se tratarán como los grupos B o C.*

Grupo B (riesgo medio)

Pacientes con algún factor de riesgo de progresión de la nefropatía, pero sin evidencia de afectación renal mayor (función renal > 50 ml/min).

Se incluyen en este grupo B:

- Pacientes con **proteinuria** 0,5-3,5 g/24 horas:

IECA ± ARA II

El tratamiento combinado de un IECA y un ARA II es más efectivo que la prescripción aislada de un solo fármaco^{13,14}, pero el riesgo de efectos secundarios es mayor. Prescribir dosis crecientes si no se alcanza el objetivo de reducir la proteinuria de forma significativa, siempre y cuando se toleren los efectos secundarios y no se provoque un incremento > 30 % en la cifra de creatinina sérica basal.

- Pacientes que **no responden** (reducción de la proteinuria que no llega al 50 % del valor inicial con IECA y/o ARA II).
- Pacientes con proteinuria 1-3,5 g/24 horas y con dos o más **factores de riesgo**:
 - Sexo masculino.
 - Edad de inicio > 30 años.
 - Obesidad.
 - Hipertensión arterial.
 - Creatinina inicial > 1,4 mg/dl (varones).
 - Creatinina inicial > 1,2 mg/dl (mujeres).
 - Semilunas > 10 %.

PREDNISONA

Prednisona oral: 0,5 mg/kg/día durante cuatro semanas, reducir a la mitad durante otras cuatro semanas y luego dosis progresivamente decrecientes de seis meses a un año.

Grupo C (riesgo alto)

Pacientes con probable progresión de la nefropatía hacia la IRC terminal sin una intervención terapéutica mayor.

Se incluyen en este grupo C:

- Pacientes con **proteinuria** > 3,5 g/24 horas.

PREDNISONA

Los pacientes con síndrome nefrótico franco (hipoalbuminemia, edemas) y «cambios mínimos» en la biopsia renal se deben tratar como los casos de síndrome nefrótico idiopático.

- Pacientes que **no responden** (reducción de la proteinuria que no alcanza el 50 % de la cifra inicial con la prednisona), pacientes con semilunas o necrosis segmentaria > 25 % de los glomérulos o pacientes con ANCAS positivos:

PROTOCOLO DE GNRP tipo II

OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

- La utilización de micofenolato mofetil se ha ensayado en grupos reducidos de pacientes, en general en dosis de 1-2 g/día, solo o aso-

ciado a esteroides durante varios meses²³. Su empleo parece eficaz en pacientes cuya proteinuria persiste > 1 g/día a pesar de haber utilizado bloqueadores del sistema renina angiotensina (SRA) y con función renal conservada. Por el contrario, no se ha demostrado su eficacia en los pacientes de riesgo alto con deterioro de la función renal (creatinina media 2,6 mg/dl)²⁴.

- Aunque inicialmente se publicaron trabajos muy favorables al empleo de **aceite de pescado** rico en ácidos grasos omega 3²⁵⁻²⁷, estudios posteriores, incluido un metaanálisis²⁸, no han confirmado su eficacia en preservar la función renal. Actualmente, se recomienda como tratamiento coadyuvante si existe una pérdida gradual y continuada de la función renal a pesar del empleo de bloqueadores del sistema SRA y esteroides^{8,29}.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *QJ Med* 1987;64:709-27.
2. Darnell A. Nefropatía IgA. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona (microfichas); 1989.
3. Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 1997;4:526-32.
4. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognosis factors. *Am J Kidney Dis* 2000;36:227-37.
5. Mustonen J, Syrjänen J, Rantala I, Pasternack A. Clinical course and treatment of IgA nephropathy. *J Nephrol* 2001;14:440-6.
6. Dillon JJ. Treating IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:846-7.
7. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;26:2088-97.
8. Alexopoulos E. Treatment of primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:341-55.
9. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534-45.
10. Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol* 2000;54:360-5.
11. Remuzzi A, Perticucci E, Ruggenenti P, Mosconi L, Limonta M, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991;39:1267-73.
12. Maschio G, Cagnoli L, Claroni F, Fusaroli M, Ruggiu C, Sanna G, et al. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:265-9.

13. Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:18-25.
14. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin converting-enzyme in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
15. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, et al. Corticosteroids effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomised, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:157-63.
16. Shoji T, Nakanishi I, Suzuki A, Hayashi T, Togawa M, Okada N, et al. Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000;35:194-201.
17. Nolin L, Courteau M. Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999;70:S56-62.
18. Floege J. Evidence-based recommendations for immunosuppression in IgA nephropathy: handle with caution. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:241-5.
19. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, Honda M, Awazu M, et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA nephropathy treatment study group. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:101-9.
20. Rocatello D, Ferro M, Cesano G, Rossi D, Berutti S, Salomone M, et al. Steroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:833-5.
21. Tsuruya K, Harada A, Hirakata H, Mitsuiki K, Johko T, Kondoh H, et al. Combination therapy using prednisolone and cyclophosphamide slow the progression of moderately advanced IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2000;53:1-9.
22. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:142-8.
23. Tang S, Leung JC, Chan LY, Lui YH, Tang CS, Kan CH, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:802-12.
24. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, Markowitz G, D'Agati V, Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2139-45.
25. Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1994;331:1194-9.
26. Donadio JV. A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:791-9.

27. Nolin L, Courteau M. Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999;70:S56-62.
28. Lai KN, Lai FM, Li PK, Vallance-Owen J. Cyclosporin treatment of IgA nephropathy: a short-term controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:1165-8.
29. Hogg RJ, et al. Multicenter placebo-controlled trial of alternate day prednisolone or daily omega-3 fatty acids in children and young adults with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:751A.

ANEXOS

Prednisona

- Dosis máxima 80 mg/día.
- Dosis diaria única (puede ser a días alternos para dosis bajas).
- Si no se tolera la vía oral, pasar a vía intravenosa.
- En caso de úlcus se recomienda ranitidina u omeprazol (no cimetidina).

Ciclofosfamida

- Genoxal® (comprimidos 50 mg).
- Dosis máxima: 150 mg/día.
- *No recomendada si creatinina > 3 mg/dl.*
- Toma matinal e hidratación abundante.
- Si edad > 60 años, reducir dosis diaria en 25 mg.
- Comprimidos de 50 mg (para dosis de 75 mg/día, alternar 100 y 50 mg/día).
- Hemograma:
 - Cada semana el primer mes.
 - Cada 15 días el segundo mes.
 - Cada mes el tiempo restante.
- *Si leucocitos 4000-6000, repetir el recuento al cabo de una semana y reducir la dosis si se observa una nueva caída de ≥ 500 leucocitos.*
- *Si leucocitos < 4000, interrumpir la ciclofosfamida y, una vez los leucocitos > 4000, volver a la dosis inicial reducida en 25 mg.*
- *Si leucocitos < 1000 (o inferiores a 4000 de forma prolongada), interrumpir la ciclofosfamida y, una vez los leucocitos > 4000, volver a la dosis inicial reducida en 50 mg e ir subiendo de forma lenta.*

Micofenolato mofetil

- Comercializado en España como Cellcept® (cápsulas de 250 y 500 mg).
- Posible *intolerancia* digestiva (vómitos, diarreas, hemorragias).
- Se debe realizar *hemograma* una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento, y una vez al mes durante el resto del primer año.
- Si aparece *neutropenia* (recuento absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3$ /mcl), se debe interrumpir la administración del Cellcept®.
- Solo registrado para uso en trasplante renal. Se debe solicitar autorización como medicamento de uso compasivo (contacto con farmacia del hospital).

Ácidos grasos omega 3

- Comercializado como Omacor® en España (Ferrer).
- Cajas de 28 cápsulas (25 euros).
- Una cápsula contiene 465 mg de ácido eicosapentanoico (EPA) y 375 mg de ácido docosahenoico (DHA).
- Dosis usuales en nefropatía IgA: 2-3 cápsulas al día (1,7-2,5 g de ácidos omega 3).
- Precio total del tratamiento: alrededor de 50-75 euros al mes.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA (IDIOPÁTICA Y ASOCIADA AL VIRUS DE LA HEPATITIS C)

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN

CLASIFICACIÓN

MANEJO DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA IDIOPÁTICA

MANEJO DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA
ASOCIADA AL VIRUS DE LA HEPATITIS C

BIBLIOGRAFÍA

Dra. Pilar Arrizabalaga Clemente

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) o mesangiocapilar ha disminuido desde la década de los años ochenta. Los últimos datos del Registro Español de Glomerulonefritis indican que la GNMP supone algo menos del 5 % de la enfermedad glomerular en los adultos entre 15 y 64 años, el 7 % de la etiología del síndrome nefrótico y el 3 % del fallo renal agudo.

La GNMP es la forma histológica más frecuente en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC), oscilando en las diversas series entre el 10-30 % de los pacientes seropositivos con patología glomerular. La prevalencia de GNMP alcanza hasta el 45 % de los pacientes con trasplante renal seropositivos para VHC y se presenta en más del 80 % de los casos de glomerulonefritis (GN) que acompañan a la crioglobulinemia mixta (CGM).

JUSTIFICACIÓN

En los últimos cinco años la tendencia a la disminución de la GNMP idiopática parece haberse detenido. Incluso se detecta una cierta tendencia al incremento entre los adolescentes y adultos jóvenes que coincide con el amplio fenómeno migratorio.

El objetivo de este protocolo es optimizar el tratamiento de los enfermos adultos con GNMP idiopática así como asociada al VHC, a fin de establecer unos criterios unitarios del manejo de estos pacientes en el Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Clínic.

CLASIFICACIÓN

La GNMP es generalizada y difusa. Se caracteriza por hiper celularidad glomerular, engrosamiento de la pared capilar, disminución de las luces capilares y aumento de la matriz mesangial con el aspecto de un patrón lobular.

La detección de depósitos inmunes intraglomerulares por microscopía de fluorescencia, su ubicación con el microscopio electrónico y el mecanismo patofisiológico distinguen dos tipos básicos de GNMP.

Tabla 1. Tipos de GNMP

Hallazgo	GNMP tipo I*	GNMP tipo II
Microscopía inmunofluorescencia	Depósito de C3 e Ig capilar en patrón periférico	Depósito de C3 capilar y mesangial
Microscopía electrónica	Depósitos electrodensos subendoteliales	Depósitos electrodensos intramembranosos
Hipocomplementemia	50 %. Vía clásica	100 %. Vía alternativa Adquirida: C3 neF Genética: mutaciones de proteínas de factores reguladores (H, I...)

<p>Enfermedades asociadas principales</p>	<p>Infecciones víricas (VHC, VHB, VIH) Infecciones bacterianas (endocarditis, nefritis de <i>shunt</i>, abscesos) Crioglobulinemia mixta Lupus eritematoso sistémico Síndrome de Sjögren Neoplasias hematológicas Mielodisplasias Gammapatía monoclonal de significado incierto</p>	<p>Lipodistrofia parcial Hepatopatía crónica Microangiopatías trombóticas Neoplasias sólidas y hematológicas</p>
---	---	--

GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; VHB: virus de la hepatitis B; VHC; virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*Se ha descrito la GNMP tipo III como una variante de la GNMP tipo I en la que además se identifican depósitos electrodensos subepiteliales.

MANEJO DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA IDIOPÁTICA

La GNMP idiopática es una de las GN primarias con peor pronóstico. Las series europeas (más de 500 pacientes) indican que el 60-65 % llegan a la insuficiencia renal terminal a los diez años. No hay un tratamiento claramente eficaz que modifique significativamente el pronóstico.

Tratamiento

Los ensayos aleatorizados y controlados, y los estudios descriptivos analizados bajo la metodología de la medicina basada en la evidencia, recomiendan que los pacientes con proteinuria inferior a 3 g/día sean seguidos con medidas de control de la tensión arterial (TA) y renoprotección con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) (evidencia de grado C).

El **tratamiento específico** se reserva para adultos con proteinuria superior a 3 g/día, enfermedad intersticial o insuficiencia renal (evidencia de grado B).

Los adultos con proteinuria superior a 3 g/día deberían ser tratados con **aspirina** en dosis de 325 mg/día y **dipiridamol** 75-100 mg/día (evidencia de grado B). Si no se observa beneficio al cabo de un año, se recomienda pasar a pautas de control de la TA e IECA.

Más reciente es la administración de **eculizumab**, un anticuerpo monoclonal anti-C5 que inhibe la formación del complejo de ataque C5b-9. Se ha informado de éxito terapéutico a corto plazo en niños y adultos jóvenes con una GNMP de tipo II con síndrome nefrótico persistente y evidencia de mutaciones en los factores de la vía alternativa del complemento o elevación sérica del C3 Nef.

MANEJO DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA ASOCIADA A VIRUS DE LA HEPATITIS C

La GNMP asociada a VHC sigue un curso indolente en un tercio de los pacientes. Otra tercera parte se mantiene con proteinuria e insuficiencia renal leve-moderada. El resto progresa al estadio terminal.

Un 30 % de los pacientes son seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana y en menor porcentaje para el virus de la hepatitis B.

El tratamiento actual de los pacientes VHC positivos con hepatopatía (hasta en el 40 % de los casos) consiste en **interferón polietilenglicado y ribavirina** (PEGIFN-RIBA), pero este régimen ha sido probado en un escaso número de pacientes con GNMP asociada.

A los tres meses del tratamiento se alcanza la negativización de la viremia en la cuarta parte de los pacientes y al finalizarlo casi en la totalidad, lo que coincide con la mejoría de la enfermedad renal, pero en un 25 % de los pacientes persiste o empeora la clínica renal a pesar del tratamiento.

El 25 % de los pacientes no tolera el PEGIFN y más del 75 % presenta efectos indeseables derivados de uno o los dos fármacos.

La respuesta al tratamiento antiviral depende del genotipo del virus C. En nuestro entorno el genotipo 1 es el responsable en casi el 80 % de los pacientes. Cursa con respuesta viral sostenida entre uno y tres años después de suspender el tratamiento en la mitad de los pacientes.

Por todo esto, la mejor opción consiste en personalizar el tratamiento valorando los riesgos y las ventajas de la corticoterapia, el tratamiento antiviral o la inmunosupresión en cada paciente.

Tratamiento

Corticoterapia

Si la afectación renal es leve, la opción es la corticoterapia en dosis de 1 mg/kg/día durante 2-3 meses y en dosis decrecientes hasta los 12-18 meses, vigilando las recidivas.

Interferón polietilenglicado y ribavirina

Indicaciones:

1. Nefropatía moderada-grave:
 - Síndrome nefrótico.
 - Creatinina sérica elevada en el momento del debut de la enfermedad.
 - Hipertensión arterial reciente secundaria a la nefropatía.
 - Crioglobulinemia con criocrito en suero elevado y niveles bajos de C3.
 - Manifestaciones sistémicas de crioglobulinemia: púrpura, articulares.
 - Hepatopatía.
2. Nefropatía progresiva.

Contraindicaciones:

- Epilepsia mal controlada.
- Diabetes mal controlada.

- Hipotiroidismo no controlado con terapia sustitutiva.
- Historia de depresión mayor o de intentos de autolisis.
- Adicción activa a drogas ilícitas y abuso grave de alcohol.
- Enfermedades autoinmunes.

Consideraciones:

- En Cataluña la utilización del interferón está controlada por un consejo asesor cuya autorización es necesaria para iniciar el tratamiento.
- Edad límite para el tratamiento: 75 años. Antes de iniciar PEGIFN-RIBA se ha de determinar el genotipo del VHC y cuantificar la viremia (RNA-VHC). Repetir la estimación a las 12 semanas. Respuesta: < 1000 cop/ml.
- PEGIFN, dos formas: α -2a (40 kDa) y α -2b (12 kDa). Se usan indistintamente, aunque el PEGIFN α -2b tiene un aclaramiento renal más alto. Vía subcutánea, dosis única semanal.
- RIBA se dosifica en función del peso y la edad (tres escalones según el protocolo americano y dos según el europeo). Vía oral. Tiene un riesgo elevado de anemia hemolítica con filtrados glomerulares < 50 ml/min/1,73 m².

Dosis:

1. Pacientes con $\text{ClCr} > 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, edad < 60 años, peso 60-70 kg. PEGIFN-2a (Pegasys[®], Roche), jeringa precargada: 180 μg /semana o PEGIFN-2b (Pegintron[®], Schering), vial de 50, 80, 100, 120 y 150 μg : 1-1,5 $\mu\text{g/kg/semana}$.

RIBA (Copegus[®], Roche o Rebetol[®], Schering), cápsulas 200 mg: 800-1000-1200 mg/día.

Si hay respuesta y se tolera: mantener el tratamiento 12-18 meses.

Si no hay respuesta: se puede aumentar la dosis de PEGIFN durante tres meses y, si hay respuesta, volver al régimen previo.

Medir hematocrito y hemoglobina cada tres meses. Si existe caída de 4-5 puntos, disminuir RIBA: 600 mg/día.

2. Pacientes con $\text{ClCr} > 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, edad > 60 años, peso 60-70 kg. PEGIFN - α -2a (Pegasys[®], Roche), jeringa precargada: 180 μg /semana o PEGIFN[®]- α -2b (Pegintron[®], Schering), vial de 50, 80, 100, 120 y 150 μg : 1-1,5 $\mu\text{g/kg/semana}$.

RIBA (Copegus[®], Roche o Rebetol[®], Schering), cápsulas 200 mg: 600 mg/día.

Medir hematocrito y hemoglobina a las dos semanas. Si hay caída de 4-5 puntos, disminuir RIBA: 400 mg/día. Si se mantiene, aumentar RIBA hasta 800 mg/día (máximo).

Si hay respuesta y se tolera, mantener el tratamiento 12-18 meses.

No respuesta: los pacientes con genotipo 1 se consideran no respondedores si el RNA-VHC no ha descendido más de 2 logs respecto al valor basal en la semana 12, en cuyo caso está indicado suspender el tratamiento. Debido a la variabilidad intrínseca de las técnicas de determinación de la viremia, que dificulta aplicar el criterio de suspensión, es razonable continuar el tratamiento hasta la semana 24 y suspenderlo entonces si la viremia todavía es detectable.

Efectos indeseables derivados del tratamiento:

- Fiebre y síndrome pseudogripal (90 %).
- Anemia (25 %). Requerimiento de agentes eritropoyéticos.
- Síntomas gastrointestinales (25 %).
- Suspensión temporal del tratamiento (25 %).
- Trastornos endocrinos (diabetes, hipo o hipertiroidismo).
- Trastornos psíquicos (depresión, insomnio, ansiedad).

Inmunosupresión

En los pacientes con GNMP crioglobulinémica aguda con insuficiencia renal progresiva está justificado el empleo de: PEGINF, 3 bolus de **metilprednisolona** 0,75-1 g/día, **ciclofosfamida** y **plasmaféresis**. Hay que prestar atención al riesgo de aumentar la replicación viral.

La administración de **rituximab**, un anticuerpo monoclonal que reacciona con el antígeno CD20 de los linfocitos B, se ha aplicado en el rescate del tratamiento inmunosupresor anterior. Además, como primera opción se ha empleado en lugar de la ciclofosfamida y en la GNMP asociada a VHC crioglobulinémica *de novo* en trasplantados renales, en sustitución de PEGINF-RIBA, consiguiéndose con ello la negativización de la viremia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004;66:898-904.
2. Ramos R, Poveda R, Bernís C, Ara J, Sunyer M, Arrizabalaga P, et al. Afectación renal en las gammopatías monoclonales benignas: ¿una entidad infradiagnosticada? *Nefrología* 2008;28:525-30.
3. Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999;Suppl 70:S41-6.
4. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis. A new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012;366:1119-31.
5. Hernández E, Arrizabalaga P, Poveda R, Hernández A, Gutiérrez E, Praga M. Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) asociada al virus de la Hepatitis C. Estudio retrospectivo multicéntrico. Comunicación oral. XXXV Congreso de la SEN. Málaga 2005. *Nefrología* 2005;25 Supl 3:19.
6. Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006;69:436-9.
7. Barrera JM, Fornis X, Sánchez-Tapias JM. Tratamiento de la hepatitis crónica y de la cirrosis compensada por el virus de la hepatitis C. Disponible en: <http://cscmossap.csc.es/intranet/hepatologia/protocols assistencials>.

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA Y VASCULITIS ANCA POSITIVAS

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

DEFINICIÓN

CLASIFICACIÓN

LABORATORIO Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

ADMINISTRACIÓN DE DROGAS INMUNOSUPRESORAS

RECAÍDAS

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

Dr. Luis F. Quintana Porrás, Dr. Eduard Mirapeix Vicens

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

DEFINICIÓN

Criterio básico

Pérdida rápida de la función renal a menudo acompañada de oliguria o anuria y con signos de glomerulonefritis como hematíes dismórficos en orina, cilindros hemáticos y proteinuria glomerular.

Criterios de sospecha clínica

- Insuficiencia renal.
- Micro o macrohematuria.
- Proteinuria, generalmente de rango no nefrótico.
- Riñones de tamaño normal sin atrofia cortical.

Criterio de confirmación diagnóstica

Histología característica en forma de **semilunas epiteliales** en un número significativo de glomérulos. Según la mayoría de los autores, este número se cifra en un porcentaje igual o superior al 50 %. En este protocolo podemos considerar significativos porcentajes inferiores al 50 % siempre que la semiluna glomerular consista en una proliferación de más de tres capas de células epiteliales. La personalidad de esta característica histológica hace que el término de *crenscentic glomerulonefritis* sea intercambiable con el de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP).

Otras características clínicas

- Hipertensión presente o ausente.
- Síntomas generales: son frecuentes la fiebre, las artromialgias, el malestar general o la astenia.

CLASIFICACIÓN

Se considera necesario tener que clasificar las GNRP debido a que cada categoría o tipo seguirá un tratamiento individualizado. La clasificación se basa en criterios histológicos.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva por anticuerpos antimembrana basal glomerular (tipo I)

Característica histológica: depósitos lineales en membrana basal glomerular por inmunofluorescencia.

- Depósitos lineales en BR con anticuerpos circulantes séricos anti-MBG.
- Síndrome de Goodpasture (síndrome reno-pulmonar).
- Depósitos lineales en BR con anticuerpos anti-MBG.
- Hemorragia pulmonar.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva por depósito de inmunocomplejos (tipo II)

Característica histológica: depósitos granulares con dos o más + en el glomérulo por inmunofluorescencia.

- Nefropatía lúpica tipo III y IV.
- Nefropatía IgA, membranosa, mesangiocapilar/membranoproliferativa tipo I.
- Glomerulonefritis membranosa lúpica o idiopática.
- Glomerulonefritis posinfecciosa: posestreptocócica, *shunt* atrioventricular, neumonía, endocarditis bacteriana, abscesos viscerales.
- Glomerulonefritis fibrilar.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a la presencia sérica de ANCA (tipo III) (usualmente vasculitis ANCA positivas)

Característica histológica: inmunofluorescencia renal negativa o con mínimos depósitos de intensidad máxima de una +, también denominada *pauci immune*.

- Granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangeítis):
 - Afectación de vías respiratorias altas (senos, *septum*, etc.).
 - Infiltrados fijos o nódulos pulmonares.
- Poliangeítis microscópica (PAM):
 - Afectación de vasos de pequeño tamaño incluido el capilar glomerular.
 - Pueden afectarse vasos de otros territorios (piel, pulmón, etc.).
- Vasculitis limitada al riñón:
 - Glomerulonefritis necrotizante focal y proliferación epitelial sin afectación de otros órganos, conocida clínicamente como GNRP idiopática.
- Síndrome de Churg-Strauss:
 - *Crescentic glomerulonefritis* acompañada de asma y eosinofilia.
 - Suele haber afectación pulmonar.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva en situaciones especiales

- GNRP con presencia simultánea de ANCA y anti-MBG.

Características histológicas:

- Depósitos lineales en membrana basal glomerular por inmunofluorescencia.
 - Inmunofluorescencia renal negativa: *pauciimmune crescentic glomerulonefritis*.
- GNRP con ausencia de ANCA y de anti-MBG.

Características histológicas: inmunofluorescencia renal negativa: *pauciimmune crescentic glomerulonefritis*.

LABORATORIO Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Ante una sospecha de GNRP se debe solicitar lo siguiente.

Diagnóstico específico

- ANCA y anti-MBG circulantes.
- Test rápido de ANCA-anti-MBG.
- ANA, anti-ADN, complemento y crioglobulinas.

Estudio no específico

- Proteína C reactiva.
- Perfil renal y hepático.
- Proteinuria en 24 h y cociente proteína/creatinina. Sedimento de orina.
- Filtrado glomerular.
- Hemograma. VSG. Proteinograma.
- Serologías víricas (AgsHB, anti-VHC [virus de la hepatitis C], anti-VIH [virus de la inmunodeficiencia humana]).
- Pruebas de coagulación.
- Radiografía de tórax.
- Ecografía abdominal.

Cuestionario BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score)

Al inicio y cada mes durante tres meses. A continuación, cada tres meses durante la vigencia del protocolo correspondiente a cada tipo de GNRP (ver anexo 1. BVAS Birmingham Vasculitis Activity Score).

Indicación de biopsia renal

Ver protocolo de biopsia renal.

Hemorragia pulmonar

En caso de sospecha de hemorragia pulmonar (hemoptisis o infiltrado pulmonar):

- Gasometría arterial.
- Lavado broncoalveolar (BAL) (búsqueda de hemosiderófagos).
- Gammagrafía pulmonar con difusión CO (KCO) con carácter opcional y como parámetro de evolución clínica. En casos de sospecha clínica de hemorragia pulmonar no demostrable con los criterios clínicos y exploraciones anteriores, practicar tomografía axial computarizada torácica.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Tratamiento de la glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo I. Nefropatía por anticuerpos antimembrana basal (anexo 2)

Recambios plasmáticos (RP) 2-4 litros por sesión:

- Número de sesiones: mínimo 7 sesiones, máximo 12-14 sesiones (cuatro semanas).
- Régimen diario las 4-5 primeras sesiones, y régimen a días alternos para las siguientes.
- Valorar semanalmente los niveles de anti-MBG (pre P) para decidir la supresión de los RP; suspender los RP cuando los valores de anti-GBM sean < 30 unidades.
- En caso de insuficiencia renal grave (creatinina > 6 mg/dl) o en hemodiálisis y en presencia de semilunas recientes, hacer RP durante dos semanas. Se aconseja no superar las cuatro semanas de tratamiento aunque los anti-MBG persistan elevados.

- En pacientes con edad superior a 75 años los RP serán de carácter opcional.
- En pacientes con antecedente reciente de biopsia renal o hemorragia alveolar, valorar realizar los RP por el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Inmunosupresión:

- *Corticoides*: iniciar con 3 pulsos intravenosos (i.v.) de metilprednisolona (MP) 15 mg/kg/dosis x 3 días, hasta máximo de 1 g/día y continuar luego prednisona por vía oral (v.o.) 1 mg/kg/día durante dos semanas. A continuación, bajar dosis progresivamente para llegar a la supresión total en un período de seis meses.
- *Ciclofosfamida* oral: 2 mg/kg/día durante tres meses. Ajustar dosis según edad y creatinina (ver tabla en: Administración de drogas inmunosupresoras). No olvidar profilaxis para *P. jirovecii*.

Tratamiento de la nefropatía por anticuerpos antimembrana basal con hemorragia pulmonar. Síndrome de Goodpasture (anexo 3)

RP:

- Emplear los mismos criterios que para la enfermedad de anticuerpos antimembrana basal, excepto para aquellos casos en los que persista la hemorragia pulmonar. En tal situación, prolongar el régimen alterno de RP hasta lograr la estabilización de los síntomas pulmonares con normalización de la placa de tórax. Aplicar un máximo de 26 sesiones. Si el pulmón se ha normalizado y los anti-MBG persisten positivos (> 30 unidades), suprimir los RP una vez se haya realizado el mínimo establecido de 7 recambios.

En pacientes con edad superior a 80 años, los RP serán de carácter opcional.

Inmunosupresión:

- *Corticoides*: iniciar con 3 pulsos i.v. de MP 15 mg/kg/dosis x 3 días, hasta máximo 1 g/día seguido de 1 mg/kg/día durante dos semanas y bajar dosis para llegar a la supresión total en un período de seis meses.
- *Ciclofosfamida* oral: 2 mg/kg/día durante tres meses. Ajustar dosis según edad y creatinina.

En caso de un brote de hemorragia pulmonar, controlar con esteroides en forma de bolus si hay riesgo vital (insuficiencia respiratoria grave: $pO_2 < 60$) o con un incremento de la dosis de corticoides a 1 mg/kg/día. Si la edad del paciente es superior a 70 años, emplear el 75 % de las dosis.

Con el objeto de iniciar la terapia tan pronto como sea posible, los pacientes podrán ser tratados con corticoides si presentan una sospecha clínica fuerte y existe la intención de tratarlo como una GNRP por anti-MBG, en espera de confirmación histológica o serológica.

Tratamiento de la glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo II. Depósito de inmunocomplejos con depósitos granulares en el glomérulo por inmunofluorescencia

La base fundamental de la terapia es el tratamiento etiológico o de la enfermedad asociada (ver clasificación). Sin embargo, está indicada la inmunosupresión con esteroides y ciclofosfamida v.o., según la siguiente pauta:

- *Corticoides*: iniciar con 3 pulsos i.v. de MP en forma de 15 mg/kg/dosis x 3 días, hasta máximo 1 g/día, seguido de prednisona v.o. 1 mg/kg/día durante cuatro semanas. A continuación, bajar dosis a razón de 0,25 mg/kg/día cada dos semanas para llegar a la supresión total en un período de tres meses.
- *Ciclofosfamida v.o.*: (solo si hay deterioro rápido de la función renal o síntomas de vasculitis) 2 mg/kg/día durante cuatro semanas. A continuación, bajar dosis a razón de 0,5 mg/kg/día cada dos semanas para llegar a la supresión total en un período de tres meses. Ajustar la dosis de acuerdo con la edad y la creatinina según la tabla.

Tratamiento de la glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo III. Vasculitis ANCA positivas

Se asocian a la presencia de ANCA e inmunofluorescencia renal negativa o con mínimos depósitos (*pauci immune*).

Inducción

La primera opción de tratamiento es la combinación de esteroides y ciclofosfamida en pulsos i.v. si no existe contraindicación.

La adición de RP al tratamiento con ciclofosfamida ha demostrado ser eficaz en el caso de pacientes con vasculitis ANCA positivas que presentan disfunción renal grave con creatinina > 5,6 mg/dl o requerimiento de tratamiento sustitutivo de la función renal, y en pacientes con hemorragia pulmonar grave durante el debut o que presenten hemorragia pulmonar una vez iniciada la inducción con ciclofosfamida + esteroides (ver opción B de tratamiento).

Dos estudios aleatorizados recientes han sugerido que rituximab es una alternativa tan efectiva como el tratamiento de inducción estándar con ciclofosfamida en pacientes con diagnóstico reciente de vasculitis ANCA positivas y además es una opción en los pacientes que presentan una recaída después de tratamiento con ciclofosfamida.

Mientras no dispongamos de estudios que informen sobre la efectividad y la seguridad del tratamiento con rituximab a largo plazo, recomendamos realizar tratamiento inicial de inducción con rituximab y esteroides solo en los casos en los que existe contraindicación médica o rechazo del paciente a realizar la terapia estándar con ciclofosfamida y esteroides. También será la pauta de elección en pacientes sin respuesta a la ciclofosfamida.

La pauta de tratamiento para utilizar en el caso de la combinación rituximab + esteroides es la siguiente: rituximab 375 mg/m² SC por semana durante cuatro semanas (otra opción es la administración de 1000 mg x 2 dosis) asociada a corticoides. Iniciar con 3 pulsos i.v. de MP, 15 mg/kg/dosis x 3 días, máximo 1 g/día, seguido de prednisona v.o. 1 mg/kg/día durante 2-4 semanas (ver protocolo de rituximab).

Mantenimiento

El tratamiento de inducción debe ser modificado por un régimen de mantenimiento con menor riesgo de toxicidad, pero que prevenga nuevas recaídas, uno a dos meses después de que el paciente haya entrado en remisión. Habitualmente esto sucede después de un tratamiento de inducción de entre 4-6 meses de duración.

Recomendamos realizar tratamiento de mantenimiento con azatioprina en dosis de 1,5-2 mg/kg/día y, en caso de intolerancia o contraindicación médica, utilizaremos micofenolato (mofetil micofenolato en dosis entre 500 mg y 2000 mg/día o micofenolato sódico entre 360 mg y 1440 mg/día).

El tratamiento con metotrexate es otra opción, menos utilizada en pacientes con nefropatía establecida, ya que no se recomienda su uso en aquellos con filtrado glomerular estimado < 50 ml/min.

Recomendamos el uso concomitante de prednisona o equivalente en la menor dosis posible para controlar la sintomatología extrarrenal y valorando siempre la retirada definitiva en pacientes que se mantengan asintomáticos.

La duración del tratamiento de mantenimiento no debe ser inferior a 12 meses e idealmente ha de mantenerse hasta 18-24 meses, con la menor dosis posible.

Pautas de tratamiento habitual

A continuación describimos la pauta de tratamiento habitual, que tiene dos opciones según la función renal en el momento del diagnóstico.

A. Si la creatinina es < 5,6 mg/dl (500 µmol/l) (anexo 4):

Criterios de inclusión (deben cumplirse los criterios 1, 2 y 3):

1. Granulomatosis de Wegener (granulomatosis + poliangeítis), PAM o vasculitis renal (GNRP). No se precisa confirmación histológica, aunque es muy recomendable.
2. Afectación renal atribuible a formas activas de GW, PAM o GNRP con una o más de las siguientes condiciones: creatinina sérica inferior a 5,6 mg/dl (500 µmol/l), hematuria superior a 30 hematíes por campo, cilindros hemáticos, proteinuria generalmente superior a 1 g por 24 h.
3. Test de ANCA positivo.

Se consideran también criterios de inclusión otras situaciones de gravedad clínica en las que exista riesgo de pérdida de la función de un órgano considerado vital, *atribuible a formas activas de GW o PAM*, tales como:

- Hipoxia grave o hemoptisis asociadas a infiltrados pulmonares bilaterales.
- Infarto cerebral o neuropatía motora periférica.
- Neuropatía óptica rápidamente progresiva, vasculitis de la retina o pseudotumor orbital.
- Sangrado gastrointestinal masivo.
- Insuficiencia cardíaca debida a pericarditis o miocarditis.
- Otras posibles presentaciones de vasculitis.

Se recomienda cumplimentar BVAS al inicio y cada mes los primeros tres meses, y después cada trimestre. (Ver hoja adjunta).

Criterios de exclusión:

- Edad superior a 80 años.
- Coexistencia con otra enfermedad multisistémica autoinmune, por ejemplo, LES.

- Hepatitis B antigenemia (solo si Hbe Ag) o anticuerpos contra el virus C.
- VIH positivo.
- Creatinina superior a 5,6 mg/dl (500 µmol/l).
- Embarazo.
- Enfermedad neoplásica previa.

En caso de existir alguno de estos criterios de exclusión u otro que no permitiese la aplicación de este protocolo, el tratamiento deberá ser discutido para cada caso individualmente.

B. Si la creatinina es > 5,6 mg/dl (500 µmol/l) (anexo 5):

Criterios de inclusión (deben cumplirse los criterios 1, 2 y 3):

1. Pacientes diagnosticados recientemente de GW, MPA o GNRP, con vasculitis activa renal. Se recomienda confirmación histológica.
2. Reducción de la función renal grave, definida por:
 - Creatinina sérica superior a 5,6 mg/dl (500 µmol/l).
 - Oliguria (400 ml/24 h).
 - Hemodiálisis o intención de iniciar hemodiálisis.
3. Test de ANCA positivo.

Con el objeto de iniciar la terapia médica así como los RP tan pronto como sea posible, los pacientes podrán ser tratados si presentan una sospecha clínica fuerte y con la intención de hacerlo como una glomerulonefritis asociada a ANCA, aun en espera de confirmación histológica o del resultado de ANCA.

Se recomienda complementar BVAS al inicio y cada mes los primeros tres meses, y después cada trimestre (ver hoja adjunta).

Criterios de exclusión:

- Edad superior a 80 años.
- Contracepción inadecuada en mujeres en edad fértil.
- Embarazo.
- Enfermedad neoplásica previa.
- Hepatitis B antigenemia (solo si Hbe Ag) o anticuerpos contra el virus C.
- VIH positivo.
- Manifestaciones de vasculitis de origen no renal que afecten seriamente la supervivencia del paciente, como la hemorragia pulmonar que precisa ventilación asistida.
- Hemodiálisis en un período superior a las dos semanas antes del diagnóstico.
- Existencia de otra causa bien definida de insuficiencia renal (ejemplo, obstrucción urinaria) o existencia de episodio previo de GNRP.

En caso de existir alguno de estos criterios de exclusión u otro que no permitiese la aplicación de este protocolo, el tratamiento deberá ser discutido para cada caso.

Tratamiento de la glomerulonefritis rápidamente progresiva en situaciones especiales

- GNRP con presencia simultánea de ANCA y anticuerpos anti-MBG:

Característica histológica:

- a. *Depósitos lineales* en membrana basal glomerular por inmunofluorescencia.
 - Tratar como tipo I.
 - b. *Inmunofluorescencia renal negativa* o con mínimos depósitos de inmunoglobulinas:
 - *Pauci immune glomerulonefritis*.
 - Tratar como tipo III.
- GNRP con ausencia de ANCA y anti-MBG:

Característica histológica:

Inmunofluorescencia renal negativa o con mínimos depósitos de inmunoglobulinas: *pauci immune glomerulonefritis*.

Tratar como tipo III.

Síndrome de Churg-StraussDefinición

Inflamación granulomatosa rica en eosinófilos y vasculitis necrotizante que afecta a vasos de tamaño pequeño o mediano. Generalmente afecta al tracto respiratorio y se asocia a asma y eosinofilia.

Clasificación según la gravedad

Se considerará enfermedad de alto riesgo si tiene uno o más de los siguientes síntomas:

- Insuficiencia renal con creatinina superior a 1,6 mg/dl.
- Proteinuria superior a 1 g/l.
- Sangrado intestinal, perforación, infarto o pancreatitis.
- Afectación del sistema nervioso central.
- Cardiomiopatía.

Tratamiento inicial

Pacientes sin ninguno de los síntomas de riesgo:

- **Prednisona** 1 mg/kg/día, dosis que debe reducirse progresivamente a medida que el paciente mejora. Es posible que se deban administrar pequeñas dosis de corticoides orales o inhalados para mantener la remisión de los síntomas de asma.

Pacientes con uno o más síntomas de riesgo:

- **Prednisona** 1 mg/kg/día durante un mes. Esta dosis debe reducirse progresivamente a medida que el paciente mejora.
- **Ciclofosfamida** en bolus según protocolo, dosis máxima: 750 mg-1 g. Deben administrarse un mínimo de seis pulsos mensuales.

Tratamiento de mantenimiento

- **Corticoides:** si existe mejoría clínica y del patrón biológico (eosinofilia y VSG), se reducirá la dosis en 10 mg mensuales hasta los 30 mg diarios. A partir de esta dosis, reducir 2,5-5 mg mensuales hasta obtener la mínima dosis efectiva que mantenga al paciente libre de síntomas. Es frecuente que requiera una dosis de corticoides de 10-15 mg debido a la

persistencia del asma. En este caso se puede intentar con corticoides inhalados.

- **Ciclofosfamida:** 6 bolus mensuales de ciclofosfamida en las dosis anteriormente citadas. Se valorará individualmente continuar con el tratamiento con bolus trimestrales hasta completar dos años.

ADMINISTRACIÓN DE DROGAS INMUNOSUPRESORAS

Bolus de ciclofosfamida

Ver tabla 1.

Ciclofosfamida y azatioprina oral

1. La dosis máxima es de 150 mg.
2. Ajustar la dosis a la cifra más cercana a un múltiplo de 25. Para ello pueden darse dosis distintas a días alternos (por ejemplo, una dosis de 100 y 150 mg para una dosis de 125 mg).
3. Si el paciente tiene más de 60 años o insuficiencia renal: ver tabla.
4. La dosis se administrará por la mañana y se procurará mantener una buena hidratación.
5. Los pacientes que presenten intolerancia a la medicación de forma oral podrán recibir el 75 % de la dosis oral de forma diaria en inyectables por vía i.v.
6. **Ciclofosfamida:** hemograma:
 - Semanalmente el primer mes.
 - De forma quincenal el segundo mes.
 - De forma mensual el primer año.
7. **Azatioprina:** hemograma, ALAT y ASAT:
 - De forma mensual los tres primeros meses.
 - Después de forma trimestral.
8. Si aparecen efectos adversos de la medicación, plantear la retirada de la ciclofosfamida (CYC) o la azatioprina (AZA).
9. La utilización de mesna como protector de la vejiga no es eficaz para CYC oral.

Leucopenia

1. Suspender CYC o AZA si los leucocitos $< 4 \times 10^9/l$.
 - Reinstaurar el tratamiento con una dosis reducida en 25 mg cuando los leucocitos $> 4 \times 10^9/l$.
 - Establecer controles cada semana durante un mes.
2. Si la leucopenia es grave ($< 1 \times 10^9/l$) o prolongada ($< 4 \times 10^9/l$ durante más de dos semanas), reinstaurar el tratamiento con CYC o AZA con 50 mg/día, incrementando la dosis en la medida en que el nivel de leucocitos lo permita.

- Realizar la profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* y valorar si es necesaria para tuberculosis y hongos.
3. Si hay un descenso importante de los leucocitos ($> 2 \times 10^9/l$ respecto al recuento previo) y la cifra de leucocitos es $6 \times 10^9/l$, practicar nuevo hemograma en una semana y reducir la dosis en 25 mg si la nueva caída es $> 0,5 \times 10^9/l$.

Tabla 1. Ajuste de dosis de ciclofosfamida según la edad y la creatinina

Años	Creatinina (mg/dl)	
	< 3	> 3
< 60	Dosis completa	85 %
> 60 y < 70	85 %	65 %
> 70	65 %	50 %

Prednisona

1. La máxima dosis en la primera semana es de 80 mg/día.
2. Utilizar la dosis más cercana a los 5 mg por encima de 20 mg y cercana a 2,5 mg por debajo de 20 mg.
3. Administrarla en una dosis única (se puede alternar la dosis diaria por encima de 5 mg, por ejemplo, 10 mg, 15 mg para una dosis de 12,5 mg).
4. Los pacientes que presenten intolerancia a la medicación de modo oral podrán recibir los esteroides de forma endovenosa en una dosis equivalente en una inyección diaria.
5. Utilizar **prednisona** o **prednisolona** evitando cápsulas entéricas o formas solubles.
6. Se permite una flexibilidad en la dosis de **prednisolona** de $\pm 12,5 \%$ del protocolo en los primeros 12 meses y $\pm 25 \%$ después.
7. La dosis mínima en los tres primeros meses será de 12,5 mg/día.

Profilaxis

Obligada:

- Úlcera péptica: ranitidina u omeprazol.
- *Pneumocystis jirovecii*: sulfametoxazol/trimetoprim (Septrin®), 160/800 mg tres veces a la semana.
- Prevención de la osteoporosis: calcio y vitamina D o bifosfonatos.

Opcional:

- Tuberculosis: Cimidón® 150 mg. En pacientes de edad avanzada o con sospecha de antecedentes específicos.
- Infección por hongos: es aconsejable la administración de fluconazol oral, nistatina o anfotericina durante 12 meses.

RECAÍDAS

Recaída mayor

Se considera recaída mayor aquella en la que se ve involucrado un órgano de los llamados vitales si dicha afectación es atribuible a vasculitis.

1. Incremento de la creatinina sérica en un 30 % o reducción del aclaramiento de creatinina en un 25 % o evidencia histológica de glomerulonefritis necrotizante activa. Se recomienda repetir la biopsia renal en casos de hematuria recurrente o elevaciones no explicables de la creatinina.
2. Evidencia clínica, radiológica o broncoscópica de hemorragia pulmonar o de granulomas. Realizar biopsia pulmonar si es posible.
3. Alteración de la visión como: granuloma orbital creciente o vasculitis retiniana.
4. Estenosis subglótica o traqueal.
5. Lesiones cerebrales multifocales recientes (resonancia magnética) sugestivas de vasculitis cerebral.
6. Mononeuritis motora múltiple.
7. Hemorragia o perforación intestinal de origen vasculítico.

En tales circunstancias, se ha de actuar del siguiente modo:

1. Incrementar **ciclofosfamida** a 2 mg/kg/día (suspender azatioprina y administrar ciclofosfamida si sigue este tratamiento).
2. Incrementar **corticoides** a 0,5 mg/kg/día, reducir a 20 mg/día durante cuatro semanas.
3. Cuando se alcance la remisión, seguir con corticoides y ciclofosfamida durante tres meses.
4. Si el tratamiento es inefectivo pasados dos meses, continuar según el criterio del médico responsable del paciente.
5. Si la recaída mayor se da en el grupo tratado con **azatioprina**, no volver al tratamiento con azatioprina y ensayar el micofenolato.

Recaída menor

Se considera recaída menor aquella en la que la recurrencia de la actividad de la enfermedad es de menor gravedad, siempre que dicha afectación sea atribuible a vasculitis:

- Epistaxis, crostas, dolor o sordera de reciente aparición.
- Úlceras bucales.
- *Rash* cutáneo.
- Mialgias, artralgias o artritis.
- Escleritis o episcleritis.
- Síntomas pulmonares sin cambios radiológicos: tos, sibilancias o disnea.

En tales circunstancias se debe actuar del siguiente modo:

1. Incrementar **ciclofosfamida** o **azatioprina** a 2 mg/kg/día.
2. Incrementar **corticoides** a 0,5 mg/kg/día y reducir a 15 mg/día en un mes.
3. Cuando se alcance la remisión, retomar el régimen de tres meses anteriores.

4. Si es inefectiva pasado un mes en el régimen **corticoides + azatioprina**, cambiar la **azatioprina por ciclofosfamida**.

Los casos de recaída mayor o menor deben ir acompañados de dos síntomas constitucionales: astenia, pérdida de peso, fiebre o sudoración nocturna, y de elevación de los niveles de proteína C reactiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman G, Jayne DR, Jennette JC, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:587-8.
2. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
3. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al.; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(10):670-80.
4. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2461-9.
5. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, et al.; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(10):1615-6.
6. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al.; European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2180-8.
7. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1149-53.
8. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorslund K, Bruchfeld A, Guillevin L, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;57(4):566-74.
9. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211-20.
10. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-32.
11. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in

antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:2381-8.

12. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. Ann Intern Med 2005;143:621-31.
13. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis 1988;11(6):449-64.
14. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 2003;63(3):1164-77.

ANEXOS

Anexo 1. BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score)

Etiqueta del paciente

1. Sistémico

Ninguno	0
Malestar general	1
Mialgia	1
Artralgia/artritis	1
Fiebre < 38,5 °C	1
Fiebre ≥ 38,5 °C	2
Pérdida de peso (1-2 kg) último mes	2
Perdida de peso (> 2 kg) último mes	3
Total	3

2. Cutáneo

Ninguno	0
Infarto	2
Púrpura	2
Otras vasculitis cutáneas	2
Úlceras vasculíticas	4
Gangrena	6
Gangrena digital múltiple	6
Total	6

3. Mucosas/ojos

Ninguno	0
Úlceras orales	1
Úlceras genitales	1
Conjuntivitis	1
Epi/escleritis	2
Uveítis	6
Exudados en retina	6
Hemorragia en retina	6
Total	6

4. ORL

Ninguno	0
Producción nasal/obstrucción	2
Sinusitis	2
Epistaxis	4
Costras	4
Otorrea matutina	4
Otitis media	4
Sordera reciente	6
Estridor/laringitis	2
Afectación subglótica	6
Total	6

5. Tórax

Ninguno	0
Disnea o sibilancias	2
Nódulos o fibrosis	2
Pleuritis/derrame pleural	4
Infiltrados	4
Hemoptisis/hemorragia pulmonar	4
Hemoptisis masiva	6
Total	6

6. Cardiovascular

Ninguno	0
Soplos	2
Pérdida de pulsos reciente	4
Insuficiencia aórtica	4
Pericarditis	4
Infarto de miocardio reciente	6
ICC/cardiomiopatía	6
Total	6

7. Abdominal

Ninguno	0
Dolor abdominal	3
Diarrea con sangre	6
Perforación de vesícula biliar	9
Infarto intestinal	9
Pancreatitis	9
Total	9

8. Renal

Ninguno	0
HTA días > 90 mmHg	4
Proteinuria > 1+ / 0,2 g/24 h	4
Hematuria > 1+ / 10/ml	8
Creatinina 125-249 mmol/l	8
Creatinina 250-499 mmol/l	10
Creatinina > 500 mmol/l	12
Elevación de creatinina > 10 %	12
Total	12

9. Sistema nervioso

Ninguno	0
Confusión origen orgánico/demencia	3
Convulsiones (no HTA)	9
Ictus	9
Lesión medular	9
Neuropatía periférica	9
Mononeuritis motora múltiple	9
Total	9

Total:	/ 63
---------------	-------------

HTA: hipertensión arterial.

En gris: máxima puntuación posible por apartado.

Anexo 2. Enfermedad por anticuerpos anti-MBGFecha: Edad: Peso: Creatinina: **Etiqueta del paciente****RP**

- Se realizarán un mínimo de 7 sesiones y un máximo de 12-14 sesiones.
- Las 4-5 primeras sesiones serán diarias y posteriormente en días alternos hasta que la cifra de anticuerpos anti-MBG sea inferior a 30 UI/ml.
- Durante el período de RP, determinar anticuerpos anti-MBG cada semana.
- Los RP serán opcionales a partir de los 80 años.

Número de RP realizados

Seguimiento	Fecha	Ciclofosfamida oral (mg/kg)*** (ajustar dosis)*	Prednisona (mg/kg/día)	Anti-MBG (UI/ml)
0 inicio		2 ()	1 ()	
1 semana**		2 ()	1 ()	
2 semanas**		2 ()	0,75 ()	
4 semanas**		2 ()	0,5 ()	
6 semanas**		1,5 ()	0,5 ()	
8 semanas**		1 ()	0,25 ()	
10 semanas**		0,5 ()	0,25 ()	
3 meses**		0	0,25 ()	
4 meses**			0,25 ()	
5 meses**			12,5 mg	
6 meses**		Considerar FIN tratamiento		

***Ajuste de dosis de ciclofosfamida en función de la edad y la creatinina**

Años	Creatinina < 3 mg/dl	Creatinina > 3 mg/dl
< 60	Dosis completa	85 % de la indicada
60-70	85 %	65 %
> 70	65 %	50 %

*****Controles hematológicos de la ciclofosfamida**

1. Hemograma semanal durante el primer mes y cada dos semanas el segundo y tercer mes.
2. Leucopenia. Si leucocitos < 4000, suspender la ciclofosfamida. Realizar hemograma semanal hasta que leucocitos totales > 4000. Reinstaurar ciclofosfamida en dosis un 25 % menos que dosis previa.

****Controles hematológicos, bioquímicos e inmunológicos**

Como mínimo: hemograma, perfil bioquímico básico (que incluya perfil hepático), orina fresca con sedimento y proteinuria, PCR y ANCA.

Anexo 3. Síndrome de GoodpastureFecha: Edad: Peso: Creatinina: **Etiqueta del paciente****Bolus de metilprednisolona**

Día 1: 15 mg/kg ()

Día 2: 15 mg/kg ()

Día 3: 15 mg/kg ()

RP

- Se realizará un mínimo de 7 sesiones y un máximo de 12-14 sesiones.
- Las 4-5 primeras sesiones serán diarias y posteriormente en días alternos hasta que la cifra de anticuerpos anti-MBG sea inferior a 30 UI/ml.
- Durante el período de RP, determinar anticuerpos anti-MBG cada semana.
- Si la hemorragia pulmonar persiste al finalizar las dos semanas, prolongar los RP en días alternos hasta lograr la estabilización de la sintomatología pulmonar hasta un máximo de 26 sesiones.
- Si el pulmón se ha normalizado, suprimir los RP aunque anti-MBG > 30 UI/ml.
- Los RP serán opcionales a partir de los 80 años.

Número

de RP realizados

Seguimiento	Fecha	Ciclofosfamida oral (mg/kg) ^{***} (ajustar dosis)*	Prednisona (mg/kg/día)	Anti-MBG (UI/ml)
0 inicio		2 ()	1 ()	
1 semana**		2 ()	1 ()	
2 semanas**		2 ()	0,75 ()	
4 semanas**		2 ()	0,5 ()	
6 semanas**		1,5 ()	0,5 ()	
8 semanas**		1 ()	0,25 ()	
10 semanas**		0,5 ()	0,25 ()	
3 meses**		0	0,25 ()	
4 meses**			0,25 ()	
5 meses**			12,5 mg	
6 meses**		Considerar FIN tratamiento		

***Ajuste de dosis de ciclofosfamida en función de la edad y la creatinina**

Años	Creatinina < 3 mg/dl	Creatinina > 3 mg/dl
< 60	Dosis completa	85 % de la indicada
60-70	85 %	65 %
> 70	65 %	50 %

*****Controles hematológicos de la ciclofosfamida**

1. Hemograma semanal durante el primer mes y cada dos semanas el segundo y tercer mes.
2. **Leucopenia.** Si leucocitos < 4000, suspender la ciclofosfamida. Realizar hemograma semanal hasta que leucocitos totales > 4000. Reinstaurar ciclofosfamida en dosis un 25 % menos que la previa.

****Controles hematológicos, bioquímicos e inmunológicos**

Como mínimo: hemograma, perfil bioquímico básico (que incluya perfil hepático), orina fresca con sedimento y proteinuria, PCR y ANCA.

Anexo 4. Vasculitis con creatinina < 5 mg/dl (500 µmol/l)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

PAM GW VLR Fecha: Edad: Peso: Creatinina:

Etiqueta del paciente

Seguimiento	Fecha	Ciclofosfamida en bolus (mg/kg) ^{***} (ajustar dosis)*	Azatioprina (mg/kg/día)	Prednisona (mg/kg/día)	Bolus N.º
0 inicio		15 (mg)	0	1 (mg)	
2 semanas**		-----	0	0,75 (mg)	
4 semanas**		15 (mg)	0	0,5 (mg)	
8 semanas**		15 (mg)	0	0,25 (mg)	
12 semanas**		15 (mg)	0	0,25 (mg)	
16 semanas**		15 (mg)	0	0,25 (mg)	
20 semanas**		15 (mg))	0	12,5 mg/día	
6 meses**		15 (mg) cambiar a azatioprina a los 15 días, después de hemograma	2	10	
12 meses**			2	7,5	
18 meses**			2	5	
24 meses**		Considerar FIN tratamiento	0	0	

***Ajuste de dosis de ciclofosfamida en función de la edad y la creatinina**

Años	Creatinina < 3 mg/dl	Creatinina > 3 mg/dl
< 60	Dosis completa	12,5 mg/kg (85 %)
60-70	12,5 mg/kg (85 %)	10 mg/kg (65 %)
> 70	10 mg/kg (65%)	7,5 mg/kg (50 %)

*****Controles hematológicos de ciclofosfamida y azatioprina**

- Hemograma semanal durante el primer mes y a partir de aquí a los 15 días del bolus:
 - Si leucocitos 2000-3000 a los 15 días post bolus, reducir la dosis del último bolus en un 20 %.
 - Si leucocitos 1000-2000 a los 15 días post bolus, reducir la dosis del último bolus en un 40 %.
- Hemograma de control previo a la administración del bolus.
 - Si leucocitos pre bolus < 4000, no se administrará la ciclofosfamida. Realizar un hemograma semanal hasta que leucocitos totales > 4000 administrando un 25 % menos de la dosis que le tocaría.
- En azatioprina, si leucocitos < 4000, suspenderla. Realizar hemograma semanal hasta que leucocitos totales > 4000. Reinstaurar azatioprina en dosis un 25 % menos que la previa.

****Controles hematológicos, bioquímicos e inmunológicos**

Como mínimo: hemograma, perfil bioquímico básico (que incluya perfil hepático), orina fresca con sedimento y proteinuria, PCR y ANCA.

Anexo 5. Vasculitis con creatinina > 5 mg/dl (500 µmol/l)DIAGNÓSTICO CLÍNICO: PAM GW VLR Fecha: Edad: Peso: Creatinina:

Etiqueta del paciente

Bolus de metilprednisolona

Día 1: 15 mg/kg ()

Día 2: 15 mg/kg ()

Día 3: 15 mg/kg ()

RP:

- Mínimo 7 sesiones y máximo 12-14 sesiones.
- Las 4-5 primeras sesiones serán diarias y luego días alternos.
- Los RP serán opcionales a partir de los 80 años.

Seguimiento	Fecha	Ciclofosfamida en bolus (mg/kg) ^{***} (ajustar dosis)*	Azatioprina (mg/kg/día)	Prednisona (mg/kg/día)	Bolus N.º
0 inicio		15 (mg)	0	1 (mg)	
2 semanas**		-----	0	0,75 (mg)	
4 semanas**		15 (mg)	0	0,5 (mg)	
8 semanas**		15 (mg)	0	0,25 (mg)	
12 semanas**		15 (mg)	0	0,25 (mg)	
16 semanas**		15 (mg)	0	0,25 (mg)	
20 semanas**		15 (mg)	0	12,5 mg/día	
6 meses**		15 (mg) cambiar a azatioprina a los 15 días, después de hemograma	2	10	
12 meses**			2	7,5	
18 meses**			2	5	
24 meses**		Considerar FIN tratamiento	0	0	

***Ajuste de dosis de ciclofosfamida en función de la edad y la creatinina**

Años	Creatinina < 3 mg/dl	Creatinina > 3 mg/dl
< 60	Dosis completa	12,5 mg/kg (85 %)
60-70	12,5 mg/kg (85 %)	10 mg/kg (65 %)
> 70	10 mg/kg (65 %)	7,5 mg/kg (50 %)

*****Controles hematológicos de ciclofosfamida y azatioprina**

1. Hemograma semanal durante el primer mes y a partir de aquí a los 15 días del bolus:
Si leucocitos 2000-3000 a los 15 días post bolus, reducir la dosis del último bolus en un 20 %.
Si leucocitos 1000-2000 a los 15 días post bolus, reducir la dosis del último bolus en un 40 %.
2. Hemograma de control previo a la administración del bolus:
Si leucocitos pre bolus < 4000, no se administrará la ciclofosfamida.
Hemograma semanal hasta que leucocitos totales > 4000 administrando un 25 % menos de la dosis que le tocaría.

3. En azatioprina, si leucocitos < 4000 , suspenderla. Realizar hemograma semanal hasta que leucocitos totales > 4000 . Reinstaurar azatioprina en dosis un 25 % menos que la previa.

****Controles hematológicos, bioquímicos e inmunológicos**

Como mínimo: hemograma, perfil bioquímico básico (que incluya perfil hepático), orina fresca con sedimento y proteinuria, PCR y ANCA.

NEFROPATÍA LÚPICA

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

TRATAMIENTO

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

Dr. Gerard Espinosa Garriga, Dr. Ricard Cervera Segura

Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica. Sus manifestaciones pueden ser muy variadas y afectar la práctica totalidad de los tejidos y órganos. Además, se ha podido comprobar la existencia de distintos subgrupos clínico-biológicos dentro de la misma enfermedad, que dependen de la edad de inicio, el sexo, el número de órganos, el grado de afectación orgánica, la presencia de enfermedad autoinmune asociada, la positividad de unos determinados anticuerpos, el embarazo y otros.

Exploraciones básicas

- Historia clínica y exploración física completa por aparatos.
- Analítica general: VSG, hemograma completo, bioquímica estándar (glucosa, creatinina, BUN, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina, LDH, CPK, proteínas, albúmina, proteinograma, sodio, potasio, calcio y fósforo), cálculo del filtrado renal glomerular, coagulación (tiempo de protrombina y tiempo de cefalina), sedimento de orina y proteinuria de 24 horas.
- Estudio inmunológico básico: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anti-ENA (Sm, RNP, Ro, La), fracciones C3, C4 y CH50 del complemento y determinación del factor reumatoide.
- Anticuerpos antifosfolípidicos (AAF): anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (AAC) IgG e IgM y anticofactor/anti-beta-2-glicoproteína-I ($\alpha\beta$ 2GPI) IgG e IgM.
- Para que un paciente sea clasificado como LES, deberán cumplirse, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, cuatro o más de los criterios aceptados por el American College of Rheumatology en 1997 para tal efecto (anexo 1).

Exploraciones renales complementarias

Los objetivos que se persiguen con estas exploraciones son diagnosticar la afección renal en el lupus de forma precoz (anexo 2), determinar su grado de actividad o cronicidad (anexo 3), establecer el pronóstico y adecuar el tratamiento a cada tipo histológico.

Se practicará **biopsia renal** en presencia de cualquiera de las siguientes situaciones:

- *Deterioro inexplicado de la función renal* demostrada en dos o más ocasiones.
- *Proteinuria* $\geq 0,5$ g en orina de 24 horas o cociente proteínas/creatinina en muestra matinal $\geq 0,5$ o cociente $\geq 0,5$ calculado en orina de 24 horas. Estas alteraciones deben estar presentes en dos o más determinaciones.
- *Alteración del sedimento urinario*: microhematuria o presencia de cilindros granulosos (mantenido y tras descartar infección urinaria).
- *Pacientes con afectación renal* ya diagnosticada (con o sin biopsia previa), con función renal estable, que presenten:

1. Aumento o reaparición de proteinuria, síndrome nefrótico o sedimento activo, especialmente si la primera biopsia es una clase no proliferativa.
2. Aumento de creatinina sérica o evolución inexplicada hacia la insuficiencia renal.
3. Refractariedad a tratamientos inmunosupresores.
4. Incertidumbre respecto al grado de actividad/cronicidad de las lesiones renales, para decidir terapéutica.

Seguimiento clínico del paciente

La evaluación de la afectación renal se deberá realizar, al menos cada seis meses, mediante la determinación de creatinina, proteinuria, anti-DNAn, C3, C4 y CH50.

En pacientes sin evidencia biológica de afectación renal, con títulos elevados de anticuerpos anti-DNAn y niveles bajos de CH50 de forma mantenida, se llevará a cabo un control estricto y periódico cada tres meses de la función renal, la proteinuria y el sedimento urinario.

Seguimiento inmunológico del paciente

La evaluación de la actividad inmunológica deberá realizarse al menos cada seis meses. Además de la analítica general, cabe tener en cuenta la determinación de:

- Anticuerpos anti-DNAn y factores C3, C4 y CH50 del complemento.
- AAF de forma orientativa cada año. Los anti-ENA, en caso de ser negativos, se pueden repetir durante el curso evolutivo.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento, cuando este sea necesario, es conseguir mantener al paciente en una remisión clínica que le permita desarrollar sus actividades cotidianas o su trabajo habitual con la dosis de fármaco más baja posible. Por ello, no es preciso perseguir la normalización de los parámetros analíticos, pues estos pueden persistir alterados de forma indefinida, incluso durante las fases de remisión clínica.

Medidas de soporte general

Información

Antes de iniciar cualquier terapéutica, debe explicarse de forma asequible la naturaleza y el pronóstico de la enfermedad al paciente y a su familia, con la finalidad de eliminar conceptos erróneos y conseguir con ello una buena colaboración por parte del enfermo en el tratamiento y posterior control.

Brote clínico

Las medidas imprescindibles son el reposo, guardar suficientes horas de sueño y evitar cualquier situación de cansancio físico o psíquico. Una vez superado el brote, el paciente debe, progresivamente, reanudar una vida normal.

Exposición solar

Es aconsejable evitar la exposición a los rayos ultravioleta (UVA) (solares o artificiales) tanto de forma directa como indirecta (agua de la piscina o del mar, arena, nieve, aparatos de UVA, tubos fluorescentes), principalmente en aquellos pacientes cuyos síntomas empeoren claramente con esta. Es imperativo aplicar en las partes expuestas una crema de protección solar y utilizar prendas de vestir adecuadas. Los filtros solares (factor de protección superior a 30) se han de aplicar aproximadamente una hora antes de una posible exposición solar y de nuevo tras el baño o la sudoración profusa.

Preparados hormonales

- **Terapia hormonal sustitutiva:** no está contraindicada, excepto en pacientes con enfermedad activa o portadores de AAF por el riesgo aumentado de trombosis.
- **Anticonceptivos orales:** en pacientes que requieran de un método anticonceptivo efectivo, se pueden administrar los preparados con componentes estrogénicos en aquellos con enfermedad inactiva o estable, sin antecedentes de trombosis, AAF u otros factores de riesgo cardiovascular. Cabe tener en cuenta que se han relacionado con un leve aumento de los brotes clínicos (leves-moderados). Se desaconseja la utilización de anticoncepción con contenido estrogénico en mujeres con nefropatía lúpica activa o con AAF (1C).

Los dispositivos intrauterinos que contienen progestágenos (levonorgestrel) se han mostrado también eficaces como métodos alternativos en mujeres con LES sin una contraindicación formal para su uso.

Control y supresión de los factores de riesgo cardiovascular

Se ha de insistir en el cese del hábito tabáquico y mantener una dieta equilibrada según el perfil metabólico del paciente. Los objetivos en cuanto a tensión arterial y colesterol plasmático (sobre todo en pacientes con nefropatía lúpica) son tensión arterial $\leq 120/80$ mmHg y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) plasmático ≤ 100 mg/dl.

Vacunaciones

Se han de mantener las vacunaciones habituales y, en caso de tratamiento prolongado con glucocorticoides por encima de 15 mg/día o inmunodepresores, es recomendable la vacuna anual de la gripe (existen casos publicados de brotes lúpicos, pero los brotes graves son muy raros) y la vacuna neumocócica cada seis años o cada tres en caso de evidencia de caída de títulos de los anticuerpos.

Otras normas

Hay que prestar atención a las situaciones que puedan reactivar la enfermedad, como el embarazo, el aborto, las infecciones o las intervenciones quirúrgicas.

Tratamiento de la afectación renal

Clásicamente, se considera que el tipo de tratamiento depende del patrón morfológico de la afectación renal. Con base en la literatura y nuestra experiencia, la terapéutica farmacológica de la nefropatía lúpica radicará en su forma anatomopatológica (Nueva clasificación 2003, anexo 2).

El tratamiento inmunológico de la afectación renal se compone de una primera fase de **inducción a la respuesta** y una segunda fase de **mantenimiento de la respuesta**. Se han intentado precisar los conceptos de respuesta (anexo 4) y recidiva o brote (anexo 5) para un mejor entendimiento de la evolución de la nefropatía lúpica aplicando parámetros clínicos, analíticos e inmunológicos, sin que exista un consenso definitivo. De forma resumida, consideraremos los siguientes parámetros.

Respuesta completa

- Normalización de la función renal (o recuperación del nivel basal).
- Reducción de la proteinuria a $< 0,5$ g/día.
- Normalización del sedimento urinario.
- Normalización de anti-ADN y complemento (en situación ideal).

Respuesta parcial

Cuando se observe mejoría respecto al nivel inicial de actividad de los parámetros anteriores, pero sin alcanzar la totalidad de los objetivos y sin empeoramiento de ningún otro parámetro renal.

También, dada la naturaleza oscilante en el tiempo de la actividad lúpica, es posible que el riñón acumule lesiones crónicas e irreversibles con cada brote, que se traducirán en un deterioro progresivo de la función renal o proteinuria persistente (habitualmente < 2 g/24 horas), sin que estas alteraciones impliquen necesariamente **actividad inmunológica**.

Recidiva o brote

- Aumento de la proteinuria leve o hasta alcanzar rango nefrótico.
- Aparición de sedimento urinario activo.
- Aumento de la creatinina basal.
- Aumento de actividad inmunológica (aumento de anti-ADN o descenso del complemento).

En función del tipo e intensidad de la recidiva o brote, se valorará la necesidad de realizar una biopsia renal para determinar el tipo de afectación presente en ese momento y ajustar el tratamiento en función del sustrato anatomopatológico.

Tratamiento inmunodepresor de la nefropatía lúpica

Las pautas de tratamiento inmunodepresor en las fases de inducción y mantenimiento de la respuesta están especificadas en el anexo 6.

Tratamiento no inmunodepresor asociado

Hipertensión arterial y proteinuria: el objetivo es alcanzar cifras de presión arterial por debajo de 120/80 mmHg y de proteinuria < 500-1000 mg/24 horas. Se comenzará, si no existe contraindicación, con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II por sus efectos antihipertensivos y antiproteinúricos, aunque seguramente serán necesarias las combinaciones con otros fármacos. En caso de proteinuria importante, sin respuesta a IECA, se valorará el uso de pentoxifilina.

Se recomienda la pérdida de peso en pacientes obesos por su efecto beneficioso sobre la proteinuria y la progresión de la enfermedad renal.

Control lipídico: están indicadas las estatinas si existe alteración del perfil lipídico, con objetivos de colesterol LDL < 100 mg/dl.

En pacientes con nefropatía lúpica y presencia de algún factor de riesgo vascular, antecedente de trombosis arterial o AAF, se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico. Es importante mantener la hidroxicloroquina durante los brotes, ya que ha demostrado mejor respuesta al tratamiento y menor número de recaídas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
2. Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:25-30.
3. Chang TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156-62.
4. Espinosa G, Cervera R. Nuevos conceptos en el tratamiento de la nefropatía lúpica. *Rev Clin Esp* 2007;207:570-2.
5. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197-208.
6. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.
7. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
8. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. Lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-40.

9. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-4.
10. Jayne D. Current management of lupus nephritis: popular misconceptions. *Lupus* 2007;16:217-20.
11. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit A, Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis. Systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2010;89:227-35.
12. Lee YH, Woo JH, Choi SH, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2010;19:703-10.
13. Mak A, Cheak AAC, Tan JYS, Su HC, Ho RC, Lau CS. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology* 2009;48:944-52.
14. Mok CC. Therapeutic options for resistant lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:71-81.
15. Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R182.
16. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Rev Clin Esp* 2012;212(3):147.e1-147.e30.
17. Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:968-75.
18. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-50.
19. Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1933-42.
20. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886-95.
21. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-9.

ANEXOS

Anexo 1. Criterios de lupus eritematoso sistémico

Criterios clasificatorios para LES aceptados por el American College of Rheumatology en 1997 (cuatro o más criterios, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, confieren una especificidad y una sensibilidad del 96 %)

I	EXANTEMA MALAR Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales
II	LUPUS DISCOIDE Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces, retracción en las lesiones antiguas
III	FOTOSENSIBILIDAD <i>Rash</i> cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico
IV	ÚLCERAS ORALES O NASOFARÍNGEAS Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico
V	ARTRITIS No erosiva, en dos o más articulaciones periféricas. Caracterizada por hipersensibilidad al tacto, dolor a la presión, hinchazón y derrame articular
VI	SEROSITIS a) Pleuritis: historia de dolor pleurítico, o roce pleural, o derrame pleural b) Pericarditis: documentada por electrocardiograma, o roce pericárdico, o derrame
VII	AFECTACIÓN RENAL a) Proteinuria persistente > 500 mg/24 horas o > de tres cruces, o b) Cilindros celulares: integrados por hematíes o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto
VIII	AFECTACIÓN NEUROLÓGICA a) Convulsiones que no puedan ser explicadas por otras causas, o b) Psicosis que no pueda ser explicada por otras causas
IX	AFECTACIÓN HEMATOLÓGICA a) Anemia hemolítica, o b) Leucopenia < $4 \times 10^9/l$ en al menos dos determinaciones, o c) Linfopenia < $1,5 \times 10^9/l$ en al menos dos determinaciones, o d) Trombopenia < $100 \times 10^9/l$ en ausencia de fármacos inductores
X	ALTERACIÓN INMUNOLÓGICA a) Células LE positivas , o b) Ac. anti-DNA positivos a títulos elevados, o c) Ac. anti-Sm positivos, o d) Anticuerpos antifosfolípidicos: anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, VDRL falsamente positivo durante > 6 meses confirmada por la prueba de inmovilización del <i>Treponema pallidum</i> o de la absorción del anticuerpo treponémico por fluorescencia
XI	ANTICUERPOS ANTINUCLEARES Positivos a títulos elevados, en cualquier momento de la enfermedad y en ausencia de fármacos conocidos como causantes de lupus inducido o pseudolupus

Anexo 2. Clasificación de la nefropatía lúpica

<i>Clasificación de la nefropatía lúpica 2003 (International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society [ISN/RPS])</i>			
Tipo	Subtipos	Microscopía óptica	Inmunofluorescencia
Tipo I Nefropatía lúpica mesangial mínima		Glomérulo normal	Depósitos inmunes mesangiales
Tipo II Nefropatía lúpica mesangial proliferativa		Hiper celularidad mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial	Depósitos inmunes mesangiales Pueden existir depósitos subendoteliales o subepiteliales aislados visibles por IF o por ME, pero no por MO
Tipo III Nefropatía lúpica focal ^a		GMN focal activa o inactiva, segmentaria o global, endo o extracapilar; que afecta a < 50 % de todos los glomérulos	Depósitos inmunes subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales
	A	Lesiones activas: NL con proliferación focal	
	A/C	Lesiones activas y crónicas: NL con proliferación focal y esclerosis	
	C	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: NL con esclerosis focal	
Tipo IV Nefropatía lúpica difusa ^b		GMN difusa activa o inactiva, segmentaria o global, endo o extracapilar que afecta a \geq 50 % de todos los glomérulos	<i>Depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales</i>
	IV-S (A)	Lesiones activas: NL difusa con proliferación segmentaria	
	IV-G (A)	Lesiones activas: NL difusa con proliferación global	

Tipo IV Nefropatía lúpica difusa ^b	IV-S (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL difusa con proliferación segmentaria y esclerosis	Depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales
	IV-G (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL difusa con proliferación global y esclerosis	
	IV-S (C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: NL difusa con esclerosis segmentaria	
	IV-G (C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: NL difusa con esclerosis global	
Tipo V Nefropatía lúpica membranosa		Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios; o sus secuelas morfológicas, con o sin alteraciones mesangiales, tanto por MO, como por ME o IF. Puede combinarse con los tipos III y IV	
Tipo VI Nefropatía lúpica con esclerosis avanzada		Esclerosis global del ≥ 90 % de los glomérulos con o sin actividad residual	

GMN: glomerulonefritis; IF: inmunofluorescencia; ME: microscopía electrónica; MO: microscopía óptica; NL: nefropatía lúpica.

(IV-S): NL segmentaria difusa cuando las lesiones segmentarias afectan a ≥ 50 % de los glomérulos.

(IV-G): NL global difusa cuando las lesiones globales afectan a ≥ 50 % de los glomérulos.

Segmentaria: lesión glomerular que afecta a menos de la mitad de todo el glomérulo. Estos tipos incluyen casos con depósitos difusos en «asas de alambre», pero con poca o ninguna proliferación glomerular.

^aSeñalar la proporción de glomérulo con lesiones activas y escleróticas.

^bSeñalar la proporción de glomérulos con necrosis fibrinoide o semilunas. Indicar y graduar (leve, moderada, grave) la atrofia tubular, la inflamación intersticial y fibrosis, la gravedad de arteriosclerosis u otras lesiones vasculares.

Anexo 3. Gradación de la actividad-cronicidad de las lesiones anatomopatológicas renales

	Índice de actividad (límites 0-24)	Índice de cronicidad (límites 0-12)
Lesiones glomerulares	Proliferación celular Necrosis fibrinoide- cariorrexis Trombos hialinos Semilunas celulares Infiltración por leucocitos	Glomérulos esclerosados Semilunas fibrosas
Lesiones túbulo-intersticiales	Infiltración por mononucleares	Atrofia tubular Fibrosis intersticial

Las lesiones individuales reciben una puntuación de 0 a 3 (ausente, leve, moderada y grave). La necrosis-cariorrexis y las semilunas celulares se valoran con 2 puntos. Los índices están compuestos por las puntuaciones de las lesiones individuales en cada categoría de actividad o cronicidad.

Anexo 4. Criterios de respuesta de la nefropatía lúpica y definición de respuesta completa¹

Criterios de respuesta basados en el filtrado renal glomerular calculado*	
Función renal	FGR estimado
Mejoría [†]	Aumento del 25 % si el FGR basal estimado no es normal
No cambio	Valores estables para el FGR calculado
Empeoramiento [‡]	Descenso del 25 % del FGR estimado o enfermedad renal terminal

FGR: filtrado renal glomerular.

*Filtrado glomerular estimado por el método directo o indirecto (Cockcroft-Gault o MDRD).

[†]Relativo al «mejor» valor de FGR en un mes de diferencia.

Criterios de respuesta según los valores de proteinuria*	
	Proteinuria
Mejoría	Reducción de al menos el 50 % en el cociente proteinuria/creatinina urinaria
Respuesta parcial	Cumple criterios de mejoría y el cociente proteinuria/creatinina urinaria es 0,2-2,0
Respuesta completa	Cumple criterios de mejoría y el cociente proteinuria/creatinina urinaria es < 0,2
No cambio	Sin cambios
Empeoramiento	Aumento del 100 % del cociente proteinuria/creatinina urinaria

*Los niveles de proteinuria medidos en una muestra de orina y calculados como el nivel de proteínas urinarias (g/dl) dividida entre el nivel de creatinina urinaria (mg/dl) son recomendados para su uso en ensayos clínicos.

Criterios de respuesta según el sedimento urinario*	
	Sedimento urinario
Mejoría	Cambio de sedimento activo (> 5 hematíes/campo y > 5 leucocitos/campo y/o ≥ 1 cilindro) a sedimento inactivo (≤ 5 hematíes/campo y ≤ 5 leucocitos/campo y ausencia de cilindros)
Empeoramiento	Presencia de sedimento activo en paciente cuyo sedimento era previamente inactivo y en el que se descarta otra etiología

*Es esencial la reproductibilidad demostrada. Se deben descartar otras etiologías para el sedimento activo (cistitis hemorrágica, hematuria asociada a ciclofosfamida, menstruación, infección, cálculos renales). Los cilindros celulares representan cilindros de hematíes o de leucocitos.

Respuesta renal completa definida por:
FGR estimado > 90 ml/min/1,73 m ² + cociente proteinuria/creatinina urinaria $< 0,2$ + sedimento urinario inactivo

FGR: filtrado renal glomerular.

¹Adaptado de: The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. Arthritis and Rheumatism 2006;54:421-32.

Anexo 5. Definiciones de recidiva o brote

Brote renal grave	Definida como cualquiera de los siguientes eventos: Deterioro renal: incremento superior al 33 % de los valores de creatinina plasmática en el último mes directamente relacionado con el lupus (no debido a deshidratación, <i>shock</i> , necrosis tubular, uso de AINE, IECA o diuréticos) y confirmado con una segunda determinación en el plazo de una semana Aumento de proteinuria: recurrencia o desarrollo de síndrome nefrótico (albuminemia $< 3,5$ g/dl y proteinuria de 24 horas $\geq 3,0$ g/día). Para pacientes con proteinuria de 24 horas de bajo grado (0,5-1 g/día), un aumento del triple de proteinuria de 24 horas en tres meses también se considera recidiva renal grave, apoyado si se acompaña de más de un 33 % de reducción de los niveles de C3 sérico en los últimos tres meses
Brote renal resistente al tratamiento	Se define como un brote renal grave que no responde en un mes al aumento de dosis de corticoides o al tratamiento inmunosupresor
Brote renal leve	Un brote renal leve se define como un brote lúpico que no cumple criterios de brote renal grave

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Anexo 6. Tratamiento inmunodepresor de la nefropatía lúpica

<p>Tipo I</p>	<p>Dado que el diagnóstico de nefritis lúpica clase I es únicamente histológico y no se acompaña de alteraciones clínicas ni analíticas, no se debería administrar tratamiento inmunosupresor. El tratamiento de estos pacientes debería ser guiado por sus manifestaciones extrarrenales. La aparición de proteinuria significativa, síndrome nefrótico o hematuria macroscópica en pacientes diagnosticados de nefritis lúpica clase I obligaría a descartar con una nueva biopsia renal procesos glomerulares asociados o evolución histológica a otras clases de nefritis lúpica</p>
<p>Tipo II</p>	<p>El tratamiento inmunosupresor no estaría indicado, de entrada, en pacientes con nefritis lúpica clase II. El tratamiento en estos pacientes debería ser guiado por las manifestaciones extrarrenales. En presencia de proteinuria significativa (> 1-2 g/día a pesar de tratamiento renoprotector) o deterioro de la función renal no atribuible a factores funcionales: PDN (hasta 0,5 mg/kg/día) acompañado o no de inmunosupresores (AZA, micofenolato) como ahorradores de corticoides, de 6 a 12 meses de duración</p>
<p>Tipo histológico</p>	<p>Inducción de respuesta</p>
<p>Tipo III y IV*</p>	<p>Inducción de respuesta</p> <p>PDN hasta 1 mg/kg/día x 3-4 semanas** + MMF 2-3 g/día 0 Pulsos de CFM† 750 mg/m²/mes x 6 meses, o 500 mg/15 días x 3 meses</p> <p>Mantenimiento de respuesta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa: reducción progresiva de la dosis de PDN y: <ol style="list-style-type: none"> a) Si la inducción se realizó con MMF: a partir de los 6 meses mantener la dosis de 2 g e iniciar más adelante reducción progresiva de la dosis de MMF a 1 g/día. Mantener esta dosis durante un mínimo de 2-3 años. Si presenta intolerancia a MMF, iniciar AZA 2 mg/kg/día b) Si la inducción se realizó con CFM: iniciar MMF en dosis de 2 g/día • Respuesta parcial: sustituir MMF por CFM o viceversa • Brote resistente al tratamiento (a los 3-6 meses): valorar rituximab o doble terapia con calcineurínicos (TAC)

Tipo histológico	Inducción de respuesta	Mantenimiento de respuesta
Tipo V [†]	PDN hasta 1 mg/kg/día x 3-4 semanas + Pulsos de CFM 750 mg/m ² /mes x 6 meses 500 mg/15 días x 3 meses o CyA 5 mg/kg/día o TAC 0,1-0,2 mg/kg/día o MMF 2-3 g/día o AZA 2 mg/kg/día	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa: reducción progresiva de PDN. Respecto a inmunodepresores: <ul style="list-style-type: none"> a) Si se realizó la inducción con CFM, iniciar MMF en dosis de 1,5-2 g/día b) Si se realizó la inducción con MMF, mantener la dosis y actuar como en el apartado anterior c) Si se realizó la inducción con CyA/TAC o AZA, mantener la misma dosis • Respuesta parcial: sustituir un inmunosupresor por otro • Brote resistente al tratamiento: sustituir un inmunodepresor por otros de la lista. En caso de no respuesta, plantear rituximab o doble terapia como en el apartado anterior
Tipo VI	Tratamiento de las manifestaciones extrarrenales con control estricto de la presión arterial y otros FRV Si aparece deterioro progresivo de la función renal, valorar el inicio de diálisis y trasplante renal	

AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; CyA: ciclosporina A; FRV: factores de riesgo vascular; MMF: micofenolato de mofetil (la dosis equivalente de ácido micofenólico es de 500 mg de MMF = 360 mg de ácido micofenólico); PDN: prednisona; TAC: tacrolimus.

*La elección entre pulsos de CFM y MMF puede obedecer a aspectos concretos de cada paciente e incluso a la elección por parte de este. En mujeres en edad fértil puede ser mejor MMF para evitar la posible toxicidad ovárica de CFM. En casos en los que tengamos dudas acerca de la adherencia al tratamiento, puede ser mejor la opción de los pulsos de CFM.

**Se puede optar por dosis inferiores de PDN de hasta 0,5 mg/kg/día con uso concomitante de pulsos de metilprednisolona. Ante la presencia en la biopsia de proliferación extracapilar o en pacientes con deterioro agudo de la función renal, es útil iniciar los corticoides en forma de pulsos endovenosos de metilprednisolona (250-1000 mg/día durante tres días consecutivos).

[†]La elección entre las dos pautas de administración de pulsos de CFM responde a aspectos particulares de cada paciente. En caucásicos sin alteración de la función renal, la pauta corta es una buena opción. Además, esta no requiere de hidratación previa, se administra en 30-60 min y, por tanto, no requiere de hospitalización. En los casos con deterioro grave de la función renal (creatinina sérica > 3 mg/dl) o que muestren lesiones de necrosis fibrinoide o semilunares en la biopsia, puede ser útil una pauta terapéutica que incluya la CFM intravenosa.

[‡]Si coexiste con el tipo IV, tratar como tipo IV.

BOLUS DE CICLOFOSFAMIDA

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

INDICACIONES

DOSIS

FACTORES QUE MONITORIZAR PARA AJUSTAR LA DOSIS

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN

ADVERTENCIA

COMPLICACIONES

ANEXO

Dr. Albert Botey Puig, Dr. Luis F. Quintana Porras

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Diversas nefropatías inflamatorias de origen autoinmune se tratan con esteroides y otros fármacos inmunomoduladores. En caso de enfermedad aguda y grave se utiliza la vía intravenosa (i.v.). Las ventajas terapéuticas de utilizar la ciclofosfamida (CFM) en forma de bolus i.v. en lugar de por vía oral son muchas veces las de obtener mejores resultados (por ejemplo, en la nefropatía lúpica), pero sobre todo minimizar los efectos secundarios que se presentan con los bolus debido a que se administra una dosis acumulada menor.

La CFM es un antineoplásico derivado de la fosforamida, del grupo de las mostazas nitrogenadas. Actúa durante la fase S del ciclo celular, provocando interferencias en los procesos de transcripción y traducción del ADN.

INDICACIONES

Normalmente, y junto con los corticoides, en:

- a. Nefropatía lúpica tipo IV.
- b. Vasculitis sistémica.

DOSIS

Se inicia con una dosis de 0,6 g/m² en forma de bolus 60 minutos i.v., pero debe ajustarse según:

- Edad del paciente.
- Función renal (aclaramiento de creatinina o MDRD).
- Número de neutrófilos.
- Respuesta a dosis anteriores.
- Efectos secundarios.

La dosis se administra en 250 ml de suero salino isotónico durante 60 min.

FACTORES QUE MONITORIZAR PARA AJUSTAR LA DOSIS

1. Cálculo de la superficie corporal:

$$SC \text{ (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3600}}$$

2. En pacientes de edad ≥ 60 años y con $C_{cr} \leq 25$ ml/min/1,73 m² (creatinina > 3 mg/dl), la dosis inicial se deberá reducir (ver hoja de administración).
3. A los 10-15 días **post bolus** se ha de medir el número de neutrófilos para la titulación de la siguiente dosis:

- Si neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3 \rightarrow$ reducir la próxima dosis a la mitad.
- Si neutrófilos $1500-3000/\text{mm}^3 \rightarrow$ repetir la misma dosis.
- Si neutrófilos $> 3000/\text{mm}^3 \rightarrow$ aumentar la dosis en un 20 % (máximo 0,8).

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

1. Forzar la diuresis y efectuar micciones frecuentes del orden de 250 ml/h, con el fin de **reducir la toxicidad de los metabolitos** de la CFM en la vejiga urinaria.
 - **Hidratación del paciente** (2 l/m^2) con suero salino isotónico o glucosado al 5 %, que para una superficie corporal de $1,73 \text{ m}^2$ representa 3,5 l, administrando 1 l dos horas antes del bolus, 1 l en las dos horas siguientes a la CFM y completando los 1,5 l restantes por vía oral en las siguientes 12 horas. Si el enfermo retiene más de 0,5 l, administrar diuréticos.
 - Administrar **mesna** (mercaptoetan-sulfonato-Na), quelante de aquellos metabolitos, en una dosis cada 3-4 horas equivalente al 20 % de la dosis del bolus de CFM (total: dos o tres dosis).
 - En enfermos con dificultad para mantener una diuresis elevada (por ejemplo, síndrome nefrótico grave), además de vigilar la sobrecarga hidrosalina y de administrar diuréticos, se ha de colocar una sonda vesical de tres vías irrigando la vejiga urinaria con una solución antibiótica estándar a un ritmo 3 l/24 horas, a fin de minimizar el riesgo de cistitis hemorrágica.
2. Para evitar las náuseas y vómitos propios de los bolus, se han de administrar antagonistas de los receptores de la serotonina (**ondansatrón o granisetrón**), i.v., en dosis de 8 mg/3-4 horas, hasta un total de 2-3 dosis. La primera dosis se administra poco antes de la CFM. Como tratamiento alternativo se puede usar Torecan® (10 mg) + Benadryl® (25 mg), por vía oral o i.v. y ajustando las dosis según las necesidades.

PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN

Tanto en el enfermo ingresado como si se realiza en el hospital de día, el procedimiento concreto se describe en el anexo 1. En los pacientes en tratamiento concomitante con hemodiálisis se debe administrar la CFM en bolus 12-24 horas posdiálisis.

ADVERTENCIA

En presencia de una infección intercurrente, hay que retrasar la administración de la CFM hasta la resolución del cuadro infeccioso.

Si los neutrófilos son < 1500 células/mm³ durante más de 7 días post-CFM, se ha de considerar la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos G-CSF en dosis de 300 µg/24 horas hasta recuperar la tasa de neutrófilos.

COMPLICACIONES

- Cistitis hemorrágica que se evita con el tratamiento complementario descrito.
- No se ha observado una mayor incidencia de neoplasias diseminadas utilizando la CFM en forma de **bolus i.v.**, a diferencia de cuando se administra por vía oral.
- Náuseas y vómitos, que también se evitan con el tratamiento específico descrito.
- Toxicidad ovárica. En enfermas de edad < 25 años, si el tratamiento dura menos de seis meses, la incidencia de amenorrea es nula, y si dura dos años es de un 17 %. Entre los 26 y los 30 años, la incidencia es de un 12 % y un 43 % a los seis meses y a los dos años, respectivamente. En edades > 31 años, la incidencia es de un 25 % y un 100 %, respectivamente.
- Se deben vigilar las infecciones como en cualquier tratamiento inmunosupresor, y especialmente el herpes zóster, tanto si la CFM se usa por vía oral como i.v. Se aconseja profilaxis para el *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol en todo paciente bajo tratamiento con CFM.

ANEXO

Anexo 1. Hoja de administración de ciclofosfamida en bolus 60 min intravenoso

Fecha	<input style="width: 90%;" type="text"/>	<i>Etiqueta del paciente</i>
Bolus número	<input style="width: 90%;" type="text"/>	
Edad (años)	<input style="width: 90%;" type="text"/>	
Peso (kg)	<input style="width: 90%;" type="text"/>	

$$SC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Alltura (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3600}}$$

Talla (cm) Superficie corporal (m²) Cr_p (mg/dl)

g/m ²	Función renal		
0,8	Años	Cr _p < 3 mg/dl	Cr _p > 3 mg/dl
0,72 (+20 %)		Ccr > 25 ml/min	Ccr < 25 ml/min
0,6 (dosis inicial)	< 60	Dosis completa	85 %
0,5 (-20 %)	60-70	85 %	65 %
0,35	> 70	65 %	50 %

Dosis de ciclofosfamida mg Hidratación TOTAL (2 l/m²) = ml

Dosis de MESNA x 2 (200 mg/g de CFM) mg

Hora	Hidratación	Medicación
0	Colocar <i>venicut</i> y administrar 2000 ml salino o glucosado en 4 h	
2		Ondansetrón (Zofran®) 8 mg (i.v.), directamente Perfusión de una dosis de mesna (Uromitexan®) en paralelo con la CFM, en 20-30 min Dosis de CFM en 150 ml de suero salino isotónico durante 60 min
4		Administrar Zofran® (2.ª dosis) 8 mg i.v., directamente Perfusión mesna (2.ª dosis), en 20-30 min
Alta	Se recomienda beber 1,5-2 l durante las siguientes 12-24 horas si Cr _p < 3 mg/dl y no hay contraindicación en aumentar la ingesta hídrica	

CFM: ciclofosfamida; i.v.: intravenoso; SC: superficie corporal.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

DEFINICIÓN

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

ABORDAJE

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO RENAL:

HEMODIÁLISIS INTERMITENTE EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Esteban Poch López de Briñas, Dr. Albert Torras Rabasa

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

DEFINICIÓN

La definición de insuficiencia renal aguda (IRA) no es en la actualidad precisa, a pesar de que es una patología frecuente con elevada mortalidad. Una revisión de 28 estudios de IRA posoperatoria encontró que cada uno de ellos había utilizado una definición distinta. Incluso se ha cuestionado el término IRA, ya que no refleja la situación frecuente de lesión o insulto renal agudos y la disfunción que no llega al fracaso orgánico. Así, para abarcar todo el espectro de afección renal que puede tener lugar en la unidad de cuidados intensivos, se ha propuesto un cambio de nomenclatura y que la designación de «lesión renal aguda» sustituya el término IRA.

En el año 2004, el grupo de trabajo multidisciplinario de la ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) publicó una clasificación de consenso que denominó RIFLE. Este acrónimo se refiere a tres niveles de disfunción renal (del inglés *Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function*) y dos niveles de pronóstico renal (del inglés, *Loss of kidney function, End-stage kidney disease*). Los criterios de disfunción se basan en incrementos relativos de las cifras de creatinina, el valor absoluto de la diuresis o ambos (tabla 1). La categoría de Fracaso (*Failure*) tiene un significado adicional de clasificación, un valor de creatinina ≥ 4 mg/dl para reflejar la gravedad de la lesión renal aguda en pacientes con enfermedad renal crónica en los que los incrementos propuestos de creatinina no reflejarían IRA. El valor predictivo de la clasificación RIFLE se ha confirmado en varios estudios. Un defecto de esta clasificación es que las dos categorías finales corresponden más a resultado que a diagnóstico y que la estimación del filtrado glomerular basado en la creatinina plasmática no es aplicable en la IRA. Además, el término *risk* para una lesión que ya está establecida no es muy afortunado. Recientemente, un grupo de expertos multidisciplinar (Acute Kidney Injury Network, AKIN), ha llegado a un consenso en la definición de IRA que incluye criterios de aumento tanto absoluto como porcentual de la creatinina plasmática para adaptarlo a las variaciones en sus niveles por la edad, la masa muscular y el sexo, y obviar la necesidad de conocer la cifra basal de creatinina. Además, incluye como criterio la diuresis (que coincide con la de RIFLE), por sus implicaciones pronósticas. Así, se define IRA como una reducción abrupta (en 48 horas) de la tasa de filtración glomerular, definida como un aumento absoluto de 0,3 mg/dl (25 μ mol/l) o más o un incremento porcentual de 50 % o más de la creatinina plasmática o por una reducción de la diuresis a menos de 0,5 ml/kg/h por más de 6 horas. Asimismo, se ha consensuado una clasificación que estratifica la IRA en tres grados al igual que en RIFLE, pero elimina los dos últimos estadios de esta, al representar evolución (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la insuficiencia renal aguda según RIFLE y AKIN

RIFLE		RIFLE = AKIN	AKIN	
Estadio	Criterios de creatinina y FG	Criterios de diuresis	Criterios de creatinina	Estadio
R I S K	Δ creat 1,5 veces o \downarrow FG > 25 %	< 0,5 ml/kg/h en 6 horas	Δ creat \geq 0,3 mg/dl o Δ creat \geq 150-200 %	1
I N J U R Y	Δ creat 2 veces o \downarrow FG > 50 %	< 0,5 ml/kg/h en 12 horas	Δ creat > 200- 300 %	2
F A I L U R E	Δ creat a 3 veces o \downarrow FG a > 75 % o creat \geq 4 mg/dl (con elevación aguda \geq 0,5 mg/dl)	< 0,3 ml/kg/h en 24 horas o anuria de 12 horas	Δ creat > 300 % o creat \geq 4 mg/dl con un aumento agudo \geq 0,5 mg/dl	3
L O S S	IRA persistente = pérdida de función renal > 1 mes			
E S R D	Enfermedad renal terminal Diálisis > 3 meses			

AKIN: Acute Kidney Injury Network; Δ creat: incremento de la creatinina sérica; ESRD: insuficiencia renal terminal; FAILURE: fallo renal; FG: filtrado glomerular; \downarrow FG: descenso del filtrado glomerular; INJURY: lesión; IRA: insuficiencia renal aguda; LOSS: pérdida de función renal ; RISK: riesgo.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Diagnóstico sindrómico: insuficiencia renal aguda frente a insuficiencia renal crónica

- IRA: contexto agudo (isquémico/nefrotóxico).
- Insuficiencia renal crónica (IRC): historia clínica previa de hipertensión arterial (HTA), diabetes, proteinuria, poliuria-polidipsia, hematuria recurrente o persistente, antecedentes familiares de nefropatía.
- Tamaño de siluetas renales (ecografía):
 - IRA: normal.
 - IRC: pequeño, o agrandado por PQR.
- Prever la posibilidad de IRA sobre riñones con IRC (mal llamada «IRC agudizada»).

Diagnóstico etiológico de la insuficiencia renal aguda

Prerrenal frente a renal (tabla 2):

- Clínica:
 - Valorar estado de hidratación y situación hemodinámica.
 - Contexto clínico: posoperatorio, pancreatitis, rhabdomiolisis, sepsis, mieloma.
 - Manifestaciones extrarrenales: hemorragia pulmonar, vasculitis cutánea.
 - Exposición a nefrotóxicos: aminoglucósidos, contrastes radiológicos.
- Respuesta a la estabilización hemodinámica o a la repleción de volumen.
- Analítica:
 - Orina: índices urinarios, proteinuria y sedimento (ver tablas).
 - Sangre: grado de IR, anemia, morfología eritrocitaria, CK, lipasas, proteinograma, inmunofijación, calcemia, uricemia, serología inmunológica.
- Permeabilidad de las arterias renales:
 - Pulsos en extremidades inferiores, soplo abdominal.
 - Ecografía; aneurisma de aorta.
 - Eco-Doppler; trombosis, tromboembolia (electrocardiograma: FA).
 - Tomografía axial computarizada (TAC) abdominal.
 - Angiorresonancia magnética nuclear de vasos renales.
- Diagnóstico lesional:
 - Indicación de biopsia renal (ver más adelante).

Posrenal (obstructiva) (tabla 3):

- Clínica:
 - Anuria, oliguria-poliuria alternante, litiasis, hipertrofia prostática, monorreno, tumor, hematuria con coágulos.
- Exploración:
 - Sondaje urinario, tacto rectal, ecografía abdominal, TAC, cistoscopia.

ABORDAJE

Primera fase

A) Si hay oliguria y la hidratación y la situación hemodinámica son adecuadas:

Se debe proceder como sigue:

- Anamnesis: prostatismo, litiasis, hematuria macroscópica.
- Manifestaciones extrarrenales (enfermedades sistémicas).
- Palpación globo vesical.
- Tacto rectal/prostático.
- Pulsos femorales.
- Sonda vesical.

Con sondaje vesical no productivo (< 200 ml inicial y diuresis horaria < 30/ ml): ecografía abdominal/renal si hay sospecha de obstrucción de la vía urinaria: siluetas renales, vías urinarias, litiasis, calcificaciones:

- Si hay hidronefrosis bilateral o unilateral, consulta urología urgente, exploración ginecológica si procede y considerar:

- Cistoscopia.
- Cateterismo ureteral.
- Nefrostomía.
- TAC para descartar proceso retroperitoneal.
- Si no hidronefrosis y tamaño renal normal uni o bilateral, explorar vasos renales si hay sospecha de proceso vascular renal:
 - Ecografía abdominal (aneurisma de aorta).
 - Eco-Doppler: oclusión-trombosis, tromboembolismo.
 - TAC, para confirmar y delimitar disección de aneurisma de aorta, detección de infartos renales.

Considerar que en la obstrucción muy reciente (< 24 horas), en la fibrosis retroperitoneal y en el paciente deshidratado puede no observarse dilatación de las vías urinarias; en estos casos se puede repetir ecografía a las 24 horas.

Considerar IRA «renal» (parenquimatosa) si las exploraciones anteriores son negativas (ver más adelante criterios diagnósticos).

Actuación:

- Control del balance hídrico según el estado de hidratación y la hemodinamia. Si euolemia: volumen de aporte 500 ml/24 horas adicionales al volumen urinario más pérdidas extraordinarias.
- Monitorización diaria de ionograma, equilibrio ácido-base, BUN y creatinina.
- Ensayar bolus de furosemida (80 mg, que se puede repetir a las 4-6 h). Solo si el paciente está eurolémico o hipervolémico, nunca si está hipovolémico. Si hay respuesta diurética (≥ 30 ml/h), iniciar perfusión de furosemida 500 mg/24 h. Si no hay respuesta diurética (< 30 ml/h), no iniciar perfusión.

Con sondaje vesical productivo (> 300 ml inicial y diuresis horaria > 40 ml):

- Exploración de etiología obstructiva (tabla 3).
- Consulta diferida a urología.
- Mantenimiento del balance hidroelectrolítico.

B) Si hay oliguria con inestabilidad hemodinámica y/o deshidratación:

- Monitorización hemodinámica: control de la presión arterial y medición PVC.
- Control de la diuresis cada 2 horas: sonda urinaria.
- Control electrolítico, equilibrio ácido-base, BUN-creatinina cada 24 horas.

Reposición hidroelectrolítica: volumen aproximado de perfusión intravenosa en las primeras 24 horas (orientativo). Prever la tolerancia potencial del paciente (edad avanzada, cardiopatía, etc.):

PVC	< 5	cm H ₂ O	Volumen	500 ml/4 horas
PVC	8-10	cm H ₂ O	Volumen	500 ml/6 horas
PVC	12-15	cm H ₂ O	Volumen	500 ml/12 horas
PVC	> 18	cm H ₂ O	Restricción de líquidos	

Tipo de perfusión:

- Según natremia: glucosado 5 % o salino al 0,9 % (fisiológico).
- Si acidosis metabólica: bicarbonato 1/6 M o 1 M.

- Si hipotensión refractaria: *temporalmente*: fisiológico (preferiblemente) o coloides; *mantenimiento*: después de remontar PVC con «volumen» administrar drogas vasoactivas (dopamina, dobutamina, noradrenalina).
- Si hemoglobina < 70 g/l: transfusión de concentrados de hematies.

Después de reposición de volumen adecuada (PVC > 8), si persiste oliguria, forzar diuresis con furosemida, 80 mg/4-6 horas y con perfusión 500 mg/24 horas si hay respuesta diurética. Adecuar la dosis según la respuesta diurética. Para la mayoría de los pacientes el techo terapéutico de furosemida es 500 mg/día, por lo que no se recomiendan las perfusiones de 1 g/día por el riesgo de toxicidad que conllevan.

Conducta práctica en la insuficiencia renal aguda «isquémica»

Profilaxis

1. Vigilancia del estado de hidratación en pacientes posquirúrgicos, quemados y politraumatizados.
2. Manejo cuidadoso de diuréticos.
3. Vigilancia de la situación hemodinámica y del gasto cardíaco en los pacientes críticos, en especial en el posoperatorio de cirugía cardíaca.
4. Control obstétrico y tratamiento de la toxemia gravídica y la hemorragia intrauterina.
5. Tratamiento precoz del *shock* séptico, cardiogénico e hipovolémico.
6. Control del potencial nefrotóxico de los fármacos y contrastes yodados, en especial en pacientes con riesgo.
7. Monitorización de la función renal, en especial en pacientes de edad avanzada.
8. No son útiles la dopamina, fenoldopam, diuréticos profilácticos, ANP, nesiritide.

Conducta ante una oliguria

1. Revisar la historia clínica, valorar el estado de hidratación y de la situación hemodinámica. Si procede, colocar catéter y medir la presión venosa central.
2. Descartar globo vesical y obstrucción de la sonda urinaria.
3. Ante sospecha de obstrucción, valorar el tacto rectal y/o vaginal. Si procede, indicar ecografía abdominal.
4. Si evidencia de hipovolemia, efectuar sobrecarga hídrica, 500 ml/4 horas.
5. Si con repleción de volumen no hay respuesta diurética (30 ml/h), administrar furosemida primero en forma de bolos de 80 mg y posteriormente hasta 500 mg/día en perfusión.
6. Si se descarta razonablemente IRA isquémica/nefrotóxica (necrosis tubular aguda) u obstructiva, valorar los marcadores urinarios y plasmáticos que indiquen una etiología parenquimatosa y que justifiquen una biopsia renal. Las manifestaciones extrarrenales y los marcadores serológicos orientarán eventualmente el diagnóstico.

7. Adecuar el balance hídrico, electrolítico y calórico.
8. Ajustar las dosis de fármacos a la función renal.
9. Indicar precozmente el tratamiento sustitutivo renal si está indicado.

Tabla 2. Principales causas de insuficiencia renal aguda prerrenal

I. Depleción del volumen intravascular: Hemorragia Pérdidas gastrointestinales Pérdidas renales «Tercer espacio»
II. Disminución del gasto cardíaco: Miocardiopatías, valvular, arritmias, hipertensión pulmonar, TEP
III. Vasodilatación sistémica: Fármacos: hipotensores, anestésicos Sepsis, insuficiencia hepática, anafilaxia
IV. Vasoconstricción renal: Norepinefrina, ergotamina, vasopresina Insuficiencia hepática, sepsis Hipercalcemia
V. Fármacos que alteran la autorregulación renal: IECA, ARA II, AINE, COX2

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; COX2: inhibidores de la ciclooxigenasa 2; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Tabla 3. Principales causas de insuficiencia renal aguda posrenal (obstructiva)

Obstrucción ureteral (IRA en riñón «único» funcionante):
<ul style="list-style-type: none"> • Intraluminal: litiasis, coágulo sanguíneo, fragmentos de necrosis papilar, cristales de ácido úrico o de sulfamidas, «bolas» fúngicas • Intramural: edema posoperatorio de cirugía ureteral • Extraureteral: iatrogenia (ligadura durante cirugía pélvica) • Periureteral: hemorragia, fibrosis o tumor retroperitoneal
Obstrucción de cuello vesical:
<ul style="list-style-type: none"> • Intraluminal: litiasis, coágulos sanguíneos, fragmentos de necrosis papilar • Intramural: carcinoma vesical, infección/edema vesical, vejiga neurógena, fármacos (antidepresivos tricíclicos, bloqueantes ganglionares) • Extramural: hipertrofia «benigna» de próstata, carcinoma prostático
Obstrucción uretral (habitualmente «crónica»):
<ul style="list-style-type: none"> • Fimosis, válvulas congénitas, estenosis, tumores

IRA: insuficiencia renal aguda.

Segunda fase

A) Descartadas la IRA obstructiva, prerrenal y la obstrucción de arterias renales:

Confirmar IRA parenquimatosa:

- Aplicar «índices urinarios» (tabla 4).
- Diagnóstico diferencial por el sedimento de orina (tabla 5).
- Considerar las causas de IRA parenquimatosa no necrosis tubular aguda (NTA) (tabla 6).
- Hematuria (cilindros hemáticos) y proteinuria glomerular (> 1 g/día).

B) Sospecha de una IRA parenquimatosa diferente de la NTA:

Solicitar y valorar serología inmunológica:

- ANCA, Ac. anti-MBG, Ac. anti-DNA, crioglobulinas, complemento sérico.
- Calcemia, bandas monoclonales, uricemia, CPK (rabdomiolisis).
- Eosinofilia-eosinofluria, esquistocitos en sangre periférica, signos de hemólisis, plaquetas (HTA/síndrome urémico hemolítico).

Adecuar balance de líquidos y nutrición.

Valorar la indicación de diálisis o hemofiltración/hemodiafiltración (ver protocolo hemofiltración/hemodiafiltración y más adelante).

Aplicar indicaciones de biopsia renal (tabla 7) (ver protocolo PBR).

Aplicar tratamientos específicos según causa de IRA parenquimatosa:

- Inmunosupresión (ver protocolos de glomerulonefritis rápidamente progresiva y de vasculitis), plasmaféresis (ver protocolo de intercambio plasmático).

Tabla 4. Índices urinarios: diagnóstico diferencial entre la insuficiencia renal aguda prerrenal y renal

Índice diagnóstico	IRA prerrenal	IRA renal
Na ⁺ urinario (mEq/l)	< 10	> 20
Creatinina orina/creatinina plasma	> 40	> 20
BUN orina/BUN plasma	> 8	< 3
Densidad	> 1018	< 1012
Osmolalidad orina (mOsm/kg H ₂ O)	> 500	< 250
BUN plasma/creatinina plasma	> 20	< 10-15
Fe Na: $(Na_o \times Cr_p / Na_p \times Cr_o) \times 100$	< 1 %*	> 2 %
Fe úrico	< 7 %	> 15 %
Fe BUN**	≤ 35 %	> 35 %

IRA: insuficiencia renal aguda.

*Excepciones con Fe NA bajo: necrosis tubular aguda con isquemia persistente, síndrome hepatorenal, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal aguda por radiocontrastes, GNA y vasculitis, algunas nefritis intersticiales agudas y obstrucciones urinarias agudas.

**Útil en presencia de diuréticos.

Tabla 5. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda por el sedimento de orina

Normal o escasos hematíes/leucocitos	Cilindros leucocitarios
IRA prerrenal Trombosis/embolismo arterial Vasculitis preglomerular SUH/PTT Crisis esclerodérmica IRA posrenal	NTIA-GNA «exudativa» PNA «grave»
Cilindros granulosos	Eosinofilia (> 5 %)
NTA GN-vasculitis NTIA	NTIA-hipersensibilidad (antibióticos > AINE)
Cilindros hemáticos	Cristaluria
GN-vasculitis HTA maligna GNA posinfecciosa	Nefropatía úrica aguda Oxalato cálcico (intoxicación etilenglicol Sulfamidas Contrastes radiológicos)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; GN: glomerulonefritis; HTA: hipertensión arterial; IRA: insuficiencia renal aguda; NTA: necrosis tubular aguda; NTIA: nefritis túbulo-intersticial alérgica; SUH: síndrome urémico hemolítico.

Tabla 6. Principales causas de insuficiencia renal aguda renal (parenquimatosa)

<p>I. Afección <i>tubular</i> prominente, a veces NTA: Hipopperfusión/isquemia renal (ver tabla 1) Tóxicos exógenos: antibióticos, antitumorales, contrastes radiológicos (a) Tóxicos endógenos: mioglobina, hemoglobina, cadenas ligeras del mieloma, ácido úrico (b)</p>
<p>II. Afección <i>glomerular</i> y <i>pequeños vasos</i>: Inflamatoria: GNA, GNRP, rechazo renal (d) Vasoespástica: HTA «maligna», toxemia, esclerodermia, contrastes radiológicos, hipercalcemia, drogas Hematológica: SUH, PTT, CID, síndrome de hiperviscosidad</p>
<p>III. Afectación <i>túbulo-intersticial</i> (NTIA) (c): Nefritis intersticial por hipersensibilidad, antibióticos, AINE Infecciosas: virus, bacterias, hongos Rechazo agudo celular intersticial (TR) Infiltración (raro): linfoma, sarcoidosis</p>

- IV. Afección de *grandes vasos renales* (IRA si bilateral):
 Arterias renales: trombosis, ateroembolismo, disección, vasculitis tipo Takayasu
 Venas renales: trombosis (síndrome nefrótico), compresión
- a) *Fármacos*: aciclovir, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, pentamidina, cisplatino, AINE, ciclosporina, etilenglicol, tolueno, paraquat, *Amanita phalloides*, picadura de serpiente.
- b) *Rabdomiolisis*: traumatismos, hipo/hipertermia, convulsiones, ejercicio físico, hipocaliemia, hipofosfatemia, influenza, mononucleosis, legionelosis, tétano, etanol, etilenglicol, anfetaminas, heroína, metadona, salicilatos, poli/dermatomiositis; *hemólisis*: reacción transfusional, malaria, picadura de insecto y serpiente, anilina, benceno, cresol, glicerol, fenol, hidralazina, quinidina, favismo, hemólisis microangiopática.
- c) *Fármacos*: ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, meticilina, penicilina, cefotaxima, etambutol, rifampicina, sulfamidas, ciprofloxacino, AAS, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, furosemida, tiazidas, allopurinol, azatioprina, cimetidina, clofibrato, difenilhidantoína, fenobarbital, interferón alfa; *infecciones*: leptospirosis, escarlatina, tifoidea, legionelosis, CMV, parotiditis, mononucleosis, candidiasis, toxoplasmosis; *otras*: LES, Sjögren, linfomas, leucemias, mieloma.
- d) *GN y vasculitis*: anti-MBG (Goodpasture, GNRP), ANCA (Wegener, poliangeítis microscópica), Churg-Strauss, GNRP, inmunocomplejos e hipocomplementemia, GN posinfecciosa, GNMP, endocarditis infecciosa, crioglobulinemia, LES; *otras*: Schönlein-Henoch, absceso abdominal, hiperviscosidad, mieloma múltiple, Waldenström, policitemia.

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CMV: citomegalovirus; GN: glomerulonefritis; GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva; HTA: hipertensión arterial; IRA: insuficiencia renal aguda; NTA: necrosis tubular aguda; NTIA: nefritis túbulo-intersticial alérgica; SUH: síndrome urémico hemolítico.

Tabla 7. Indicaciones de biopsia renal en la insuficiencia renal aguda

- Proteinuria-hematuria intensas
- Duración de la oliguria superior a 4 semanas
- Clínica atípica o no identificación etiológica
- Sospecha de glomerulopatía
- Signos extrarrenales indicadores de enfermedad sistémica (considerar contraindicaciones absolutas o relativas, valorar y corregir los potenciales trastornos de la hemostasia. Ver protocolo PBR)

C) Tratamiento de soporte:

El objetivo fundamental del tratamiento de soporte es evitar la aparición de complicaciones que comprometan la evolución clínica del paciente o que retarden la recuperación de la función renal (tabla 8).

Tabla 8. Medidas de soporte en la insuficiencia renal aguda establecida

Balance hídrico	Control estricto de entradas/salidas de líquidos, peso diario, presión arterial, frecuencia cardíaca, presión venosa central Aporte diario de líquidos: 400-500 ml + diuresis + pérdidas extraordinarias Restricción de sal (< 1-1,5 g/día) Restricción de agua libre (< 1 litro/día) (evitar hiponatremia)
Balance de potasio	Restricción de K en la dieta (< 40 mmol/día), supresión de diuréticos ahorradores de K y de los aportes de K. Anticiparse a aumentos rápidos en el K sérico (> 0,5-1 mmol/l/día)
Equilibrio ácido-base	Restricción de proteínas en la dieta Mantener pH > 7,2
Metabolismo calcio-fósforo	Restricción de fósforo en la dieta (< 800 mg/día) Quelantes del fósforo
Nutrición	Restricción de proteínas en la dieta a: 0,8-1 g/kg/día en pacientes no catabólicos sin TRS 1-1,5 g/kg/día en pacientes en TRS Hasta 1,7 g/kg/día en pacientes en TCDE y/o catabólicos Suministrar 20-30 kcal/kg/día según catabolismo del paciente Mantener balance nitrogenado neutro o ligeramente positivo*
Fármacos	Evitar fármacos nefrotóxicos Ajuste de la dosis de fármacos según la función renal o el TRS

TCDE: terapias continuas de depuración extrarrenal; TRS: tratamiento renal sustitutivo.

*Balance nitrogenado: (ingesta proteica/6,25) - (NUO + 4); NUO: nitrógeno ureico en orina; ingesta proteica y NUO expresados en gramos.

D) Tratamiento de las complicaciones

Si a pesar de un tratamiento de soporte adecuado sobrevienen complicaciones, estas se deben tratar de la forma más diligente posible, como se indica en la tabla 9 (ver protocolos correspondientes).

Tabla 9. Tratamiento de las complicaciones de la insuficiencia renal aguda

Hipervolemia	Restricción de líquidos y sal; diuréticos de asa; ultrafiltración (TRS)
Hiperpotasemia	Tratamiento médico estándar según gravedad (ver protocolo correspondiente) De preferencia usar infusión de glucosa-insulina y resinas TRS si K > 6,5 mmol/l a pesar de tratamiento médico

Acidosis metabólica	Bicarbonato sódico cuando cifra de bicarbonato en plasma < 15 mmol/l TRS si no respuesta y pH < 7,1-7,2
Hiperfosfatemia	Quelantes de fosfato (carbonato cálcico, hidróxido de aluminio, carbonato de sevelamer, carbonato de lantano)
Hipocalcemia	Solo tratamiento si es grave o sintomática (por ejemplo, en rabdomiolisis, pancreatitis, posinfusión de bicarbonato)
Hipermagnesemia	Evitar los antiácidos o quelantes con magnesio. TRS si sintomática
Hiperuricemia	Solo tratar si es grave (> 15 mg/dl) o asociada a síndrome de lisis tumoral. Usar inhibidores de la xantina oxidasa o uricasa recombinante Cociente úrico/creatinina en orina reciente: > 1 sugiere exceso de producción de úrico; < 0,75 sugiere solo déficit de excreción renal
Anemia	Transfusión si es sintomática o si cifra de hemoglobina < 70 g/l. Valorar eritropoyetina (discutido)
Disfunción plaquetaria	Desmopresina (análogo de arginina vasopresina), estrógenos conjugados, crioprecipitados, TRS
Alteraciones de la mucosa gástrica	Anti-H2, inhibidores de la bomba de H ⁺
Infecciones	Antibióticos apropiados. No indicada la profilaxis
Síndrome urémico	TRS

TRS: tratamiento renal sustitutivo.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO RENAL: HEMODIÁLISIS INTERMITENTE EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La hemodiálisis intermitente convencional se aplica a los pacientes con IRA que se encuentran estables desde el punto de vista hemodinámico (presión arterial media > 70 mmHg sin drogas vasopresoras o como mucho con dopamina o dobutamina en dosis menores de 5 µg/kg/min). En caso contrario, se opta por las técnicas continuas (ver protocolo de hemofiltración y hemodiafiltración). En la tabla 10 se enumeran las indicaciones del TRS en la IRA. En la tabla 11 se indican las recomendaciones generales para realizar una hemodiálisis en un paciente con IRA de cara a que la tolerancia hemodinámica a esta sea adecuada.

Tabla 10. Indicaciones para «iniciar» diálisis en la insuficiencia renal aguda

Oliguria: diuresis < 200 ml en 12 horas que no responde a tratamiento
 Anuria: diuresis < 50 ml en 12 horas que no responde a tratamiento
 Hiperkalemia: potasio > 6,5 mEq/l que no responde a tratamiento
 Acidosis grave: pH < 7,2 por acidosis metabólica, que no responde a tratamiento
 Clínica atribuible a uremia: encefalopatía, neuropatía/miopatía, pericarditis, hemorragia
 Intoxicaciones agudas por drogas dializables (litio, N-acetilprocainamida, metanol, etc.)
 Hipercalcemia grave

Las cifras de BUN y creatinina no constituyen por sí solas una indicación para iniciar el TRS, ya que son marcadores inadecuados de función renal y de toxicidad «urémica»

Además existen unos **criterios hemodinámicos** en pacientes oligoanúricos sin respuesta diurética:

- Hiperhidratación-edema pulmonar
- Insuficiencia cardíaca
- Pulmón de *shock* (distrés respiratorio) con hipoxemia refractaria
- Síntomas y signos de «uremia»

La sustracción aislada de agua corporal puede efectuarse mediante monitores de diálisis en los que no circula solución de diálisis (hemodiálisis «seca») o, si el paciente se halla en situación de importante inestabilidad hemodinámica, mediante técnicas continuas (ver el protocolo correspondiente)

Tabla 11. Prescripción de una diálisis tipo para un paciente con insuficiencia renal aguda

Serologías víricas: se debe conocer serología HBsAg (monitor y enfermería específicos en positivos)

Filtro: membrana de celulosa modificada o sintética. Superficie según peso del paciente

Flujo de sangre (Q_B): 200-300 ml/min. Primera diálisis Q_B = 3 veces el peso ideal

Realizar conexión isovolémica con el circuito cebado con suero salino normal

Composición del líquido de diálisis: bicarbonato 32 mEq/l*, Na⁺ 145 mEq/l**, K⁺ > 2 mEq/l, Ca²⁺ 3,5 mEq/l, Mg²⁺ 0,75 mEq/l, dextrosa 100 mg/dl, no P

Flujo del líquido de diálisis: 500-800 ml/min

Temperatura líquido de diálisis: < 37 °C. Si inestabilidad hemodinámica: 35-36 °C

Anticoagulación: heparina no fraccionada en infusión continua o heparina de bajo peso molecular

Diálisis sin heparina: en los siguientes casos: pericarditis demostrada (riesgo de hemopericardio), cirugía reciente con complicaciones hemorrágicas, coagulopatía (*quick* < 50 %, plaquetas < 50 000), hemorragia en el sistema nervioso central o accidente vasculocerebral isquémico extenso o de fosa posterior (valorar técnica continua), sangrado activo o uso reciente de trombolíticos

Tasa de UF: la tasa puede fluctuar entre 0 y 1000 ml/hora. En situaciones de inestabilidad hemodinámica, iniciar diálisis sin UF (si no urge la UF) y, si es necesaria pérdida de fluido, realizar UF aislada 1-2 horas (sin diálisis)

Periodicidad de la diálisis: en general, una sesión de 4-5 horas cada 48 horas

Duración de la sesión: la primera diálisis será de 2 o 3 horas y las siguientes durarán habitualmente de 4 a 5 horas, dependiendo de la periodicidad. Diálisis prolongadas (más de 6-8 horas) se limitan a casos específicos de intoxicaciones por drogas dializables

Controles analíticos iniciales orientativos: Na, K, Ca, pH, HCO₃ mínimo diario. Creatinina, BUN, P, Mg, cada 48 horas

*Se puede modificar la conductividad según las necesidades clínicas: por ejemplo, puede reducirse a 25 mEq/l en casos de alcalosis metabólica.

**En caso de hiponatremia prolongada ≤ 130 mEq/l, utilizar Na en líquido de diálisis no más de 15-20 mEq por encima del plasmático. En caso de hipernatremia, utilizar Na no más de 3 mEq por debajo del plasmático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-12.
2. Clarkson MR, Friedawald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute kidney injury. En: Brenner BM. Brenner & Rector's The Kidney. Octava edición. Philadelphia: Saunders-Elsevier. pp. 943-86.
3. Lameire N, Van BW, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-30.
4. Liaño F, Candela A, Tenorio MT, Rodríguez-Palomares JR. La IRA en la UCI: concepto, clasificaciones funcionales, epidemiología, biomarcadores, diagnóstico diferencial y pronóstico. En: Poch E, Liaño F, Gaínza FJ, eds. Manejo de la disfunción aguda del riñón del paciente crítico en la práctica clínica. Madrid: Ergon; 2011. pp. 1-22.
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
6. O'Reilly P, Tolwani A. Renal replacement therapy III: IHD, CRRT, SLED. *Crit Care Clin* 2005;21(2):367-78.
7. Poch E, Serra N. Indicaciones para el inicio y la finalización del tratamiento sustitutivo renal en la UCI. En: Poch E, Liaño F, Gaínza FJ, eds. Manejo de la disfunción aguda del riñón del paciente crítico en la práctica clínica. Madrid: Ergon; 2011. pp. 43-54.
8. Poch E, Maduell F, Vera M. Hemodiálisis intermitente, técnicas mixtas y diálisis peritoneal. En: Poch E, Liaño F, Gaínza FJ, eds. Manejo de la disfunción aguda del riñón del paciente crítico en la práctica clínica. Madrid: Ergon; 2011. pp. 87-100.
9. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003;289(6):747-51.
10. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34(7):1913-7.

INSUFICIENCIA RENAL Y EXPLORACIONES CON CONTRASTE

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

FISIOPATOLOGÍA

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

PREVENCIÓN

RECOMENDACIONES Y PAUTAS QUE SEGUIR ANTES DEL PROCEDIMIENTO

BIBLIOGRAFÍA

Dra. Laura Buñesch Villalba¹,
Dr. Esteban Poch López de Briñas²

¹Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Clínic. Barcelona; ²Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

La administración de contraste yodado puede conducir al desarrollo de insuficiencia renal aguda, que puede aparecer poco tiempo después de su administración (12-24 horas).

La nefropatía inducida por contraste (NIC) se define como un incremento absoluto ($> 0,5$ mg/dl) o relativo (> 25 %) de las cifras de creatinina sérica con respecto a las cifras basales, entre 48 y 72 horas después de la administración del contraste, siempre que se hayan excluido otras causas de deterioro de la función renal.

FISIOPATOLOGÍA

1. Vasoconstricción renal: liberación de endotelina y adenosina por el contraste en sí y por la elevada osmolalidad de algunos contrastes.
2. Daño tubular: generación de radicales libres de oxígeno.

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

El riesgo de nefrotoxicidad por la administración intraarterial de contraste varía mucho según la situación clínica. Así, la incidencia de un incremento de la creatinina sérica de más del 50 % sobre el nivel basal o de más de 1 mg/dl es:

- Despreciable en el caso de función renal normal, incluso en pacientes diabéticos.
- 4-11 % en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (creatinina 1,5 a 4 mg/dl).
- 40 % o más en caso de insuficiencia renal más avanzada, depleción de volumen, insuficiencia cardíaca grave o varias exploraciones con contraste en un plazo de 72 horas.
- 9-38 % en el caso de insuficiencia renal leve a moderada y diabetes mellitus.
- 50 % o más en el caso de creatinina sérica de 4-5 mg/dl, en particular en pacientes con diabetes mellitus.

Por el contrario, el riesgo es mucho menor en pacientes ambulatorios que reciben contraste por vía intravenosa, incluso en presencia de insuficiencia renal de base. Así, entre pacientes con filtrado glomerular estimado (FGe) entre 45 y 69 ml/min, menos de un 1 % presenta incrementos de la cifra de creatinina $> 0,5$ mg/dl.

Factores de riesgo

1. Enfermedad renal crónica con:
 - FGe < 60 ml/min/ $1,73$ m² obtenido a partir de la creatinina sérica utilizando la ecuación MDRD de 4 variables, o bien
 - Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min calculado a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.
2. Nefropatía diabética con insuficiencia renal.

3. **Reducción del volumen intravascular:** insuficiencia cardíaca avanzada, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, diuréticos (especialmente furosemida) y pérdidas patológicas de fluidos.
4. **Hipotensión prolongada:** uso concomitante de diuréticos e inhibidores del sistema renina angiotensina.
5. **Alteraciones metabólicas:** hiperuricemia, hipercolesterolemia, hipercalcemia.
6. **Características del contraste:** volúmenes elevados, osmolalidad elevada, administración repetida en un plazo menor de 72 horas.
7. **Fármacos nefrotóxicos:** antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aminoglicósidos, anfotericina B, ciclosporina, tacrolimus, compuestos de platino, sulfamidas.
8. **Otros:** edad avanzada (> 75 años), hipertensión arterial, especialmente con enfermedad vascular hipertensiva, proteinuria, sepsis, mieloma múltiple (dudoso), atopia.

Existen diversos índices que combinan y puntúan los factores de riesgo para predecir el riesgo de NIC y de este modo establecer las medidas de prevención. No obstante, en general no se han validado en diferentes poblaciones. El único factor que de forma independiente se asocia con el riesgo de NIC es la existencia de enfermedad renal crónica con reducción del FGe y, por lo tanto, es el que se tiene en cuenta de forma principal para establecer la pauta de prevención que hay que seguir. No obstante, es también importante tener en cuenta el resto de factores de riesgo, ya que tienen un efecto aditivo.

El American College of Radiology (ACR) recomienda la determinación de creatinina sérica para evaluar el riesgo de nefropatía con contraste en las siguientes situaciones: historia de enfermedad renal en la edad adulta (incluidos tumor o trasplante renal), historia familiar de insuficiencia renal crónica, diabetes tratada con insulina o con antidiabéticos orales, paraproteinemias, enfermedades vasculares del colágeno, cirugía renal previa y medicaciones como metformina, AINE y antibióticos nefrotóxicos.

PREVENCIÓN

Existen diversas medidas de protección que han sido evaluadas, pero la mayoría de ellas tiene una eficacia limitada, excepto la repleción de volumen, que reduce de forma efectiva el riesgo de nefropatía por contraste.

Tipo de contraste y dosis

El tipo de contraste también se ha relacionado con la frecuencia de nefrotoxicidad. En el Hospital Clínic solo se emplean medios de contraste no-iónicos. A diferencia de la primera generación de contrastes (iónicos con osmolalidad de 1800 mOsm/kg), los actualmente llamados de «baja osmolalidad o hipoosmolales» tienen una osmolalidad de aproximadamente 750 mOsm/kg. Los no iónicos isoosmolales son aparentemente los que producen menos toxicidad. Solo existe un contraste (iodixanol) realmente

isoosmolal con el plasma (290 mOsm/kg). La viscosidad es un parámetro cuya relación con la nefrotoxicidad aún no se ha establecido y la del iodixanol es superior a la de los contrastes hipoosmolales.

- **Contrastes de baja osmolalidad:** en el caso de insuficiencia renal (creatinina > 1,4 mg/dl) reducen la incidencia de elevación de creatinina (1 mg/dl o más) del 16 % al 7 % (del 27 % al 12 % en caso de diabetes). Son los agentes utilizados actualmente de forma habitual.
- **Contrastes isoosmolales:** parecen reducir la gravedad y la incidencia de nefrotoxicidad en pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dl) y diabetes comparados con los hipoosmolales, especialmente cuando la administración de contraste es intraarterial.

Algunos, *pero no todos*, estudios han demostrado que la nefrotoxicidad es dependiente de la dosis y que el riesgo es menor (aunque no nulo) con dosis pequeñas. En diferentes estudios, las «dosis pequeñas» se han definido de forma muy variable, lo que hace muy difícil la comparación (70 ml, 125 ml o 5 ml/kg). No obstante, pacientes diabéticos con creatinina de 5 mg/dl pueden estar bajo riesgo con volúmenes tan bajos como 20-30 ml de contraste.

Expansión de volumen

- Con **suero salino:** ClNa (0,9 %) a un ritmo de 1 ml/kg/h durante las 12 horas previas al procedimiento y durante este. Comparado con el manitol o la furosemida, es la medida que se asocia a menor incidencia de nefrotoxicidad. Es más, los diuréticos parece que aumentan el riesgo de nefrotoxicidad.
- Con **bicarbonato isomolal:** en estudios iniciales, comparado con el suero salino, el bicarbonato reduce de forma muy significativa la incidencia de nefrotoxicidad y se ha sugerido como la forma de hidratación de elección. No obstante, estudios posteriores han puesto en duda esta superioridad frente al suero fisiológico. De una solución de bicarbonato 1/6 M (167 mEq/l) se administran 3 ml/kg en la hora previa al procedimiento y posteriormente 1 ml/kg/h durante las 6 horas que siguen al procedimiento. Alternativamente, se puede fabricar una solución de bicarbonato añadiendo 15 ampollas de bicarbonato sódico 1 M (150 mEq) en 1 litro de glucosado al 5 %. En este último caso (la solución final es de 130 mEq/l), la perfusión debe ser de 3,5 ml/kg/h durante la hora previa y de 1,2 ml/kg/h en las 6 horas que siguen.

Estrategias farmacológicas

- **Acetilcisteína:** es una antioxidante y vasodilatador que ha demostrado, en algunos estudios, que combinado con expansión con suero salino reduce la incidencia de nefrotoxicidad por contraste. En los estudios iniciales, la dosis estándar era de 600 mg/12 h el día antes y el mismo día de la prueba con contraste. Metaanálisis recientes sugieren que la eficacia es superior con dosis más elevadas: 1200 mg/12 h el día antes y el mismo día de la prueba. En caso de que el procedimiento sea urgente y requiera administración rápida: acetilcisteína 150 mg/kg en 500 ml de fisiológico administrado en 30 min por vía intravenosa

(i.v.) inmediatamente antes del procedimiento, seguido de acetilcisteína 50 mg/kg en 500 ml de fisiológico administrado i.v. en 4 horas. Solo es aplicable si no existe contraindicación a la expansión de volumen.

Los metaanálisis otorgan a este compuesto un efecto discreto en la prevención de la nefrotoxicidad por contraste (riesgo relativo [RR] de 0,75 con intervalo de confianza [IC] 95 % 0,52-1,0). Este hecho, unido a su bajo coste y a su inocuidad, ha convertido su uso en recomendable para una mayoría de clínicos. Parece que el beneficio es superior en pacientes de alto riesgo y, como se ha dicho, en dosis más altas. En un estudio, se observó una mayor tendencia a la nefrotoxicidad con el uso de acetilcisteína en pacientes con diabetes y, por lo tanto, su uso en este grupo de pacientes debe ser valorado con precaución.

- **Vasodilatadores:** teofilina (vía inhibición de la adenosina), captopril, nifedipina, péptido natriurético atrial (anaritide); ninguno ha demostrado su eficacia en pacientes de alto riesgo.
- **Hemofiltración** profiláctica antes y después de la administración del contraste (1000 ml/h reposición 4-8 horas antes y reiniciar posprocedimiento por 18-24 horas). No está recomendada por la falta de beneficio claro y el riesgo potencial de estas técnicas.
- **Hemodiálisis profiláctica.** Se ha empleado en diversos estudios en pacientes con FGe < 30 ml/min/1,73 m² sin que se haya demostrado un beneficio en la incidencia de nefropatía por contraste.

RECOMENDACIONES Y PAUTAS QUE SEGUIR ANTES DEL PROCEDIMIENTO

Recomendaciones generales

- A todos los pacientes que vayan a recibir contraste se les debe evaluar el riesgo de nefropatía por contraste.
- Todos los pacientes que vayan a recibir contraste deben estar en un estado óptimo de volemia durante la prueba. La pauta de hidratación dependerá de las circunstancias del paciente (ambulatorio o ingresado) y de la patología concomitante (riesgo de edema pulmonar con la pauta estándar). El ritmo y el tiempo de administración de los fluidos se debe individualizar siempre y mantener un mínimo de 3 horas posprocedimiento en las pruebas intraarteriales.
- La profilaxis farmacológica solo se debería emplear en pacientes de alto riesgo con agentes de eficacia probada.
- Evitar el uso de contraste si es posible. Valorar la realización de un estudio sin contraste o bien de otras pruebas alternativas.
- Utilizar la **menor dosis** de contraste y evitar varias exploraciones en poco tiempo (una exploración cada 72 horas en pacientes con dos o más factores de riesgo).
- En todos los pacientes se deberían usar medios de contraste de baja osmolalidad y reservar los contrastes isoosmolales para los pacientes de riesgo.

- Evitar la administración de fármacos que pueden interferir con la función renal antes e inmediatamente después de la exposición al contraste. Estos incluyen **AINE** y **fármacos nefrotóxicos** (por ejemplo, **aminoglucósidos**). Los **diuréticos de asa** se han asociado con mayor incidencia de NIC. En cuanto a los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina** o los **antagonistas de los receptores de la angiotensina II**, no parece necesario retirarlos en pacientes estables con tratamiento crónico.
- Suspender la **metformina**. La metformina, biguanida utilizada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, se ha asociado a acidosis láctica con mortalidad del 50 % en pacientes con filtrado glomerular marcadamente disminuido y, por esta razón, su uso está contraindicado en concomitancia con otros agentes nefrotóxicos.
- A todos los pacientes de alto riesgo se les debe realizar un seguimiento de las cifras de creatinina entre las 24 y las 72 horas después de la administración del contraste.

Pauta para seguir

La pauta que se habrá de seguir dependerá de los factores de riesgo del paciente, de si está hospitalizado o no, así como de la exploración que se realizará. Distinguiremos si el paciente será sometido a una prueba radiológica intervencionista o a una tomografía computarizada diagnóstica. Asimismo, se indica un seguimiento recomendado de las cifras de creatinina después de realizado el procedimiento.

Radiología intervencionista

Evaluación del riesgo de NIC. Se realiza mediante la determinación de la creatinina sérica y el cálculo del FGe:

- En pacientes > 40 años.
 - En pacientes < 40 años pero con factores de riesgo según el ACR.
- Validez de la creatinina sérica (siempre que no haya habido cambios clínicos):
- 24 horas en pacientes ingresados.
 - 30 días en pacientes ambulatorios.
1. **Riesgo bajo:** FGe > 60 ml/min/1,73 m²:
 - Vigilar el estado de hidratación. Considerar la expansión de volumen i.v.
 - No se recomienda medicación profiláctica (acetilcisteína).
 - Usar medio de contraste de baja osmolalidad.
 2. **Riesgo moderado:** FGe ≤ 60 ml/min/1,73 m²:
 - Expansión de volumen i.v. con suero salino o con bicarbonato:
 - a) ≥ 1 ml/kg/h, 12 horas antes y 12 horas después de la prueba, o bien
 - b) 3 ml/kg/h, 1 hora antes del procedimiento y 1 ml/kg/h durante las 3-6 horas después del procedimiento.
 - Considerar la acetilcisteína: 1200 mg/12 h el día antes y el día de la prueba.
 - Medio de contraste: isoosmolal (iodixanol).
 - Medicación concomitante: suspender AINE 24 horas antes y no reintroducirlos hasta 24 horas después de la prueba. Suspender

metformina 48 horas antes y no reintroducirla hasta 48 horas después, si se comprueba la estabilidad de la función renal.

- Seguimiento: determinar la creatinina sérica 48-96 horas después del procedimiento. Si aumenta más de un 25 %, se debe realizar seguimiento al menos durante una semana.

3. Riesgo muy alto: FGe < 30 ml/min/1,73 m²:

- Valorar interconsulta a nefrología antes del procedimiento.
- Seguimiento: determinar la creatinina sérica 48-96 horas después del procedimiento. Si aumenta más de un 25 %, se debe realizar seguimiento prolongado.

Tomografía computarizada diagnóstica

Se tendrán en cuenta los pacientes de riesgo según la definición del ACR. Validez de la última cifra de creatinina:

- Paciente ingresado: 7 días (preferible uno o dos días).
 - Paciente ambulatorio: 30 días (siempre que no se hayan producido cambios clínicos).
1. **Riesgo intermedio:** FGe 45-60 ml/min/1,73 m² o creatinina < 1,5 mg/dl:
 - Expansión de volumen por vía intravenosa *recomendada*: bicarbonato 1/6 M 3 ml/kg/h, 1 hora antes del procedimiento y 1 ml/kg/h, ≥ 1 hora después del procedimiento. Se puede usar suero fisiológico al mismo ritmo si no se dispone de bicarbonato.
 - Medicación profiláctica (acetilcisteína): a criterio médico.
 - Medio de contraste: baja osmolalidad.
 - Medicación concomitante: suspender AINE 24 horas antes y no reintroducirlas hasta 24 horas después de la prueba. Suspender metformina 48 horas antes y no reintroducirla hasta 48 horas después, si se comprueba la estabilidad de la función renal.
 - Seguimiento sugerido: creatinina sérica ≥ 48 horas posprocedimiento (48-72 horas recomendadas).
 2. **Riesgo alto:** FGe < 45 ml/min/1,73 m², creatinina 1,5-2,5 mg/dl:
 - Expansión de volumen intravenosa *requerida*: bicarbonato 1/6 M 3 ml/kg/h, 1 hora antes del procedimiento y 1 ml/kg/h, ≥ 1 hora después del procedimiento. Se puede usar suero fisiológico al mismo ritmo si no se dispone de bicarbonato.
 - Medicación profiláctica (acetilcisteína): a criterio médico.
 - Medio de contraste: isoosmolal (iodixanol).
 - Medicación concomitante: suspender AINE 24 horas antes y no reintroducirlas hasta 24 horas después de la prueba. Suspender metformina 48 horas antes y no reintroducirla hasta 48 horas después, si se comprueba la estabilidad de la función renal.
 - Seguimiento sugerido: creatinina sérica ≥ 48 horas posprocedimiento (48-72 horas recomendadas).
 3. **Riesgo muy alto:** FGe < 30 ml/min/1,73 m² o creatinina 2-2,5 mg/dl y diabetes:
 - Considerar técnica de imagen alternativa. Si no está disponible, valorar interconsulta a nefrología antes de la prueba.

- Expansión de volumen i.v. requerida: bicarbonato 1/6 M 3 ml/kg/h, 1 hora antes del procedimiento y 1 ml/kg/h, \geq 1 hora después del procedimiento. Se puede usar suero fisiológico al mismo ritmo si no se dispone de bicarbonato.
- Medicación profiláctica (acetilcisteína): a criterio médico.
- Medio de contraste: isoosmolal (iodixanol).
- Medicación concomitante: suspender AINE 24 horas antes y no reintroducirlos hasta 24 horas después de la prueba. Suspender metformina 48 horas antes y no reintroducirla hasta 48 horas después, si se comprueba la estabilidad de la función renal.
- Seguimiento muy recomendado: creatinina sérica \geq 48 horas posprocedimiento (48-72 horas recomendadas).

Recomendaciones para el uso de gadolinio en pruebas de imagen

La administración de gadolinio como contraste de resonancia magnética en pacientes con función renal disminuida puede dar lugar a **fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)**. La incidencia descrita en pacientes de riesgo es de hasta el 7 %.

La FSN es una enfermedad de reciente descripción (1997) que suele cursar con lesiones cutáneas esclerosantes (engrosamiento, endurecimiento e hiperpigmentación de la piel), en ocasiones muy invalidantes. Puede afectar también a múltiples órganos (pulmones, corazón, músculo, riñones, duramadre, hígado y testes) y llegar a causar la muerte del paciente en algunos casos. Por el momento, no existe ningún tratamiento que haya demostrado modificar el curso de la enfermedad.

La relación del gadolinio con la enfermedad se reconoció en 2006. La incidencia de aparición de NSF difiere de forma significativa entre los distintos contrastes utilizados. La Sociedad Europea de Radiología Genitourinaria diferencia entre contrastes de riesgo mayor, intermedio o menor. En la actualidad, la determinación del riesgo es epidemiológica (número de casos descritos).

Las moléculas más utilizadas son las etiquetadas como de «mayor riesgo». Estas moléculas están **contraindicadas** en pacientes con FGe < 30 ml/min/1,73 m² (incluidos aquellos que se dializan) y en pacientes con función renal disminuida en algún grado que hayan sido sometidos o vayan a someterse a trasplante hepático. Antes de utilizar cualquiera de estos contrastes es imprescindible conocer el FGe del paciente.

La toxicidad de los quelatos de gadolinio es causada por el gadolinio libre. Las moléculas consideradas de riesgo intermedio o bajo han demostrado, en general, mayor estabilidad que las de riesgo alto. Esto podría explicar la diferente incidencia de enfermedad. La experiencia en la utilización de la mayoría de estos contrastes es escasa, dado que son de reciente aparición.

Ninguna pauta profiláctica se ha demostrado útil. La recomendación en pacientes de riesgo (FGe < 60 ml/min/1,73 m² o niños < 1 año) es limitar y seleccionar el contraste administrado, teniendo en cuenta que no se debe negar la administración de contraste a pacientes para el diagnóstico de los cuales el gadolinio sea esencial.

Recomendaciones

- *FGe < 60 ml/min/1,73 m² // niños < 1 año:*
 - a. Limitar y seleccionar el contraste administrado.
 - b. En caso de utilización de un contraste de «mayor riesgo», es obligatorio disponer de un FGe reciente.
- *FGe < 30 ml/min/1,73 m² // trasplante hepático:*
 - a. Contraindicado el gadolinio de «mayor riesgo».
 - b. Limitar la dosis de contraste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348(6):491-9.
2. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007;115(10):1211-7.
3. Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J, Gay SB. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc* 2009;84(2):170-9.
4. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008;148(4):284-94.
5. Lameire N, Adam A, Becker CR, Davidson C, McCullough PA, Stacul F, et al. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):21K-6.
6. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(8):599-604.
7. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(19):2328-34.
8. Solomon R, Deray G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney Int Suppl* 2006;(100):S51-3.
9. Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):59K-77.
10. Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with non-ionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009;250(1):68-86.

11. Wertman R, Altun E, Martin DR, Mitchell DG, Leyendecker JR, O'Malley RB, et al. Risk of nephrogenic systemic fibrosis: evaluation of gadolinium chelate contrast agents at four American universities. *Radiology* 2008;248(3):799-806.

HEMOFILTRACIÓN, HEMODIAFILTRACIÓN Y HEMODIÁLISIS CONTINUA EN EL PACIENTE CRÍTICO

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

INDICACIONES DE LA HEMOFILTRACIÓN Y/O LA HEMODIAFILTRACIÓN

LIMITACIONES DE LA APLICACIÓN DE LA HEMOFILTRACIÓN
Y/O DE LA HEMODIAFILTRACIÓN

METODOLOGÍA

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Esteban Poch López de Briñas, Dr. Albert Torras Rabasa

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

En este protocolo se contemplan la hemofiltración (HF) y la hemodiafiltración (HDF) aplicadas como técnicas continuas en los pacientes críticos ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

Las técnicas continuas de depuración extracorpórea se diferencian de la hemodiálisis convencional en la duración del proceso: días continuos en las primeras y horas intermitentes en las segundas. Estas técnicas parecen ofrecer dos tipos de ventajas: a) mejor tolerancia, fundamentalmente hemodinámica, y b) mayor aclaramiento de los mediadores sistémicos de la inflamación presentes en el paciente crítico. Estas ventajas son más teóricas que reales, ya que no se han podido demostrar de forma inequívoca. Mientras en el primer supuesto hay constancia clínica de su eficacia, en el segundo, si bien se ha demostrado su eficacia experimental y bioquímica, no se ha probado su beneficio en la clínica humana en términos de morbimortalidad o de recuperación de la función renal.

Fundamentalmente pueden aplicarse dos variantes para el aclaramiento de solutos con o sin extracción de volumen del paciente (HF y HDF) y una para la extracción exclusiva de volumen del paciente (ultrafiltración aislada o SCUF, acrónimo de *slow continuous ultrafiltration*).

En sus inicios, estas técnicas se aplicaban creando circuitos extracorpóreos arteria-vena donde la sangre era impulsada por la presión arterial del propio paciente. No obstante, en la actualidad, la inmensa mayoría de los centros utiliza circuitos vena-vena donde la sangre es impulsada por medio de bombas de rodillo. Así, en este protocolo se contemplan solo estas últimas.

Hemofiltración continua veno-venosa

Utiliza exclusivamente el proceso de convección mediante la ultrafiltración del agua plasmática con sus electrolitos y compuestos de bajo peso molecular a través del filtro movidos por un gradiente de presión. En el proceso de convección se filtran agua y solutos en la misma proporción, por lo que este proceso varía poco la concentración plasmática de solutos. Solamente cuando el volumen del ultrafiltrado es alto se consigue una apreciable depuración ureica por convección. Como esta tasa de ultrafiltración necesaria supera en mucho la pérdida neta de volumen experimentada por el paciente, esta técnica requiere la infusión continua de un líquido de reposición. La infusión de este líquido de reposición, que no contiene urea, diluye el agua plasmática y por consiguiente hace que se reduzcan los niveles plasmáticos de urea. Asimismo, estos líquidos tienen bajas concentraciones de potasio y calcio y no contienen fósforo, lo que puede provocar descensos marcados de estos iones, de modo que es necesario monitorizar y reponerlos de forma independiente según sus niveles plasmáticos. La depuración incluye tanto pequeñas moléculas (urea, creatinina, fosfatos e iones) como moléculas de mayor peso molecular, entre ellas mediadores de la inflamación presentes en el paciente crítico. Se requiere un circuito de sangre heparinizado, con flujo espontáneo o a través de bomba de rodillos, y un filtro biocompatible de superficie reducida.

Hemodiafiltración continua veno-venosa

Utiliza simultáneamente las ventajas de la HF (convección) y de la diálisis (difusión, que es el paso de solutos a través de la membrana por un gradiente de concentración entre el plasma y el líquido de diálisis), con un mayor rendimiento en depuración ureica, alrededor de 20-30 ml/min. De este modo se aprovechan las ventajas de los mecanismos de aclaramiento: la convección (aclaramiento de moléculas pequeñas y medianas de hasta 5000 Da) y la difusión (aclaramiento de moléculas pequeñas). Esta técnica requiere, además del circuito sanguíneo y del filtro, un circuito para la solución de diálisis.

Hemodiálisis continua

La utilizamos como técnica continua cuando está indicada la anticoagulación regional con citrato (ver más adelante).

Ultrafiltración continua lenta

Utiliza exclusivamente el proceso de ultrafiltración física del agua plasmática a través del filtro. Permite una extracción de volumen extracelular que suele ser muy bien tolerada por el paciente. En esta modalidad no se aplica líquido de reposición ni líquido de diálisis y la ultrafiltración que se programa es igual a la pérdida neta de volumen que requiere el paciente. La tasa de ultrafiltración que se suele programar en esta técnica no produce un aclaramiento apreciable de solutos, por lo que su uso se restringe a pacientes que requieren solo extracción de agua extracelular.

INDICACIONES DE LA HEMOFILTRACIÓN Y/O LA HEMODIAFILTRACIÓN

Hay que diferenciar entre las indicaciones puramente nefrológicas (sustitución renal) y las extranefrológicas (soporte renal).

Indicaciones renales: tratamiento renal sustitutivo

Criterios propuestos para el inicio del tratamiento renal sustitutivo (TRS) en los pacientes críticos con insuficiencia renal aguda (IRA):

1. Oliguria: diuresis < 200 ml en 12 horas que no responde al tratamiento.
2. Anuria: diuresis < 50 ml en 12 horas que no responde al tratamiento.
3. Hiperkalemia: potasio > 6,5 mEq/l que no responde al tratamiento.
4. Acidosis grave: pH < 7,1 por acidosis metabólica, que no responde al tratamiento.
5. Clínica atribuible a uremia: encefalopatía, neuropatía/miopatía, pericarditis, hemorragia.

Las cifras de BUN y creatinina no constituyen por sí solas una indicación para iniciar el TRS, ya que son marcadores inadecuados de función renal y de toxicidad «urémica».

Además existen unos **criterios hemodinámicos** en pacientes oligoanúricos sin respuesta diurética:

- Hiperhidratación-edema pulmonar.
- Insuficiencia cardíaca.
- Pulmón de *shock* (distrés respiratorio) con hipoxemia refractaria.

Indicaciones no renales (nivel de evidencia)

Aceptadas:

- Intoxicaciones agudas por drogas dializables (litio, N-acetilprocainamida, metanol, etc.): (B).
- Hipercalcemia grave: (B).
- Disnatremias resistentes al tratamiento.

Discutidas:

- Síndrome de disfunción orgánica múltiple sin IRA con criterios de TRS:
 1. Mejoría cociente PaO₂/FiO₂, mejoría hemodinámica: (A).
 2. Reducción de mediadores inflamatorios: (B).
 3. No efecto claro sobre mortalidad: (B).
- Insuficiencia cardíaca congestiva, resistencia a diuréticos: (B).
- Fallo hepático fulminante o *acute on chronic* (puente a TH)*: (C).
- Rabdomiolisis sin IRA con criterios de TRS: (C).
- Acidosis láctica sin IRA con criterios de TRS: (C).
- Hipertermia: (B).

*Acoplado al sistema MARS de diálisis con albúmina.

A, B, C: grado de evidencia.

Elección de la modalidad: continua frente a intermitente

La evidencia científica indica que no existe diferencia en cuanto a mortalidad, recuperación de la IRA, episodios de hipotensión y requerimiento de vasopresores entre las modalidades continuas o intermitentes del TRS.

Las ventajas posibles de las técnicas continuas sobre la hemodinámica sistémica son más teóricas e intuitivas que reales. No obstante, está muy arraigada la inclinación a utilizar técnicas continuas cuando existe inestabilidad hemodinámica. Por ello, en el Hospital Clínic disponemos de las dos modalidades para el TRS.

A título orientativo, la clasificación cardiovascular SOFA permite definir la preferencia de uso de las técnicas continuas. Así, en pacientes con inestabilidad hemodinámica manifestada por grados de SOFA de 3 o 4 (básicamente, bajo tratamiento con dopamina en dosis altas o con noradrenalina o adrenalina en cualquier dosis), la preferencia se decanta hacia las técnicas continuas. Por el contrario, los pacientes con grados de SOFA de 0, 1 y 2 podrían ser sometidos a hemodiálisis intermitente convencional.

Además del estado hemodinámico del paciente, existen situaciones en las que se prefieren las terapias continuas frente a la hemodiálisis intermitente:

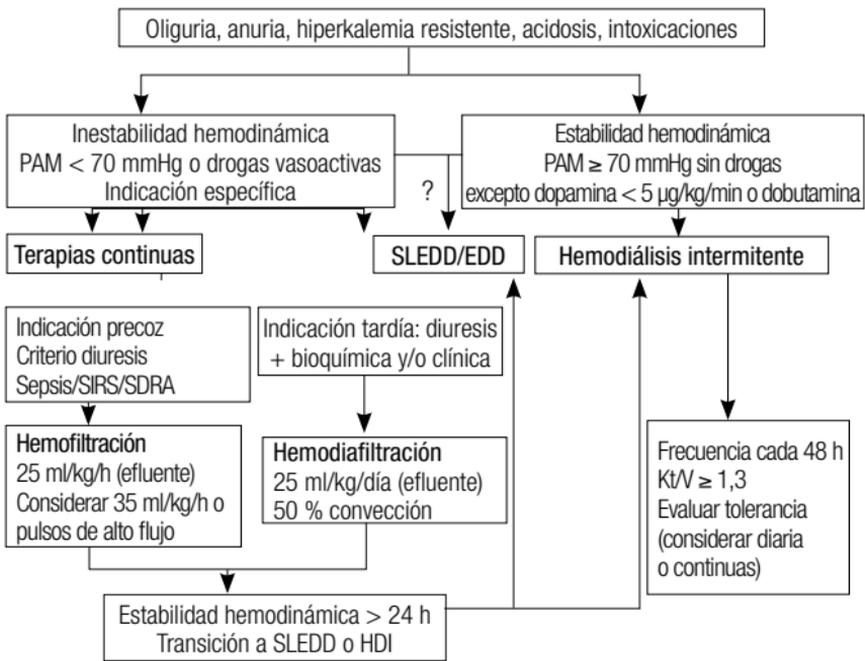
- Grandes quemados.
- Condiciones con riesgo de edema cerebral:
 - Disnatremias graves (Na⁺ > 160 o < 115 mEq/l) si hay oliguria.
 - Insuficiencia hepática.
 - Poscirugía del sistema nervioso central o hemorragia subaracnoidea.
- Durante cirugía con circulación extracórporea.

- Necesidad de volumen elevado de fluidos, sobre todo en paciente con riesgo de edema pulmonar/ARDS.
- Hipertermia (temperatura central $> 39,5$ °C).
- Edema de órgano con repercusión clínica (sobre todo pulmonar).
- *Shock séptico*.
- Gran dificultad en el control metabólico, urémico, ácido-base y mineral.
- APACHE > 25 .
- Algunas indicaciones no renales.

Debido a que es un tratamiento en el que los beneficios se observan a medio plazo, no se recomienda iniciarlo en pacientes con una supervivencia estimada de menos de 48-72 h.

La figura 1 muestra una pauta orientativa en la indicación de las diferentes técnicas de TRS en pacientes con IRA.

Figura 1. Indicación de las técnicas de TRS en la IRA



HDI: hemodiálisis intermitente; SLEDD/EDD: hemodiálisis extendida (habitualmente 8-12 horas) de baja eficiencia, poco utilizada todavía en nuestro medio.

LIMITACIONES DE LA APLICACIÓN DE LA HEMOFILTRACIÓN Y/O DE LA HEMODIAFILTRACIÓN

Trastornos de la hemostasia

Son una limitación los trastornos de la hemostasia con sangrado activo, dado el largo tiempo de anticoagulación continua con heparina que requieren estos procesos y el contacto permanente de la sangre con el circuito ex-

tracorpóreo. En estos casos extremos se valorarán los riesgos/beneficios, se considerará la anticoagulación regional con citrato y se apurará su indicación frente a la hemodiálisis convencional corta sin heparina.

Hiperkaliemia grave (> 7,5 mEq/l)

La HDF es relativamente poco eficaz en la depuración inmediata del potasio plasmático. Si el control de la kaliemia es urgente y resistente al tratamiento médico aplicado, la mejor opción es la hemodiálisis convencional.

NOTA: los filtros de poliacrilonitrilo están contraindicados en pacientes que se hallen bajo tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).

METODOLOGÍA

Acceso vascular

1. Se utilizará un catéter de poliuretano de doble luz 11,5 a 14 F de 15-24 cm de longitud.
2. No existe evidencia de que se deba recambiar un catéter de forma programada en ausencia de sospecha de infección. En casos de TRS prolongado (> 2-3 semanas), se debe plantear la colocación de un catéter tunelizado de silicona.
4. Localización: preferencia vena yugular derecha > vena yugular izquierda > venas femorales > venas subclavas. La localización femoral no parece estar asociada a más complicaciones infecciosas. La vena subclavia es la localización que desarrolla estenosis vascular de forma más precoz.
5. La longitud dependerá de la localización de la vía:
 - Femoral: 24 cm.
 - Yugular derecha: 15 cm.
 - Yugular izquierda: 20 cm.
 - Subclavia derecha: 15-20 cm.
 - Subclavia izquierda: 20 cm.
6. El calibre recomendado es de 13-14 F.

Prescripción estándar

Este protocolo describe las diferentes modalidades de TRS continuo que se pueden suministrar con el monitor PRISMA® de Gambro (distribuida por Hosal en España) y el monitor Multifiltrate® de Fresenius Medical Care. Es importante tener en cuenta que el monitor PRISMA® permite el uso consecutivo de las diferentes tipos de tratamiento (HDF, HF, hemodiálisis continua y ultrafiltración aislada) si se monta el equipo (filtro y líneas) en modalidad HDF.

Las técnicas aplicables en el Hospital Clínic son: ultrafiltración lenta continua (SCUF) con el monitor PRISMA®, hemofiltración continua veno-venosa con cualquier monitor, hemodiafiltración continua veno-venosa con cualquier monitor y la hemodiálisis continua con anticoagulación regional con citrato con monitor Multifiltrate®.

El sistema **PRISMAflex**[®] (Hospal) consta de cinco bombas (sangre, líquido de diálisis, solución de reposición, efluente y citrato), tres balanzas (líquido de diálisis, reposición y efluente) y una jeringa para el anticoagulante. En el circuito existen además cuatro sensores de presión que permiten la monitorización no invasiva de las presiones en el acceso vascular, filtro, línea de retorno y línea del efluente; y sus respectivas alarmas para detectar coagulación del filtro, detección de aire o coágulos en el circuito y errores en el balance de fluidos.

Acceso vascular: catéter venoso según las especificaciones hechas más arriba. No está recomendado el uso de fístula arteriovenosa (AV).

Filtros: habitualmente el que consta en el set de Prismaflex, que incluye soporte de instalación, filtro y líneas como un todo inseparable. La membrana del filtro es de poliacrilonitrilo AN69 con una superficie de 0,9 m². La vida media efectiva de estos filtros suele ser de 48-72 horas. Se han de retirar los IECA si el paciente los tiene prescritos. En cualquier caso se recomienda recambiar el filtro cada 72 horas, aunque muestre un funcionamiento aparentemente correcto. El set incluye las líneas y el filtro en una sola pieza.

Flujo de sangre: rango habitual 100-250 ml/min (máx. 450), ajustado para mantener una fracción de filtración de 25 % o menos.

Solución de reposición o sustitución: PrismaSol2[®]: (mmol/l) Na 140; Cl 111,5; K 2; bicarbonato 32; lactato 3; glucosa 6,1; Ca 1,75; Mg 0,5.

Líquido de diálisis: PrismaSol2[®]: (mmol/l) Na 140; Cl 111,5; K 2; bicarbonato 32; lactato 3; glucosa 6,1; Ca 1,75; Mg 0,5.

Para mayor comodidad, ambas soluciones coinciden.

Temperatura: se debe mantener en todo el circuito una temperatura ≥ 35 °C. Usar el calentador si es preciso a 39-40 °C. En este sistema el calentador actúa sobre las líneas sanguíneas de retorno. O bien calentar las bolsas en un calentador de soluciones de diálisis peritoneal.

El sistema **MultiFILTRATE**[®] (Fresenius Medical Care) consta de cuatro bombas (sangre, líquido de diálisis, solución de reposición y efluente), más dos opcionales para el citrato y la infusión de calcio, tres balanzas (líquido de diálisis, reposición y efluente) y una jeringa para el anticoagulante. En el circuito existen además cuatro sensores de presión que permiten la monitorización no invasiva de las presiones en el acceso vascular, filtro, línea de retorno y línea del efluente; y sus respectivas alarmas para detectar coagulación del filtro, detección de aire o coágulos en el circuito y errores en el balance de fluidos.

Acceso vascular: catéter venoso según las especificaciones hechas más arriba. No está recomendado el uso de fístula AV.

Filtros: a diferencia del sistema anterior, existe un set del circuito, pero los componentes se sirven de forma independiente (soporte de instalación, filtro, línea de reposición y línea de líquido de diálisis). La membrana del filtro es de polisulfona y se sirven de dos superficies: Ultraflux[®] AV 600S de 1,4 m² y Ultraflux[®] AV 1000S de 1,8 m². La vida media efectiva de estos filtros suele ser de 48-72 horas. En cualquier caso se recomienda recambiar el filtro cada 72 horas, aunque muestre un funcionamiento aparentemente correcto.

Flujo de sangre: rango habitual 100-250 ml/min (10-500), ajustada para mantener una fracción de filtración de 25 % o menos.

Solución de reposición o sustitución: MultiBic®: (mmol/l) Na 140; Cl 112; K 3; bicarbonato 35; glucosa 6,1; Ca 1,5; Mg 0,5.

Líquido de diálisis: MultiBic®: (mmol/l) Na 140; Cl 112; K 3; bicarbonato 35; glucosa 6,1; Ca 1,5; Mg 0,5.

Para mayor comodidad, ambas soluciones coinciden.

Temperatura: se debe mantener en todo el circuito una temperatura ≥ 35 °C. La diferencia con el sistema anterior es que actúa sobre las líneas del líquido de reposición y las del líquido de diálisis.

Prescripción de la dosis en tratamiento renal sustitutivo continuo

La dosis de efluente recomendada actualmente es de 25-30 ml/kg/h, que se repartirá al 50 % entre convección (reposición o sustitución) y difusión (diálisis). En el Hospital Clínic se realiza por defecto HDF.

En situaciones que requieran mayor convección o mayor difusión se puede modificar esta proporción. Situaciones que requieren mayor difusión son las que precisan de un aclaramiento mayor de solutos pequeños como urea, potasio y otros electrolitos, y se dan en indicaciones tardías con mucho componente de uremia.

Para un paciente de 80 kg de peso, una dosis de 25 ml/kg/h supondría un volumen de efluente (reposición + diálisis) de 2000 ml/h, que se puede dividir a partes iguales entre reposición y diálisis. La regla de aplicar 1 l/h de reposición y 1 l/h de diálisis proporciona una dosis adecuada a la mayoría de los pacientes. En pacientes con pesos estimados extremos, la dosis se debería aproximar con mayor precisión.

A este efluente se añade la ultrafiltración deseada para la pérdida neta de volumen del paciente, según el balance previo acumulado y ajustada a los balances horarios sucesivos.

Controles analíticos orientativos: Na, K, pH, HCO₃ cada 6 horas o lo habitual de cada UCI; Ca, P, Mg cada 48 horas como mínimo.

En las técnicas continuas se debe monitorizar sobre todo el K, el P y el Ca, y reponerlos para mantener niveles normales, ya que las bolsas de reposición y de diálisis los contienen en concentraciones relativamente bajas. La forma de reponerlos la realizamos por perfusión intravenosa (la perfusión de P se debe realizar lentamente, en 6 horas), aunque en otros centros se añaden estos iones (sobre todo K y P) a las bolsas de diálisis.

Anticoagulación en las terapias continuas

Heparina no fraccionada (heparina sódica)

Cebado del circuito: 1000 ml de suero fisiológico más 10 000 unidades de heparina. Lavado posterior del circuito con 150 ml de suero fisiológico.

Dosis: existe consenso en la utilización a la entrada del circuito de dosis bajas de heparina sódica (no fraccionada). Tras una dosis de carga de 1000 a 5000 unidades (habitualmente 1000), le sigue una perfusión de entre 5 y 10 unidades internacionales por kilogramo de peso y hora. Nuestra práctica comprende diluir 5 ml de heparina al 1 % (50 mg = 5000 U) en 15 ml de salino al 0,9 %. Así resulta por cada ml de infusión una dosis de 2,5 mg (250 U), y la

perfusión habitual es 2 ml/h. La heparina no se deberá utilizar en trombocitopenias graves ni cuando se confirme o sospeche trombocitopenia inducida por heparina. La pérdida de heparina por el filtro y el ultrafiltrado, y su consumo en el circuito, hacen que en dosis muy bajas su efecto sistémico sea mínimo.

Control y precauciones: se recomienda medir a diario el APTT (tiempo de cefalina) en el tramo venoso del circuito. Los niveles óptimos diana son de 35 a 50 segundos (hasta 1,5 veces el control). Si se utiliza heparina en dosis plena, no es necesario realizar lavados periódicos del filtro con suero salino.

Citrato: hemodiálisis continua mediante el monitor MultiFILTRATE®

El sistema MultiFILTRATE® (Fresenius Medical Care®) consta de cuatro bombas (sangre, líquido de diálisis, solución de reposición y efluente) más dos opcionales para citrato y la infusión de calcio, tres balanzas (líquido de diálisis, reposición y efluente) y una jeringa para el anticoagulante. En el circuito existen además cuatro sensores de presión que permiten la monitorización no invasiva de las presiones en el acceso vascular, filtro, línea de retorno y línea del efluente; y sus respectivas alarmas para detectar coagulación del filtro, detección de aire o coágulos en el circuito y errores en el balance de fluidos.

Acceso vascular: catéter venoso según las especificaciones hechas más arriba. No se recomienda el uso de fístula AV.

Filtros: Ultraflux® AV 1000S de 1,8 m² de polisulfona. La vida media efectiva de estos filtros suele ser de 48-72 horas. En cualquier caso se recomienda recambiar el filtro cada 72 horas, aunque muestre un funcionamiento aparentemente correcto.

Flujo de sangre: rango habitual 100-180 ml/min, ajustado para mantener una fracción de filtración de 25 % o menos. Iniciar a 100 ml/min (ver más adelante).

Líquido de diálisis: K2 de CiCa® (Fresenius®): (mmol/l) Na 133; Cl 116,5; K 2; bicarbonato 20; glucosa 1 (g/l); Ca 0; Mg 0,75.

Solución de sustitución o reposición: no.

Solución de citrato sódico al 4 %: (136 mmol/l) Fresenius Kabi Bag®.

Solución de cloruro cálcico: se realiza diluyendo 17,5 ampollas de cloruro cálcico al 10 % hexahidratado (Braun) (1 g en 10 ml) en 1 litro de suero fisiológico (concentración final de calcio de 91 mmol/l).

Temperatura: se debe mantener en todo el circuito una temperatura ≥ 35 °C. El calentador actúa sobre las líneas del líquido de diálisis.

Prescripción de la hemodiálisis continua con citrato

Tabla 1. Parámetros de inicio

Peso del paciente	Flujo de sangre (ml/min)	Flujo de diálisis (ml/h)	Dosis de citrato (mmol/l)	Dosis de calcio (mmol/l)
< 50 kg	80	1600	3,5	1,7
50-80 kg	100	2000	3,5	1,7
> 80 kg	120	2400	3,5	1,7

Una vez establecidos los parámetros de inicio (tabla 1), se deben medir el calcio ionizado (Ca^{2+}) en el tramo venoso del circuito extracorpóreo (calcio del circuito) y el calcio ionizado sistémico (del paciente) a los 5-10 minutos para reajustar las dosis de citrato y de calcio, respectivamente, si fuera necesario. Una vez hecha esta comprobación, se determinan los niveles de Ca^{2+} cada 6 horas.

Selección y ajuste de la dosis de citrato

Se basa en los niveles de Ca^{2+} posfiltro:

- Obtener muestra del puerto venoso (azul).
- Primera muestra a los 5-10 minutos para verificación de las soluciones.
- Seguimiento cada 6 horas.
- Ajustar dosis de citrato según la tabla 2.

Tabla 2. Ajuste dosis de citrato

Ca^{2+} posfiltro (mmol/l)	Cambio de dosis de citrato
> 0,45	Incrementar 0,3 mmol/l (e informar al médico)
0,41-0,45	Incrementar 0,2 mmol/l
0,35-0,40	Incrementar 0,1 mmol/l
0,25-0,34	Ningún cambio
0,20-0,24	Reducir 0,1 mmol/l
0,15-0,19	Reducir 0,2 mmol/l
< 0,15	Reducir 0,3 mmol/l (e informar al médico)

Selección y ajuste de la dosis de calcio

Se basa en los niveles de Ca^{2+} sistémico:

- Obtener muestra de sangre arterial (catéter arterial del paciente si lleva). Alternativamente se puede obtener del puerto arterial (rojo), con la precaución de realizar extracción lenta siempre con la bomba funcionando. Evitar extraerla del puerto arterial si el catéter funciona con las líneas invertidas (contaminación con citrato).
- Inicial a los 5-10 minutos. Seguimiento cada 6 horas.
- Ajustar las dosis de cloruro cálcico según la tabla 3.

Tabla 3. Ajuste dosis de cloruro cálcico

Ca^{2+} sistémico (mmol/l)	Cambio de la dosis de calcio
> 1,45	Reducir 0,6 mmol/l (e informar al médico)
1,31-1,45	Reducir 0,4 mmol/l
1,21-1,30	Reducir 0,2 mmol/l

1,12-1,20	Ningún cambio
1,05-1,11	Incrementar 0,2 mmol/l
0,95-1,04	Incrementar 0,4 mmol/l
< 0,95	Incrementar 0,6 mmol/l (e informar al médico)

Control del equilibrio ácido-base

Mantener exceso de base \pm 4 mmol/l (cifra puramente orientativa). El citrato en parte se pierde por el dializado y en parte entra en el paciente, donde es metabolizado por el hígado, el músculo y el riñón en bicarbonato (relación 1 mol de citrato dan 3 moles de bicarbonato).

En caso de alcalosis metabólica:

- Aumentar el flujo de diálisis un 20 % (potencia la eliminación de citrato en el dializado).
- O bien reducir el flujo de sangre un 20 % (reduce la entrada de citrato en el paciente).
- Seguir controles habituales.

En caso de acidosis metabólica:

- Reducir el flujo de diálisis un 20 % (reduce la pérdida de citrato en el dializado).
- O bien aumentar el flujo de sangre un 20 % (potencia la entrada de citrato en el paciente).
- Seguir controles habituales.

En caso de insuficiencia hepática grave o de hipoperfusión tisular grave, puede haber metabolización pobre del citrato, que entonces se acumula en la sangre. Esta «intoxicación» se manifiesta analíticamente por acidosis metabólica, reducción del Ca^{2+} sistémico (es quelado por el citrato sistémico) y aumento del calcio total sistémico (el analizador detecta el calcio total libre y el unido al citrato, complejo citrato-calcio). En este caso se debe reducir la dosis de citrato de forma drástica o bien parar la técnica.

Cambiar de forma preceptiva el filtro cada 72-86, horas aunque este no se haya coagulado.

Sin anticoagulante

En este caso se debe poner especial atención en todos los factores que pueden favorecer la coagulación del circuito (fracción de filtración, ultrafiltración, flujo sanguíneo).

De esta manera la recomendación sería:

- Utilizar catéteres de calibre adecuado (12-14 F).
- Modificar la fracción de filtración actuando sobre:
 1. Flujo de sangre (Q_b): 200-300 ml/min.
 2. Ultrafiltración (QUF): cuanta más ultrafiltración, más posibilidad de coagulación del filtro.
 3. Reinfusión prefiltro (aunque se recomienda como práctica habitual).
- Atención a la PTM óptima para el filtro M-100 al Q_b y QUF pautados. Si $>$ 250 mmHg, considerar cambio de filtro o reducir Q_b o QUF (mantener FF).

Decisión sobre la pauta de anticoagulación

1. Si no existe contraindicación, utilizar heparina no fraccionada. Si coagula frecuentemente (> dos filtros al día), asegurarse de que están optimizadas las acciones preventivas adicionales: flujo sanguíneo adecuado (180-200 ml/min), reposición o sustitución prefiltro, fracción de filtración < 25 %, HDF en lugar de HF. Si ya se ha optimizado, considerar hemodiálisis continua con anticoagulación regional con citrato. Medir niveles de antitrombina III, si disponibles.
2. Si existe contraindicación a la heparina (trombopenia inducida por heparina), realizar hemodiálisis continua con anticoagulación regional con citrato.
3. Si existen alteraciones de la coagulación (plaquetas < 50 000, TTP > 60 sec, INR > 2 o CID) o riesgo de sangrado importante: a) no anticoagulante con optimización de las medidas adicionales; b) si, a pesar de esto, se produce coagulación de dos filtros o más al día, optar por citrato; o bien c) considerar directamente la anticoagulación regional con citrato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002;30(10):2205-11.
2. Gaínza FJ, Urbizu JM. Accesos vasculares, membranas y anticoagulación extracorpórea para técnicas continuas o intermitentes en UCI. En: Poch E, Liaño F, Gaínza FJ, eds. Manejo de la disfunción aguda del riñón del paciente crítico en la práctica clínica. Madrid: Ergon; 2011. pp. 55-68.
3. Gaínza FJ, Liaño F, eds. Guías S.E.N. Actuación en el fracaso renal agudo. *Nefrología* 2007;27(Supl 3):1-157.
4. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28(1):29-37.
5. Mehta RL. Continuous renal replacement therapy in the critically ill patient. *Kidney Int* 2005;67(2):781-95.
6. Sánchez-Izquierdo JA, Maynar J, Herrera M. Terapias continuas de depuración extrarrenal (TCDE). En: Poch E, Liaño F, Gaínza FJ, eds. Manejo de la disfunción aguda del riñón del paciente crítico en la práctica clínica. Madrid: Ergon; 2011. pp. 69-86.
7. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.
8. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627-38.

9. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002;40(5):875-85.
10. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368(9533):379-85.

RECAMBIO PLASMÁTICO

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

INDICACIONES GENERALES

INDICACIONES EN RELACIÓN CON LA AFECCIÓN RENAL

LIMITACIONES

METODOLOGÍA BÁSICA

CONTROLES BIOLÓGICOS

COMPLICACIONES

ALTERACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE FÁRMACOS

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Albert Torras Rabasa

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

Colaboradores:

Dr. Joan Cid Vidal, Dr. Miguel Lozano Molero

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El recambio plasmático (RP) consiste en la separación extracorpórea del plasma del paciente de los componentes celulares sanguíneos. El plasma es extraído y los componentes celulares se devuelven al paciente resuspendidos en una solución que puede ser plasma homólogo o una solución isoconócica con el plasma, como es una solución de albúmina al 5 %.

El RP es una técnica terapéutica bien establecida para el tratamiento de determinadas enfermedades. Sus efectos con base en razones fisiopatológicas incluyen: eliminación de autoanticuerpos (Ac. anti-MBG, Ac. anti-DNA, ANCA, Ac. antirreceptores de acetilcolina, anticuerpos anti-HLA), eliminación de inmunocomplejos (DNA, anti-DNA, crioglobulinas), eliminación de mediadores de la inflamación (citocinas) y restitución de factores plasmáticos (ADAMTS-13 en la PTT).

En otras circunstancias, su aplicación se basa en la eliminación de sustancias plasmáticas que lesionan directamente diversos órganos; en este sentido actúan las concentraciones altas de colesterol, el componente monoclonal plasmático o la enfermedad por depósito de ácido fitánico (síndrome de Refsum).

INDICACIONES GENERALES

La indicación del RP debe contemplarse en el contexto específico de cada enfermedad y en relación con su propio protocolo, que, en general, incluye criterios de inclusión y de exclusión y medidas terapéuticas adicionales, por ejemplo, fármacos inmunosupresores.

Entre las indicaciones de RP que el Comité Conjunto de la Asociación Americana de Aféresis y la Asociación Americana de Bancos de Sangre consideran como de categoría I (el RP es el tratamiento estándar, ya sea como de primera línea o asociado a otras medidas terapéuticas), categoría II (el RP tiene un papel de soporte) y categoría III (el RP no muestra una clara evidencia de beneficio y la decisión de su aplicación es individualizada), se encuentran:

- Síndrome de Goodpasture. Categoría I.
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva. Categoría III.
- Glomeruloesclerosis segmentaria y focal «recurrente». Categoría I.
- Hipercolesterolemia familiar. Categoría I.
- Síndrome de Refsum. Categoría II.
- Crioglobulinemia. Categoría II.
- Púrpura trombocitopénica trombótica. Categoría I.
- Púrpura postransfusional. Categoría III.
- Síndrome de hiperviscosidad. Categoría I.
- Insuficiencia renal asociada a mieloma. Categoría II.
- Síndrome de Guillain-Barré. Categoría I.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Categoría I.
- Miastenia gravis. Categoría I.

INDICACIONES EN RELACIÓN CON LA AFECCIÓN RENAL

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Los criterios básicos de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) son los siguientes:

- Descenso «rápido» del filtrado glomerular: duplicación de la cifra de creatinina en < de 4 semanas.
- Proteinuria, hematuria y tamaño renal no disminuido.
- Histología con semilunas epiteliales en número significativo.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo I: por Ac-anti-MBG (nefropatía «aislada» por anticuerpos anti-MBG y síndrome de Goodpasture)

Indicaciones: indicación genérica del RP en «todos los casos» y sustentada por:

- GNRP.
- Depósitos lineales por IF renal y/o anticuerpos anti-MBG circulantes.
- Eventual hemoptisis y/o hemorragia pulmonar.

Monitorización de la respuesta:

- Niveles de anticuerpos anti-MBG.
- Función renal: creatinina plasmática, volumen de diuresis.
- Síndrome de Goodpasture: evidencia de hemorragia pulmonar alveolar.

Estrategia propuesta (ver más adelante):

- Dos RP seguidos de entre el 100 % y el 110 % del volumen plasmático y después a días alternos. En total: 6 RP.
- Utilizar albúmina al 5 % como solución de reposición. En caso de hemorragia pulmonar, añadir plasma fresco congelado para evitar la coagulopatía secundaria a la extracción de los factores de coagulación.
- Se recomienda la administración de inmunoglobulinas inespecíficas para compensar la hipogammaglobulinemia secundaria al RP y evitar el efecto rebote.
- Instauración precoz de la inmunosupresión farmacológica.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo II: por inmunocomplejos

Lupus eritematoso sistémico

Indicaciones:

- No indicación de RP en ningún tipo ni grado de gravedad por la sola afectación renal.
- Eventual indicación: afectación grave del sistema nervioso central (cerebritis lúpica) o hemorragia alveolar difusa.

Monitorización de la respuesta:

- Criterios de respuesta clínica.

Estrategia propuesta (no hay criterios validados):

- Puede aplicarse estrategia básica de 6 RP.

Crioglobulinemia mixta

Indicaciones:

- Insuficiencia renal rápidamente progresiva: duplicación de creatinina sérica en menos de cuatro semanas.
- Biopsia renal «compatible»: GNMC.
- Criocrito > 1 % (no hay relación entre el valor «absoluto» y las manifestaciones clínicas).
- Antes de cirugía hipotérmica.

Monitorización de la respuesta:

- Valoración del criocrito pre-RP.
- Función renal.
- Respuesta «clínica».

Estrategia propuesta:

- Aplicar estrategia básica de 6 RP. Valorar una nueva tanda según criterios biológicos y clínicos.
- Se recomienda la administración de 200 mg/kg de IgG policlonal cada 2 RP.
- Considerar la administración de una dosis de *rituximab* antes de iniciar los RP y tras finalizarlos en casos en que no haya respuesta a una primera tanda de RP.
- Conseguir título de criocrito < al 2 %.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo III: asociada a ANCA y afectación renal pauci-inmune

Indicaciones (si corresponde RP según protocolo GNRP tipo III):

- Diagnóstico reciente de granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica o GNRP tipo III.
- ANCA positivo.
- Insuficiencia renal progresiva y grave: duplicación de la creatinina sérica en menos de dos semanas, oliguria.
- Biopsia renal con proliferación extracapilar «significativa».

Monitorización de la respuesta:

- Función renal.
- Eventualmente: niveles de ANCA.
- Otros: ver protocolo GNRP (MEPEX).

Estrategia propuesta:

- Aplicar estrategia básica de 6 RP. Valorar una nueva tanda según criterios biológicos y clínicos.
- Se recomienda la administración de 200 mg/kg de IgG policlonal cada 2 RP.
- Considerar la administración de una dosis de rituximab antes de iniciar los RP y tras finalizarlos en casos en los que no haya respuesta a una primera tanda de RP.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo IV: asociada simultáneamente a ANCA y a anticuerpos anti-MBG

Se han de aplicar los mismos criterios que en la GNRP tipo I.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo V: afectación renal pauci-inmune en ausencia de ANCA y de anticuerpos anti-MBG

Se han de aplicar los mismos criterios que en la GNRP tipo III.

Mieloma múltiple

(Ver detalles en el protocolo específico: «Recambio plasmático en el mieloma múltiple».)

Indicaciones:

- Diagnóstico de mieloma múltiple.
- Insuficiencia renal aguda.
- Presencia de cadenas ligeras en sangre y/o orina.
- Biopsia renal: «riñón del mieloma» (opcional).
- Síndrome de hiperviscosidad (clínico o > 5). Indicación aislada e independiente.

Monitorización de la respuesta:

- Función renal.
- Eventualmente: niveles plasmáticos de cadenas ligeras.

Estrategia propuesta:

- Inicio precoz y simultáneo del RP y quimioterapia.
- Dos RP seguidos de entre el 100 % y el 110 % del volumen plasmático y después a días alternos. En total, 6 RP.
- Utilizar albúmina al 5 % como solución de reposición. Administrar inmunoglobulinas inespecíficas después del tercer y sexto recambios para contrarrestar la hipogammaglobulinemia secundaria al RP.

Síndrome urémico hemolítico atípico/púrpura trombocitopénica trombótica

Indicaciones:

- Insuficiencia renal aguda o progresiva.
- Trombocitopenia: $< 50\ 000\ \text{m}/\text{m}^3$.
- Afectación neurológica.
- Anemia hemolítica microangiopática:
 1. Presencia de esquistocitos en sangre periférica.
 2. Elevación de las LDH séricas.
 3. Descenso de la haptoglobina sérica.
 4. Eventualmente: hiperbilirrubinemia indirecta, reticulocitosis periférica.
- Eventualmente: biopsia renal con microangiopatía trombótica.

Monitorización de la respuesta:

- Recuento plaquetario diario: buena respuesta si $> 60\ 000\ \text{m}/\text{m}^3$.
- Descenso LDH: buena respuesta si $< 1500\ \text{u}$.
- Control manifestaciones clínicas.

El mejor conocimiento de la fisiopatología de las microangiopatías trombóticas ha hecho que el papel terapéutico del RP se haya revisado. En el Comité Conjunto de la Asociación Americana de Aféresis y de la Asociación Americana de Bancos de Sangre las diferentes indicaciones reciben las siguientes categorías:

- *Síndrome urémico hemolítico (SUH) típico (STEC-like)*: categoría IV (la aféresis es inefectiva o dañina). Ante un paciente con diagnóstico de SHU típico no están indicados los RP.
- *PTT*: el RP con plasma sigue considerándose de primera línea. Ante un paciente con el diagnóstico de PTT se realizarán RP con plasma como solución de reposición hasta conseguir un recuento plaquetario superior a $100 \times 10^9/l$ y una normalización de la LDH. Posteriormente se irán suspendiendo los RP progresivamente.
- *SUH atípico*: categoría II (no está claramente indicado debido a pruebas insuficientes, resultados conflictivos o imposibilidad de documentar un balance riesgo/beneficio favorable), excepto el SHU atípico producido por anticuerpos antifactor H, donde recibe categoría I. Recientemente se ha aprobado por parte de la Food and Drug Administration y la Agencia Europea de Medicamentos el *eculizumab* (anticuerpo monoclonal contra la fracción C5 del complemento) en el tratamiento del SHU atípico. Ante un paciente con elevada sospecha clínica de SHU atípico estaría indicado el uso precoz de eculizumab. No obstante, en el caso de retrasarse la obtención del fármaco, podría realizarse RP con plasma. Del mismo modo, una vez obtenidos los resultados del estudio genético y molecular, en el caso de encontrar únicamente anticuerpos antifactor H (sin otras susceptibilidades genéticas identificadas), estaría indicado el cambio de eculizumab a una terapia basada en RP e inmunosupresión.

Por ello es fundamental un detallado diagnóstico diferencial para identificar el proceso fisiopatológico responsable de microangiopatía trombótica ante el cual nos encontramos, pues condicionará radicalmente el tratamiento.

LIMITACIONES

- Infección activa.
- Hemorragia activa, excepto hemorragia alveolar difusa relacionada con la enfermedad de base indicadora del RP.
- Enfermedad cardiovascular grave.
- Antecedente de reacciones alérgicas graves al plasma. Considerar la reposición con albúmina al 5 %.

METODOLOGÍA BÁSICA

Procedimiento de separación

Pueden emplearse dos sistemas para la separación del plasma.

Centrifugación y separación del plasma: es el sistema utilizado en nuestro hospital y es efectuado en la unidad de aféresis del servicio de hemoterapia y hemostasia. Se realiza con *separadores celulares mecánicos*, que consisten en una centrífuga conectada en serie a un circuito extracorpóreo por el que se hace circular la sangre del paciente con la ayuda de bombas peristálticas. En la centrífuga se produce la separación de la sangre

en los diferentes componentes, lo que permite la extracción selectiva del plasma.

Plasmafiltración mediante filtros capilares de permeabilidad selectiva (por ejemplo, Asahi Plasmaflo): utiliza metodología propia de «diálisis»; *no se utiliza en nuestro hospital.*

Acceso vascular

Durante el RP el flujo sanguíneo utilizado ronda los 50 ml/min, en comparación con el de las hemodiálisis, 250-300 ml/min. Dichos flujos se pueden conseguir con accesos venosos periféricos o bien con catéteres de doble luz colocados en venas como la subclavia o la yugular.

Para reducir las complicaciones relacionadas con la colocación de los catéteres, es preferible que sean colocados bajo control ecográfico en la unidad de angiorradiología.

Anticoagulación

El anticoagulante de elección será el citrato sódico (fórmula ACD-A) en una tasa de infusión de 1,4 mg/kg/min. La proporción sangre/anticoagulante oscilará entre 1:8 y 1:12.

Para prevenir los efectos adversos asociados a la hipocalcemia y la hipomagnesemia provocadas por el citrato, en nuestro centro se administra de forma rutinaria una solución de calcio y magnesio (1 mol de calcio-magnesio por cada 10 moles de citrato).

Volumen de plasma extraído

En general, en cada RP se extrae entre el 100 % y el 150 % de volumen plasmático. En un varón de 70 kg con un hematocrito del 30 % representa extraer 3500 ml, lo que suele representar alrededor de 120 minutos de proceso.

$$\text{Volumen plasmático (litros)} = 0,07 \times \text{peso (kg)} \times 1 - \text{ht}^{\circ}$$

Soluciones de reposición

Solución de albúmina al 5 %. Es la solución de elección (Na 130-160 mEq/l, K < 2 mEq/l). Su utilización se asocia a un menor porcentaje de efectos adversos. Para prevenir la acidosis metabólica provocada por las soluciones de albúmina al 5 % (suelen tener un pH de alrededor de 7,0) se administra 40 mEq de bicarbonato sódico antes y a la mitad del RP.

Plasma fresco: su utilización se asocia a un mayor número de reacciones adversas.

Pautas de recambio plasmático

Dada la simultaneidad del proceso de extracción y reposición plasmática, la eficacia de los RP para eliminar componentes plasmáticos decrece progresivamente a lo largo del proceso. A medida que transcurre el tiempo en un RP, una parte porcentualmente mayor del plasma extraído contiene

plasma previamente infundido. Por esta razón, durante una sesión de RP se recambiará entre 1 y 1,5 volúmenes plasmáticos (de 3 a 4 litros). La eficacia global es mayor para los componentes de distribución exclusivamente intravascular, por ejemplo, IgM, que para aquellos con un importante componente extravascular, por ejemplo, IgG.

La pauta estándar consiste en realizar 2 RP en días consecutivos y a continuación en días alternos hasta completar un total de 6 RP.

CONTROLES BIOLÓGICOS

En general (se efectuará por el servicio de nefrología una o dos veces por semana como mínimo):

- Situación hemodinámica, peso, radiografía de tórax, electrocardiograma.
- Función renal (diuresis, creatinina plasmática*).
- Detección de infección, fiebre, factores de riesgo.
- Proteinograma.
- Indicadores o marcadores de la actividad de cada enfermedad.

*La extracción física de creatinina producida por el RP es del 10 % respecto a su cifra pre-RP por cada volumen plasmático recambiado; por ejemplo, con una creatinina pre-RP de 5 mg/dl al recambiar un volumen plasmático se obtiene una creatinina post-RP de 4,5 mg/dl.

En relación con cada RP (se efectuará por el servicio de hemoterapia):

- Constantes vitales pre y post-RP y durante este.
- Hemograma completo pre y post-RP.
- Tasa de protrombina y fibrinógeno pre y post-RP.
- Equilibrio ácido-base, ionograma, calcio iónico, calcio total y magnesio.
- Balance de líquidos, al finalizar el recambio.

COMPLICACIONES

En nuestro centro en los RP donde se utiliza albúmina al 5 % como solución de reposición se observan reacciones adversas en menos del 2 % de los casos, mientras que cuando se utiliza plasma fresco congelado el porcentaje es del 7 % (datos de más de 600 procedimientos en los últimos dos años). La inmensa mayoría de las reacciones adversas observadas son leves en forma de parestesias o hipotensiones y, cuando se utiliza plasma, en forma de reacciones alérgicas (prurito, habones o broncoespasmo).

Las parestesias y la tetania por la hipocalcemia son debidas a la unión del calcio ionizado con el citrato utilizado como anticoagulante.

El prurito, la urticaria y la reacción anafiláctica (rara) se producen por alergia a componentes plasmáticos.

Complicaciones como la tetania por hipocalcemia y las alteraciones hemodinámicas son excepcionales, dadas las medidas profilácticas empleadas y el adecuado balance hídrico aplicado.

Otras complicaciones

- Alcalosis metabólica: secundaria a la metabolización de los citratos (anticoagulante) a bicarbonato. Más frecuente cuando se utiliza plasma fresco (que contiene citrato adicional). La albúmina al 5 % no contiene citrato y la tendencia es a provocar acidosis.
- Hemorragias: por reducción de factores de coagulación.
- Hemólisis mecánica: en relación con obstrucciones o acodaduras del circuito extracorpóreo.

Complicaciones relacionadas con el acceso vascular

- Incidencia: 0,5-1,5 %.
- Trombosis, infección, hemorragia local, neumotórax.

Tratamiento-profilaxis de las complicaciones del recambio plasmático

Hipocalcemia: se administra una solución de calcio y magnesio de acuerdo con el protocolo correspondiente.

Hemorragia/trastornos de la coagulación: sustitución parcial del volumen sustraído por plasma fresco, por ejemplo, 500-1000 ml al final de cada sesión.

Reacciones urticariformes: muy frecuentes cuando se emplea plasma y secundarias a la liberación de «histaminoides» de los granulocitos del paciente; suele ser suficiente la detención del RP durante unos 10-15 minutos y la administración de antihistamínicos.

Hipotensión: en general son leves, frecuentemente relacionadas con la toxicidad por citrato. Ocasionalmente se han descrito hipotensiones graves que simulan un *shock* anafiláctico en pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) mientras se realiza un RP. Se recomienda suspender el tratamiento con IECA y betabloqueantes durante los RP.

Shock anafiláctico: muy infrecuente y presente solo cuando se utiliza plasma como reposición. Más frecuente en pacientes con déficit de IgA con Ac-anti-IgA. Puede requerir la administración de plasma deficitario en IgA.

Hiperhidratación-edema pulmonar: ajustar balance «negativo» entre entradas y salidas. Si insuficiencia renal grave o no respuesta diurética, indicar hemodiálisis o hemofiltración.

Hipokaliemia: acompaña a la alcalosis metabólica que genera la metabolización del citrato. Puede requerir aporte exógeno.

Alcalosis metabólica: reducir perfusión de citratos (1 mg/kg/min).

Infección post-RP: infusión intravenosa de inmunoglobulinas, 200 mg/kg. Eventual suspensión de los RP.

Trombocitopenia: si se utiliza plasma-centrifugación, considerar cambiar a plasma-filtración.

Lesión pulmonar aguda asociada a transfusión: se asocia a la perfusión de plasma. Es consecuencia de la presencia de Ac-antigranulocito en el plasma perfundido.

ALTERACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE FÁRMACOS

La eliminación de fármacos durante el RP depende de su porcentaje de unión a proteínas y de su volumen de distribución.

En cualquier caso y siempre que sea posible, se debe administrar el fármaco post-RP.

- La **prednisona** se elimina «mínimamente» por el RP y no es preciso modificar las dosis.
- La **ciclofosfamida**: 12 % unido a proteínas y alto volumen de distribución: 0,8 l/kg.
- La **azatioprina**: 30 % unido a proteínas y volumen de distribución de 0,6 l/kg.

BIBLIOGRAFÍA

1. Artero ML, Sharma R, Savin VJ, Vicenti F. Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994;23:574-81.
2. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in myeloma multiple: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158:1889-93.
3. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777-84.
4. Deliyka B, Shurlev V. The efficacy of an individual treatment schedule in patients with vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 5:v13-5.
5. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4976-84.
6. Euler HH, Schroeder JO, Harten P, Zeuner RA, Gutschmidt HJ. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994;37:1184-94.
7. Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, Jennet JC. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. *Semin Nephrol* 2000;20:233-43.
8. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1990;150:863-9.
9. Harada T, Ozono Y, Miyazaki M, Sasaki O, Miyazaki K, Abe K, et al. Plasmapheresis in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Ther Apher* 1997;1:366-9.

10. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange for renal and rheumatic diseases. En: McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL, eds. *Apheresis: Principles and Practices*. 3rd ed. Bethesda, Maryland: AABB Press; 2010. pp. 349-70.
11. Kiss JE. Therapeutic plasma exchange in hematologic diseases and dysproteinemias. En: McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL, eds. *Apheresis: Principles and Practices*. 3rd ed. Bethesda, Maryland: AABB Press; 2010. pp. 319-47.
12. Karmochkine M, Bussel A, Leon A, Jarrouse B, Baudelot J, Guillevin L. Long-term plasma exchange. Analysis of indications, outcome and side effects. *Ann Med Interne (Paris)* 1994;145:373-5.
13. Hakim RM, Siami GA. En: Daugirdas JT, Ing TS, eds. *Manual de diálisis*. Barcelona: Masson; 1996. pp. 207-28.
14. Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal disease (editorial reviews). *J Am Soc Nephrol* 1996;7:367-86.
15. McLeod BC, Sniecinski I, Ciavarella D, Owen H, Price TH, Randels MJ, et al. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion* 1999;39:282-8.
16. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
17. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994;23:817-27.
18. Mowry J, Marik J, Cohen A, Hogg R, Sahney S, Ettenger R. Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with high-dose cyclosporine A and plasmapheresis. *Transplant Proc* 1993;25:1345-6.
19. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83-177.

RECAMBIO PLASMÁTICO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

BASES RACIONALES

OBJETIVO

DIAGNÓSTICO

INDICACIONES

NO INDICACIONES

CONTRAINDICACIONES

PROCEDIMIENTOS Y ACTUACIONES

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Albert Torras Rabasa¹

**Colaboradores: Dr. Joan Bladé Creixentí², Dr. Joan Cid Vidal³,
Dr. Miguel Lozano Molero³, Dr. Albert Botey Puig¹**

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona;

*²Servicio de Hematología. Hospital Clínic. Barcelona; ³Servicio de
Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona*

BASES RACIONALES

La indicación terapéutica del recambio plasmático (RP) en el período inicial de la insuficiencia renal aguda (IRA) causada por el riñón del mieloma múltiple (MM), junto con la quimioterapia, tiene como base racional la disminución del componente monoclonal nefrotóxico en el plasma, mientras surge el efecto de la quimioterapia inhibiendo la síntesis del citado componente. En la actualidad coexisten experiencias favorables junto a otras poco concluyentes. Aun así, la indicación del RP se halla justificada de forma suficiente desde un punto de vista bibliográfico como para poder ser aplicada a un grupo de pacientes con alta posibilidad de ser respondedores, conocida la mala evolución de la IRA sin RP.

OBJETIVO

Aplicación protocolizada del RP como tratamiento de la IRA en enfermos portadores de un MM previamente seleccionados como potencialmente respondedores.

DIAGNÓSTICO

MM: como mínimo los dos criterios siguientes:

- Banda monoclonal en plasma y orina.
- AMO: células plasmáticas > 10 %.

IRA: uno de los criterios siguientes:

- Duplicación de la creatinina plasmática en menos de cinco días a partir de cifras de creatinina basal < 2 mg/dl.
- Rápida progresión de la insuficiencia renal (en forma de incrementos de creatinina > 0,5 mg/dl/día) a partir de una creatinina basal > 2 mg/dl.

Datos complementarios útiles

- Biopsia renal.
- Sodio en plasma y orina.
- Osmolaridad en plasma y orina.
- Creatinina en plasma y orina, y aclaramiento.
- Cadenas ligeras libres.
- Inmunoelectroforesis en plasma y orina.
- Uroproteinograma con cuantificación de la banda monoclonal y de las cadenas ligeras libres.
- Beta-2 microglobulina en plasma.
- Serida ósea.

INDICACIONES

Criterios obligatorios:

- Diagnóstico de MM.
- IRA según lo descrito.

- Evidencia de cadenas ligeras libres en sangre y orina.
- Evidencia ecográfica de riñones de tamaño normal.

Criterio opcional:

- Biopsia renal positiva en caso de duda razonable de riñón de mieloma o de otra etiología de la IRA.

NO INDICACIONES

1. Evidencia en la biopsia renal de importante atrofia tubular o de extensa fibrosis intersticial o de otro tipos de nefropatía (por ejemplo, amiloidosis).
2. Oliguria o necesidad de diálisis durante más de tres semanas previas al diagnóstico de MM.
3. Evidencia de otros factores etiológicos de la IRA: nefrotoxicidad, hipercalcemia o depleción de volumen con exclusión del riñón de mieloma por biopsia renal.

CONTRAINDICACIONES

1. Hemorragia activa.
2. Infección activa **actual**: septicemia o infección local.

PROCEDIMIENTOS Y ACTUACIONES

Se aplicará el protocolo general del RP:

1. Iniciar de inmediato dos RP diarios del 100 % al 150 % del volumen plasmático. Después pasar a recambios cada dos días hasta un número máximo de 6 RP. Se utilizará una solución de albúmina al 5 % como solución de reposición. Si se ha practicado una punción biopsia renal (PBR), demorar 24 horas el inicio del primer RP. Es posible realizar el RP el mismo día de la PBR si se utiliza plasma fresco congelado como solución de reposición.

Después de los recambios 2.º, 4.º y 6.º, se administrará una dosis de inmunoglobulina poliespecífica en dosis de 200 mg/kg para compensar la intensa hipogammaglobulinemia inducida por el recambio (tabla 1).

Tabla 1. Pauta de actuación

RP	X	X		X		X		X		X
Ig		X				X				X
Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

RP: recambio plasmático.

2. Simultáneamente al inicio de los RP se aplicará la quimioterapia vigente de acuerdo con el servicio de hematología:

- En todos los casos la quimioterapia se iniciará preferentemente 24 horas antes del inicio del primer RP.
 - En los casos en que la quimioterapia coincida con los RP, esta se administrará al final del RP.
3. Se valorará la necesidad de repetir una nueva tanda de RP en función de la evolución del cuadro clínico.
 4. Simultáneamente, si el volumen de diuresis del paciente lo permite:
 - Alcalinizar la orina: pH orina > 7 = bicarbonato 1/6 M 1 litro/día.
 - Mantener una diuresis > 3 litros/día.
 - Evitar el uso de furosemida si es posible, ya que facilita la formación de cilindros mielomatosos por el aumento del cloro urinario que provoca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexanian R, Marlogie B, Dixon D. Renal failure in myeloma multiple. Pathogenesis and pronostic implications. *Arch Intern Med* 1990;150:1693.
2. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in myeloma multiple: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158:1889-93.
3. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med* 2011;364:2365-6.
4. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777-84.
5. Cohen DJ, Sherman WH, Osserman EF, Appel GB. Acute renal failure in patients with multiple myeloma. *Am J Med* 1984;76:247-56.
6. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4976-84.
7. Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. *J Clin Aph* 2000;15:28-52.
8. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990;150:863-9.
9. Kajtna Koselj M, Drinovec J, Kaplan S, Cernelc P, Ponikvar R, Licina A. Plasma exchange in myeloma renal failure. *Prog Clin Biol Res* 1990;337:271-3.
10. Lazarus HM, Adelstein DJ, Herzig RH, Smith MC. Long-term survival of patients with multiple myeloma and acute renal failure at presentation. *Am J Kidney Dis* 1983;2:521-5.
11. Sharland A, Snowdon L, Joshua DE, Gibson J, Tiller DJ. Hemodialysis: an appropriate therapy in myeloma-induced renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30:786-92.

12. Smith JW, Weinstein R, Hillyer KL. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion* 2003;43:820-2.
13. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl Med* 1991;324:1845-51.
14. Torra R, Bladé J, Cases A, López-Pedret J, Montserrat E, Rozman C, et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *British J Haematol* 1995;91:854-9.
15. Whalin A, Lofvenberg E, Holm J. Improved survival in multiple myeloma with renal failure. *Acta Med Scand* 1987;221:205-9.
16. Winearis CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995;48:1347-61.
17. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988;33:1175-80.

PIELONEFRITIS AGUDA

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

DIAGNÓSTICO

INDICACIONES DE HOSPITALIZACIÓN

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

MANEJO Y TRATAMIENTO

EXPLORACIONES Y SEGUIMIENTOS POSTERIORES

Dr. Albert Botey Puig¹, Dr. Josep Mensa Pueyo²

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona;

²Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de pielonefritis aguda (PNA) se establecerá en presencia de los siguientes criterios:

- Fiebre, hemograma séptico y/o PCR > 5 mg/dl**, sin ningún otro foco aparente,
- Dolor lumbar** espontáneo o a la puño-percusión, y
- Síndrome cistítico** y/o presencia de **leucocituria** en el sedimento de orina.

En caso de obstrucción o neutropenia puede no aparecer leucocituria. Los leucocitos se desintegran a pH alcalino.

INDICACIONES DE HOSPITALIZACIÓN

Todos los pacientes con una PNA deben ingresar en el hospital, *excepto* en las circunstancias siguientes:

- Mujer joven (menor de 50 años) no embarazada.
- Sin inmunodepresión, enfermedad de base¹ o patología urológica previa.
- Sin criterios de sepsis grave o *shock* séptico.
- Con situación social que permita asegurar el cumplimiento de la medicación.

Si el/la paciente cumple cada uno de los criterios citados y permanece estable durante 6-8 horas de observación en el servicio de urgencias, puede ser tratado/a en régimen domiciliario.

Si existe hipotensión o *shock*, se consultará con la unidad de curas intensivas o intermedias por si es conveniente su ingreso en una de ellas.

¹Incluido $Cr_p > 1,5$ mg/dl o cualquier enfermedad que se pueda descompensar.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En todo enfermo diagnosticado de PNA se determinará:

- Hemograma.
- Pruebas bioquímicas (incluyendo Cr_p , glucemia y PCR).
- Hemocultivo.
- Sedimento de orina.
- Urocultivo.

Si existen antecedentes de litiasis, diabetes dependiente de insulina u obstrucción ureteral, es conveniente practicar una **radiografía simple de abdomen**.

La práctica de una **ecografía renal** de urgencia está indicada en caso de:

- Hipotensión.
- *Shock*.
- Hematuria.
- Insuficiencia renal aguda.
- Litiasis.
- Mujer con episodios recurrentes de PNA.

MANEJO Y TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse *después* de haber extraído las muestras de sangre y orina para los cultivos.

Enfermos sin criterios de ingreso (tratamiento en régimen domiciliario):

Tratamiento de elección

- Cefalosporina oral: *ceftibuteno* 400 mg/12-24 horas (por vía oral [v.o.]) por la mañana en ayunas, o
- *Ciprofloxacino*² 750 mg/12 horas (v.o.) o *levofloxacino* 500 mg/12 horas (v.o.)

En caso de alergia, intolerancia o cualquier otro motivo, a criterio del médico responsable, se puede utilizar como alternativa:

Tratamiento alternativo

- *Ceftriaxona* 1 g/24 horas (intravenosa [i.v.])

Si se trata de una PNA no complicada puede derivarse al médico de atención primaria.

Si a las 48-72 horas de tratamiento antibiótico persiste fiebre de más de 38 °C y no se dispone ya del antibiograma, se debe remitir el enfermo al servicio de urgencias para realizar pruebas complementarias (ecografía) y considerar el ingreso hospitalario.

²Antes de instaurar el tratamiento con una fluoroquinolona se ha de descartar de forma razonable la posibilidad de un embarazo.

Enfermos con criterios de ingreso (tratamiento intrahospitalario):

Tratamiento de elección

- *Ceftriaxona* 1-2 g/24 horas (i.v. o intramuscular [i.m.]) o *cefotaxima* 1-2 g/6-8 horas durante 24-72 horas, seguido de *ceftibuteno* 400 mg/24 horas (v.o.)

Tratamientos alternativos

- *Ciprofloxacino* 400 mg/12 horas (i.v.) durante 24-72 horas, seguido de *ciprofloxacino* 750 mg/12 horas v.o.
- *Tobramicina* 6 mg/kg (i.m. o i.v.) o *amikacina* 15 mg/kg (i.m. o i.v.) en dosis única diaria, durante 24-72 horas, seguido de *ceftibuteno* 400 mg/día (v.o.)

El paso de la vía parenteral a la oral se realizará en el curso de las 24-72 horas del inicio, a criterio del médico responsable, de acuerdo con el estado general, la edad, la enfermedad de base y la posible existencia de inmunodepresión. Si el estado general es bueno y la fiebre desaparece a los tres días, el enfermo no requiere más exploraciones y puede ser dado de alta. Debe seguir el tratamiento prescrito hasta completar los 12 días y se debe hacer un urocultivo 15 días después. Entre la tercera y la cuarta semana ha de controlarse en la consulta externa del servicio donde ha estado ingresado.

Situaciones especiales

1. La **persistencia de la fiebre** al tercer día de tratamiento puede ser debida a:
 - Infección por un germen resistente.
 - Complicación supurada local (absceso intra- o perirrenal, pionefrosis), especialmente en enfermos diabéticos.
 - Desarrollo de una necrosis papilar (hematuria, dolor lumbar, insuficiencia renal o *shock* séptico).
 - Complicaciones del tratamiento (flebitis en el área de inserción del catéter, absceso glúteo), aunque estas dos complicaciones raramente se presentan tan pronto.

En estos casos se deben revisar los resultados microbiológicos, repetir los cultivos (sangre y orina) y practicar una **ecografía renal**.

2. Los enfermos que lleven **sonda uretral** permanente y los que en el curso del último mes hayan estado **hospitalizados** o recibido tratamiento antibiótico o aquellos a los que se les haya practicado algún tipo de **instrumentalización** urológica recibirán tratamiento con **piperacilina-tazobactam** 4-0,5 g/8 horas (i.v.) o **imipenem** 500 mg/6 horas (i.v.). Una vez iniciado el tratamiento, se debe cambiar la **sonda uretral**. Si existe un problema urológico que requiera instrumentación para drenaje, el ingreso se realizará en el servicio de urología. La existencia de **insuficiencia renal** ($Cr_p > 2$ mg/dl) justifica la consulta y posterior ingreso en el servicio de nefrología.
3. En caso de **hipotensión** o **shock** se instaurará tratamiento con:

Meropenem 1 g/8 horas (i.v.)
+
Amikacina 15 mg/kg/día (dosis única)

El enfermo será ingresado en la unidad de cuidados intermedios de nefrología siempre que se pueda.

En cualquier caso, las pautas de antibioticoterapia recomendadas se pueden modificar a criterio del médico responsable, si el resultado de los cultivos o los antecedentes del enfermo aconsejan una alternativa mejor.

4. Si existe una **hidronefrosis infectada** (pionefrosis), se debe drenar de forma inmediata ya sea con un cateterismo retrógrado o nefrostomía percutánea. En caso de pielonefritis enfisematosa también se

requiere un drenaje percutáneo. Si la infección abarca todo el riñón y no responde al tratamiento ni con drenaje, requiere nefrectomía.

EXPLORACIONES Y SEGUIMIENTOS POSTERIORES

La práctica de una **urografía intravenosa** ha de demorarse 2-4 semanas después del episodio agudo de pielonefritis y unas ocho semanas tras el parto. La urografía está indicada después de un primer episodio en el varón, después de episodios recurrentes en la mujer o en caso de sospecha de patología urológica concomitante como factor predisponente. Muchas veces con una ecografía habrá suficiente.

Generalmente, si no hay dilatación del uréter ni retención posmiccional, no está indicado hacer una **cistografía retrograda**. Durante el episodio de infección aguda puede existir un **reflujo transitorio**.

Es aconsejable practicar al menos un urocultivo de control a las dos semanas de haber acabado el tratamiento.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

PRUEBAS ESPECIALES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ACIDOSIS TUBULAR RENAL

CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ACIDOSIS TUBULAR RENAL

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Esteban Poch López de Briñas

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

PRUEBAS ESPECIALES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Hiato aniónico en orina

El hiato aniónico en orina tiene su fundamento fisiopatológico en el principio de electroneutralidad, ya que la suma de todos los cationes y de todos los aniones urinarios debe ser igual.

Dado que solo el Na^+ , K^+ y Cl^- urinarios se determinan habitualmente,

$$\text{Hiato aniónico en orina (aniones y cationes no medibles)} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$$

El hiato aniónico en orina es un índice indirecto de la excreción de amonio, de manera que cuando este aumenta, el hiato aniónico se negativiza de forma lineal. Un aumento en la excreción de amonio refleja una buena respuesta renal ante la sobrecarga endógena o exógena de ácido, lo que se traduce en una negativización progresiva del hiato aniónico. Como el amonio es un catión (NH_4^+) y se excreta en forma de NH_4Cl^- , el aumento de su excreción se manifiesta como aumento de Cl^- urinario y como se ha dicho en la negativización del hiato.

El valor normal en presencia de acidosis de origen extrarrenal es de -20 a -50 mEq/l.

Es útil en la evaluación de la acidosis metabólica hiperclorémica (anion gap en plasma normal) con hipopotasemia, para diferenciar entre las causadas por cuadros diarreicos y la acidosis tubular renal (ATR). En caso de insuficiencia renal, ATR distal y ATR tipo IV, el riñón es incapaz de incrementar la excreción de amonio y el hiato es típicamente positivo.

No es aplicable en:

- Sujetos deplecionados de volumen (Na^+ urinario menor de 25 mEq/l).
- Sujetos con aumento de eliminación de aniones no medidos (acetato, betahidroxibutirato e hipurato). En este caso se puede calcular el hiato osmolar en orina: la diferencia entre la osmolalidad medida y la calculada ($2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{BUN}/2,8 + \text{Glucosa}/18$) representa las sales de amonio. Por ejemplo, si la diferencia entre las osmolalidades medida y calculada es de 150 mosmol/kg (excluyendo la cetoacidosis), la excreción de amonio es aproximadamente la mitad de este valor, 75 mEq/l. Un valor menor a 20 mEq/l indica un déficit en la excreción de amonio, como ocurre en la ATR distal.

Gradiente transtubular de potasio

$$\text{GTTK} = [\text{K}^+ \text{ urinario} \div (\text{Osm urinaria}/\text{Osm plasmática})] \div \text{K}^+ \text{ plasmático}$$

El gradiente transtubular de K^+ (GTTK) estudia de forma selectiva la acción de la aldosterona sobre el túbulo colector cortical (TCC) y se utiliza sobre todo en la evaluación de la hiperpotasemia persistente, aunque también se aplica en el estudio de la hipopotasemia. El gradiente precisa de la medición del K^+ plasmático y del K^+ al final del TCC. Como el K^+ en el TCC

no se puede medir directamente en la clínica, se estima a partir del K^+ en orina corrigiendo la influencia que la reabsorción de agua a nivel medular tiene sobre la concentración urinaria final de K^+ mediante la introducción de la Osm plasmática y urinaria en la fórmula del GTTK. Todo esto bajo la asunción de que la Osm en el TCC es similar a la plasmática (equilibrio con el intersticio) y de que no hay secreción o reabsorción de K^+ significativa más allá del TCC. El valor normal es de 8 a 9. Cuando el GTTK es superior a 10 demuestra acción de la aldosterona. Valores inferiores a 5-7 en un paciente hiperpotasémico traducen ausencia de acción de los mineralocorticoides o hipoaldosteronismo (ATR hiperpotasémica). El cálculo tiene validez si no hay limitación en el aporte de Na^+ a la nefrona distal (Na^+ en orina > 25 mEq/l) y si la Osm en orina es superior a la plasmática.

Prueba de acidificación con cloruro amónico

Evalúa la capacidad de acidificación urinaria y está indicada en casos de sospecha de ATR para diferenciar el tipo I del tipo II.

Solo está indicada si no hay acidosis espontánea (ART distal incompleta), ya que **no** se debe practicar en pacientes con acidosis.

Prueba corta de sobrecarga oral

Por la mañana, el paciente deberá tomar un desayuno ligero, ya que el cloruro amónico induce náuseas con el estómago vacío.

1. Extraer muestra de sangre para equilibrio ácido-base.
2. Administrar líquidos por vía oral (20 ml/kg) en las 6 horas siguientes para asegurar un buen flujo urinario.
3. Administración oral de 1 g/kg de cloruro amónico en dosis única.
4. Esperar 1 hora (absorción).
5. Recoger una muestra de orina por micción espontánea cada hora durante 5 horas en recipientes que contengan aceite mineral.
6. A la tercera hora, extraer muestra de sangre para equilibrio ácido-base (la $[HCO_3^-]$ plasmática debe reducirse en ~ 5 mEq/l).

El pH urinario debe ser menor de 5,5 en la cuarta hora. La incapacidad de reducir el pH urinario es consistente con el diagnóstico de ATR distal.

Prueba de sobrecarga de bicarbonato

Esta prueba evalúa la excreción fraccional urinaria de bicarbonato y está indicada para establecer el diagnóstico de ATR proximal.

Se realiza mediante sobrecarga endovenosa de bicarbonato 0,5-1 mEq/kg de peso (suero de $NaHCO_3$ 1M) por hora, suficiente para elevar la $[HCO_3^-]$ plasmática a alrededor de 24 mEq/l.

Cálculo de la excreción fraccional de HCO_3^- mediante recogida simultánea de muestras de sangre y orina a las 3-4 horas (hasta pH urinario de 7,5 o más).

$$[[HCO_3^-]_u \times Cr_p] \div [Cr_u \times [HCO_3^-]_p]$$

Normal ≤ 5 %. En pacientes con ATR tipo I suele ser mayor del 15 %.

Gradiente orina:plasma de pCO_2

La sobrecarga de bicarbonato para evaluar el gradiente U:P de pCO_2 debe realizarse bajo infusión de bicarbonato endovenoso, de forma que la concentración urinaria de bicarbonato sea de 100-150 mEq/l. El gradiente U:P de pCO_2 normal oscila entre 20 y 30 bajo estas condiciones. No es imprescindible en el diagnóstico diferencial de la ATR tipos I y II, aunque sí para confirmar defectos menores de la acidificación distal (secreción de protones).

CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Acidosis tubular renal

La ATR es un trastorno caracterizado por acidosis metabólica causada por un defecto de reabsorción tubular renal de bicarbonato y/o de excreción urinaria de ión hidrógeno. En este síndrome, a diferencia de lo que ocurre en la acidosis urémica, la función glomerular es normal o está comparativamente menos afectada que la función tubular. Aunque desde el punto de vista etiológico responde a numerosas causas, endógenas y exógenas, desde el punto de vista clínico y fisiopatológico se puede clasificar en tres grandes categorías: a) ATR distal o tipo I, b) ATR proximal o tipo II y c) ATR hiperpotasémica o tipo IV.

Acidosis tubular renal distal

El diagnóstico de una ATR distal se debe sospechar cuando la acidosis metabólica hiperclorémica se acompaña de normopotasemia o hipopotasemia y de un hiato aniónico en orina positivo; es decir, de una concentración de cloro en la orina inferior a la suma de las concentraciones de sodio y potasio. En estas circunstancias, la demostración conjunta de un pH urinario elevado y de una amoniuria disminuida establece el diagnóstico.

En la ATR distal el pH urinario es inapropiadamente elevado, es decir, superior a 5,5, a pesar de coexistir una acidosis metabólica sistémica. A diferencia de lo que ocurre en la ATR proximal, la excreción fraccional de bicarbonato es baja y no sobrepasa el 5 % de la cantidad filtrada cuando se analiza dicha excreción después de conseguir niveles normales de bicarbonatemia.

En la forma incompleta, la excreción neta de ácido está conservada, por lo que el bicarbonato plasmático suele ser normal. En estos casos el diagnóstico se establece mediante la administración de ácido (cloruro amónico), que reduzca la bicarbonatemia en unos 5 mEq/l. Los pacientes con ATR distal incompleta mantendrán un pH urinario elevado ($> 5,5$) a pesar de esta maniobra y la excreción renal de acidez titulable (tampón fosfato) y de amonio aparecerán disminuidas.

Acidosis tubular renal proximal

La ATR proximal se produce por una disminución del umbral renal de excreción de bicarbonato, que normalmente va desde 22 mEq/l en el lactante a 26 mEq/l en el adulto. El diagnóstico de una ATR proximal debe sospecharse ante un cuadro de acidosis metabólica hiperclorémica sin causa clara, con pH

urinario variable y de un hiato aniónico en orina apropiadamente negativo, es decir, de una concentración de cloro en la orina superior a la suma de las concentraciones de sodio y potasio (debido a que la función de acidificación distal está conservada, la acidez titulable y la excreción de amonio es apropiada).

La disminución del umbral de excreción renal de bicarbonato se demuestra con una sobrecarga intravenosa de bicarbonato sódico. Así, cuando se corrige la bicarbonatemia hasta niveles de alrededor de 24 mEq/l, el pH urinario asciende a más de 7,5 y la excreción fraccional de bicarbonato asciende a niveles muy altos, llegando al 15-20 %. En la práctica, cuando un paciente requiere más de 6 mEq/kg/24 h de bicarbonato o citrato para mantener una cifra de bicarbonato plasmático superior a 22 mEq/l y, sin embargo, es capaz de acidificar la orina por debajo de un pH 5,5 tras una sobrecarga ácida, puede afirmarse que padece una ATR proximal.

Acidosis tubular renal hiperpotasémica o tipo IV

Esta entidad debe sospecharse en todo paciente con hiperpotasemia persistente sin causa aparente, como puede ser insuficiencia renal avanzada, depleción de volumen efectivo o ingesta de diuréticos ahorradores de potasio. La acidosis es generalmente moderada, aunque la hiperpotasemia puede llegar a ser grave. El diagnóstico de una ATR hiperpotasémica o tipo IV se establece fácilmente ante la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica, hiperpotasemia con GTK menor a 5-7 y una capacidad intacta de acidificación urinaria (pH urinario inferior a 5,5) tras sobrecarga ácida, con amoniuria disminuida (hiato aniónico en orina positivo). La medida de la actividad renina plasmática y de niveles aldosterona, tanto basales como estimulados, es útil para distinguir estos procesos y serán en general bajos.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la ATR

Prueba	ATR distal	ATR proximal	ATR hiperpotasémica
[HCO ₃ ⁻] plasmático (mEq/l)	Muy bajo ~10	Moderado 14-18	Moderado 15-20
[K ⁺] plasmático	↓↓	↓	↑↑
[Cl ⁻] plasmático	↑	↑	↑
Aminoaciduria, fosfaturia	No	Sí	No
Osteomalacia	Sí	Sí	No
Litiasis o nefrocalcinosis	Sí	No	No
Filtrado glomerular	N o algo ↓	N o algo ↓	N o moderada ↓
Citraturia	Baja	Normal	Normal
Excreción fraccional HCO ₃ ⁻	< 5 %	> 15 %	< 5 %
pH urinario en acidosis	> 6,0	≤ 5,5	≤ 5,5
Hiato aniónico en orina	Positivo	Negativo	Positivo
GTTK	-	-	< 5-7
Gradiente pCO ₂ U:P	Reducido	Normal	Reducido
pH urinario tras carga NH ₄ Cl	> 5,5	< 5,5	< 5,5

ATR: acidosis tubular renal; gradiente U:P: gradiente orina:plasma; GTTK: gradiente transtubular de potasio.

BIBLIOGRAFÍA

1. DuBose TD Jr. Disorders of acid-base balance. En: Thaal MW, ed. *The Brenner's and Rector's The Kidney*. Ninth Edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2012. pp. 595-640.
2. Kirschbaum B, Sica D, Anderson FP. Urine electrolytes and the urine anion and osmolar gaps. *J Lab Clin Med* 1999;133(6):597-604.
3. Lin SH, Lin YF, Chen DT, Chu P, Hsu CW, Halperin ML. Laboratory tests to determine the cause of hypokalemia and paralysis. *Arch Intern Med* 2004;164(14):1561-6.
4. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(8):2160-70.
5. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 612-26.

LITIASIS RENAL

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

OBJETIVO

PROCEDIMIENTOS

DIAGNÓSTICO

TRATAMIENTO

LITOTRIZIA

BIBLIOGRAFÍA

TABLAS

ANEXOS

Dr. Eduardo Bergadá Barado¹, Dr. Jordi Ara del Rey²

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona;

²Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

**Actualizado por Dr. Alejandro Darnell Tey¹
y Dr. Luis F. Quintana Porras¹**

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La litiasis renal es una patología muy frecuente. En Europa occidental su prevalencia se estima en el 5 % y recidiva en el 50 % de los casos en los primeros cinco años y hasta en el 90-95 % a los 25 años.

La anomalía metabólica subyacente se puede identificar con un protocolo de estudio en el 90 % de los pacientes. Con el protocolo recomendado se pueden identificar las causas de litiasis más frecuentes: **litiasis cálcicas** (hipercalciuria absorptiva, hipercalciuria renal, acidosis tubular renal, hiperparatiroidismo primario, litiasis cálcica con hiperuricosuria, con hipocitraturia y con hiperoxaluria), **litiasis úrica**, **litiasis cistínica**, **litiasis de causa infecciosa** y algunas formas poco frecuentes de litiasis (pérdida renal de fosfato, hipermagnesuria).

En todo paciente con una litiasis demostrada debe realizarse una historia clínica detallada, una ecografía reno-vesical como prueba de imagen y una analítica básica que incluya hemograma, sedimento urinario y función renal. Solo en pacientes con litiasis múltiple, recurrente, con relevante historia familiar de litiasis, o en el caso de que se demuestre crecimiento de las litiasis preexistentes, está indicado realizar un estudio metabólico para descartar una causa específica de litiasis.

OBJETIVO

El objetivo de este protocolo es doble: 1) identificar la anomalía metabólica responsable de la formación de los cálculos, y 2) aplicar un tratamiento específico e individualizado.

PROCEDIMIENTOS

El estudio requiere tres visitas en régimen ambulatorio y debe estar separado del último episodio de cólico nefrítico alrededor de tres meses.

La **historia clínica** debe identificar:

- Antecedentes familiares.
- Número de episodios.
- Carga litiasica actual.
- Infecciones urinarias.
- Maniobras urológicas previas.
- Fármacos capaces de alterar las cifras de calcio, ácido úrico, oxalatos y fosfatos en sangre u orina (diuréticos, alopurinol, vitamina D y alcalinizantes urinarios).

La **exploración física** incluye la maniobra de puño-percusión lumbar.

El **estudio analítico** comporta:

- a) En los pacientes que han presentado un cólico nefrítico pero sin evidencia cierta de litiasis (ausencia de antecedentes de expulsión o

de extracción de un cálculo y prueba de imagen actual negativa), es suficiente con realizar solo un *perfil de laboratorio L1*.

- b) En caso contrario, se ha de proceder como sigue:
- Supresión de fármacos litogénicos.
 - Recogida de muestras de orina de 24 horas (en dos días diferentes).
 - Un *perfil de laboratorio L2* con dieta libre.
 - En caso de hipercalciuria un *segundo perfil de laboratorio L2* con dieta libre *seguido de un perfil de laboratorio L3* después de cinco días de una dieta restringida en calcio y sodio (400 mg/día de calcio y 100 mEq/día de Na). La dieta se expone en el anexo 1.
 - Con cada recogida de orina se efectúa una *extracción sanguínea* (perfiles *L2* y *L3*).
 - Los perfiles de laboratorio *L1*, *L2* y *L3* figuran en la tabla 1.

La **prueba de imagen** consiste en:

- Una radiografía simple de abdomen y una ecografía abdominal.
- Si se ha expulsado o extraído un cálculo, se ha de analizar su *composición química*.

Los valores normales en orina figuran en la tabla 2.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de las diferentes causas de litiasis figuran en la tabla 3.

TRATAMIENTO

Normas generales

El principal objetivo del tratamiento médico en los pacientes con litiasis renal es prevenir la formación de nuevos cálculos y evitar el crecimiento de los ya existentes. Con independencia del tipo de cálculo, todos los pacientes han de recibir tratamiento médico conservador.

En los pacientes con litiasis recidivante, si se demuestra por ecografía el crecimiento de una litiasis existente o si la profilaxis con medidas dietéticas no es efectiva, se deberá añadir tratamiento médico específico para corregir la anomalía metabólica detectada. El tratamiento específico de cada entidad se detalla en la tabla 4.

La eliminación de un cálculo renal puede ocurrir por diferentes vías. La más habitual es la expulsión espontánea durante un episodio de cólico nefrítico que suele suceder si la litiasis mide menos de 5 mm de diámetro. Si no es así, la localización, los factores que determinarán la necesidad de recurrir a maniobras o intervenciones urológicas son el tamaño, la existencia de obstrucción o de infección urinaria y la repercusión sobre el funcionalismo renal. En general son indicaciones absolutas de actuación urológica la obstrucción total o parcial de las vías urinarias, la existencia de infección, un dolor de difícil control y una hematuria importante. Las actuaciones uroló-

gicas consisten en maniobras endourológicas (cistoscopia y colocación de un catéter ureteral, nefrostomía), intervenciones quirúrgicas (pielolitotomía y ureterolitotomía) o técnicas de litotricia percutánea. En la actualidad, gracias a la litofragmentación extracorpórea por ondas de choque, las maniobras agresivas han quedado restringidas a un número muy reducido de casos.

Tratamiento conservador

El tratamiento conservador consiste en asegurar una hidratación suficiente para que el volumen urinario esté próximo a los dos litros y una moderada restricción de la ingesta de sodio si se trata de una litiasis cálcica, ya que una ingesta elevada aumenta la excreción urinaria de calcio, disminuye la concentración urinaria de inhibidores de la cristalización como el citrato y empeora la respuesta hipocalciúrica de las tiazidas. La restricción de oxalato (anexo 2) y purinas (anexo 3) es útil en todos los pacientes con litiasis de oxalato cálcico y de ácido úrico, respectivamente.

El esquema de actuación en la litiasis cálcica figura en el anexo 4.

Litiasis cálcica

Hipercalciuria absorptiva

En la actualidad, no se recomienda la restricción de calcio en la dieta, ya que la disminución de calcio a nivel intestinal determina un aumento de la absorción de oxalato, y su posterior eliminación renal aumenta el riesgo de litiasis. Algunos de estos pacientes tienen una disminución de la densidad mineral ósea que la dieta baja en calcio podría empeorar. Se recomienda aumentar la ingesta de líquidos, disminuir la sal y administrar diuréticos del tipo *hidroclorotiazida* 25-50 mg/día. La retención renal de calcio derivada de las tiazidas aumenta la mineralización ósea y se supone que causa una disminución de la hiperabsorción intestinal de calcio. Esta acción secundaria a nivel intestinal desaparece después de 2-3 años de tratamiento. Se ha de evitar la hipopotasemia secundaria a los diuréticos porque disminuye el citrato urinario, hecho que aumenta el riesgo de litiasis. Una vez introducidas las tiazidas, es necesario monitorizar la excreción urinaria de calcio y sodio.

Si persiste la hipercalciuria, se puede añadir un diurético ahorrador de potasio como el *amiloride* en dosis de 5-10 mg/día, que colabora en la reabsorción renal de calcio. Si después de esto todavía persiste la hipercalciuria, se puede administrar *citrato potásico* (Uralyt urato[®] granulado 2,5 g/12 horas; corresponde a una medida cada 12 horas o Acalca[®] 2 comprimidos/12 horas por vía oral). La administración de citrato potásico, que rápidamente se metaboliza a bicarbonato, aumenta la concentración sérica de bicarbonato, que por mecanismos no bien conocidos incrementa la reabsorción de calcio, disminuye su excreción urinaria y aumenta la excreción de citrato.

Hipercalciuria renal

El tratamiento específico consiste en la administración de diuréticos tiazídicos, que aumentan la reabsorción de calcio en el tubo proximal renal y, al mismo tiempo, incrementan los inhibidores de la cristalización en la orina. Estos efectos se alcanzan con una dosis de 25-50 mg/24 horas de *hidroclorotiazida* y se potencian añadiendo 5-10 mg/24 horas de *amiloride*.

Acidosis renal tubular

El tratamiento consiste en corregir la acidosis metabólica con la administración de *bicarbonato sódico* (4-6 g/día repartidos en dos tomas) o *citratos* preparados comercialmente (Uralyt urato® granulado 2,5 g/8 horas o Acalca® 3 comprimidos/12 horas por vía oral). Con la toma de citratos se consigue aumentar la citraturia, que tiene un efecto inhibitor de la cristalización, y corregir la acidosis que disminuye la calciuria.

Litiasis cálcica asociada a hipercalcemia

En estos casos es necesario establecer el diagnóstico y el tratamiento del trastorno subyacente. La etiología más común es el hiperparatiroidismo primario, que se resuelve con tratamiento quirúrgico.

Litiasis cálcica asociada a hiperuricosuria

El tratamiento consiste en una reducción del contenido en purinas de la dieta, con el objetivo de alcanzar una disminución de la excreción de ácido úrico por la orina. Si las medidas dietéticas no son suficientes, se ha de administrar alopurinol (Zyloric® comprimidos de 100 y 300 mg), en dosis de 100-300 mg/24 horas. También puede ser útil la alcalinización de la orina con Uralyt urato® 2,5 g/8 horas o Acalca® 3 comprimidos/12 horas.

Litiasis cálcica asociada a hipocitraturia

El objetivo del tratamiento de los pacientes con hipocitraturia es aumentar la excreción de citrato urinario, hecho que puede ayudar a prevenir la formación de nuevos cálculos. Esto se consigue con la administración de *citrato potásico* (Uralyt urato® 2,5 g/8 horas o Acalca® 3 comprimidos/12 horas).

Litiasis cálcica asociada a hiperoxaluria

Frente a una hiperoxaluria primaria el tratamiento médico es poco efectivo, aunque se recomienda una ingesta abundante de líquidos y una dosis de piridoxina (Benadon®: comprimidos de 300 mg) de 300 mg/día (máximo 1000 mg/día). Los pacientes que no responden pueden ser tratados con *ortofosfatos* (fosfato potásico 750 mg/12 horas) y en los casos graves que cursen con insuficiencia renal y oxalosis se ha ensayado el trasplante combinado de hígado y riñón, que corrige el defecto enzimático y la hiperoxaluria. En el caso de una hiperoxaluria secundaria o idiopática se aconseja reducir el contenido de oxalato de la dieta, suministrar *carbonato cálcico* (Caosina®, sobres de 2,5 g, igual a 1 g de Ca) en dosis de 1 a 4 g/día, porque el calcio se une al oxalato en la luz intestinal formando un compuesto no absorbible, o bien administrar colestiramina en dosis de 4 g tres veces al día.

Litiasis cálcica idiopática

En estos casos, además de aplicar las normas generales, es recomendable administrar *tiazidas* y *citrato potásico* (Uralyt urato® 2,5 g/8 horas o Acalca® 3 comprimidos/12 horas).

Litiasis úrica

Es la que mejor responde al tratamiento, ya que es posible disolver los cálculos existentes y evitar la formación de otros nuevos. Los objetivos del tratamiento son dos: alcalinizar la orina manteniendo un pH urinario entre 6,5 y 7, y disminuir la excreción urinaria de ácido úrico. Al alcalinizar la orina, el ácido úrico pasa a la forma disociada, mucho más soluble. La alcalinización se consigue con *bicarbonato sódico* (sellos de 1 g) en dosis de 3-6 g/día fraccionados en varias tomas, o con *citratos* (Uralyt urato® 2,5 g/8 horas o Acalca® 3 comprimidos/12 horas). Si el pH urinario es inferior a 6,5 en el momento de ir a dormir, se reforzará la dosis de alcalinos o se administrarán 250 mg de *acetazolamida* (1 comprimido de Edemox®). La administración de *alopurinol* (Zyloric® comprimido de 100 y 300 mg) está indicada en aquellos pacientes que no responden a la hidratación ni al tratamiento con alcalinos o que excretan una cantidad de ácido úrico en orina superior a 1000 mg/día.

Litiasis cistínica

Las primeras medidas que se han de adoptar consisten en disminuir la concentración urinaria de cistina y aumentar su solubilidad. El primer objetivo se consigue incrementando la ingesta de líquidos a 4-7 l/día, y el segundo alcanzando un pH urinario de 7-7,5 por medio de alcalinizantes: bicarbonato sódico, citratos, aguas minerales bicarbonatadas y zumos de frutas cítricas. Si las medidas conservadoras no han sido efectivas, se puede iniciar el tratamiento farmacológico, que consiste en administrar fármacos que se unen a la cistina, promoviendo su conversión a cisteína, sustancia mucho más soluble. Los fármacos más utilizados son la *D-penicilamina*, la *alfamercaptopropionglicina* y el *captopril*, que se unen a la cistina a través del grupo disulfido. La penicilamina (500 mg divididos en dos dosis) suele ser efectiva, pero su uso está limitado por la alta frecuencia de efectos secundarios. Por este motivo se recomienda suspender el tratamiento después de disolver la litiasis y reintroducirlo si recidiva. El nombre comercial de este fármaco es Cupripen® y se dispone en comprimidos de 250 mg. Todavía hay poca experiencia con el uso de captopril (50-100 mg/día) para recomendar su uso de forma electiva.

Litiasis por cálculos de estruvita

El diagnóstico se realiza al observar *cálculos coraliformes* en alguna prueba de imagen. Es un tipo de litiasis de manejo fundamentalmente urológico y que se ha de considerar grave por las complicaciones que puede causar: obstrucción con anulación funcional renal, nefritis intersticial y pielonefritis. Los cálculos constituyen un foco continuado de sepsis, ya que se infectan por gérmenes productores de ureasa alojados en el intersticio, lo que hace imposible erradicar la infección. En estas litiasis se ha de combinar el tratamiento médico con la litofragmentación extracorpórea por ondas de choque o con la extracción del cálculo por vía percutánea. Primero se ha de practicar un urocultivo con su correspondiente antibiograma para iniciar, 48 horas antes de la litofragmentación, el tratamiento con el antibiótico adecuado, que se ha de administrar durante un mínimo de 14 días,

asociando *ácido acetohidroxámico*. Este ácido es un inhibidor de la ureasa, con lo que se consigue evitar la perpetuación del medio adecuando para la precipitación de la estruvita. La dosis es de 750 mg/24 horas (3 cápsulas de Uronefrex® al día), distribuidos en tres tomas. Se ha de controlar la aparición de toxicidad, que siempre es dependiente de la dosis y desaparece al suspender el tratamiento. Se han de efectuar cultivos de orina seriados e instaurar el tratamiento correspondiente si son positivos. También se requiere un seguimiento radiológico o ecográfico, con la finalidad de detectar posibles recidivas del cálculo y fragmentarlo antes de que adquiera grandes dimensiones.

LITOTRICIA

La litotricia por ondas de choque está indicada en cálculos de tamaño comprendido entre 10 y 25 mm en cualquier localización, con vías urinarias permeables distalmente al cálculo y con un riñón homolateral funcionando.

Las contraindicaciones de la litotricia pueden ser:

Absolutas:

- Trastorno de la coagulación.
- Riñón homolateral a la litiasis no funcionante y no recuperable.
- Gestación.

Relativas (a valorar conjuntamente con la unidad de litotricia):

- Cálculos de cistina.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Monorreno anatómico o funcional.
- Portador de marcapasos.
- Aneurisma aórtico o renal.
- Deformidades esqueléticas.
- Obesidad mórbida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asplin JR, Favus MJ, Coe FL. Nephrolithiasis. En: Brenner B, Rector F, eds. The Kidney. Vol II. 5.ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 1996. pp. 1893-935.
2. Bushinsky DA. Nephrolithiasis. JASN 1998;9:917-23.
3. Pak CYC. Kidney stones. Lancet 1998;351:1797-801.
4. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med 1992;327:1141-52.
5. Pak CYC. Etiology and treatment of urolithiasis. Am J Kidney Dis 1991;18:624-37.

TABLAS

Tabla 1. Estudio metabólico de las litiasis. Perfiles de laboratorio

Perfil	L1 (dieta libre)	L2 (dieta libre)	L3 (dieta baja en Ca y Na)*
<i>Sangre</i>	BUN Creatinina <i>Clearance</i> de creatinina Ácido úrico Na y K Calcio y fósforo Fosfatasas alcalinas Hemograma completo Glucemia Proteínas totales Albúmina sérica	BUN Creatinina <i>Clearance</i> de creatinina Ácido úrico Na y K Calcio y fósforo Cloro Magnesio Fosfatasas alcalinas Hemograma completo Glucemia Proteínas totales Albúmina sérica Equilibrio ácido-base	Calcio y fósforo <i>Clearance</i> de creatinina PTH/Vitamina D Proteínas totales Albúmina sérica
<i>Orina</i>	Sedimento Proteinuria de 24 horas pH** Calciuria y fosfaturia Ácido úrico Sodio Urinocultivo	Sedimento Proteinuria de 24 horas pH** Calciuria y fosfaturia Ácido úrico Sodio Urinocultivo Oxaluria Cistinuria Citratúria Magnesuria	pH Calciuria y fosfaturia Sodio

PTH: hormona paratiroidea.

*Dieta con 400 mg de calcio y 100 mEq de Na (ver anexo 1).

**El pH debe solicitarse en orina «recién emitida».

Tabla 2. Valores normales en orina

Sustancia	Valor normal o límite superior	
	Varón	Mujer
Calcio* (mg/24 h)	300	250
(mg/kg/24 h)	4	4
Ácido úrico (mg/24 h)	800	750
Fósforo* (mg/24 h)	900	1300
Oxalato (mg/24 h)	40	40
Citrato (mg/24 h)	300-900	300-900
Cistina		
Cualitativo	Negativo	Negativo
Cuantitativo (nmol/mg creat)	< 233	< 233
Magnesio* (mg/24 h)	70-180	70-180

*Modificable por la dieta.

Tabla 3. Criterios diagnósticos

	HCA	HR	ATR	HPI	LCHU	Hipocitraturia	HOE	PRP	LCHM	Úrica	Cist
Suero											
Ca 2+	N	N	N	↑	N	N	N	N	N	N	N
P	N	N	N	↓	N	N	N	↓	N	N	N
PTH	N	↑	N	↑	N	N	↑	N	N	N	N
Orina											
Ca 24 h (restricción)	N	↑	↑	↑	N	N	↓	↑	N	N	N
Oxalato	N	N	N	N	N	N	↑	N	N	N	N
Ac. úrico	N	N	N	N	↑	N	↓	N	N	N/↑	N
Citrato	N	N	↓	N	N	↓	↓	N	N	N	N
pH	N	N	↑	N	N	N	↓	N	N		N
Cistina	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	↑
Magnesio	N	N	N	N	N	N	↓	N	↓	N	N
Tipo litiasis	Ca*	Ca	Ca	Ca	Ca	Ca	Ca	Ca	Ca	Úrica	Cist**

ATR: acidosis tubular renal; HCA: hipercalcemia absorptiva; HOE: hiperoxaluria entérica; Hipocitraturia: hipocitraturia idiopática; HPI: hiperparatiroidismo primario; HR: hipercalcemia renal; LCHM: litiasis cálcica hipomagnesúrica; LCHU: nefrolitiasis cálcica hiperuricosúrica; PRP: pérdida renal de fosfato; PTH: hormona paratiroidea; Úrica: litiasis úrica; Cist: litiasis cistínica.

*Ca: litiasis cálcica.

**Cist: litiasis cistínica.

Tabla 4. Tratamiento específico

Enfermedad	Tratamiento	Comentarios
Hipercalciuria absortiva	Tiazidas: Hidroclorotiazida 25-50 mg Clortalidona 50 mg/día Si persiste la hipercalciuria: Amiloride 5-10 mg/día Si persiste la hipercalciuria: Citrato potásico (Uralyt-urato® 2,5 g/12 h o Acalca® 2 comprimidos/12 h)	Evitar hipo-K Si aparece, dar citrato potásico
Hipercalciuria renal	Hidroclorotiazida 25-50 mg/día Se potencia con amiloride 5 mg/día	
Acidosis tubular renal	Bicarbonato sódico 3-6 g/día Citrato potásico (Uralyt urato® 2,5 g/8 h o Acalca® 3 comprimidos/12 h)	Mejora la hipo-K y la acidosis (en ocasiones se requieren dosis altas > 120 mEq/día)
Hiperparatiroidismo primario	Paratiroidectomía	
Nefrolitiasis cálcica hiperuricosúrica	Reducción de purinas la dieta Alopurinol 100 mg/día Citrato potásico (Uralyt urato® 2,5 g/8 h o Acalca® 3 comprimidos/12 h)	
Hipocitraturia idiopática	Citrato potásico (Uralyt urato® 2,5 g/8 h o Acalca® 3 comprimidos/12 h)	Mantener pH urinario entre 6,5-7
Hipomagnesuria	Lactato magnésico (500 mg/comprimido) (47 mg de Mg) 2 comprimidos/8 h	Alerta, puede dar diarreas. El lactato es mejor tolerado que el hidróxido o el óxido de magnesio
Pérdida renal de fosfato	Fosfato sódico o fosfato potásico 750 mg/12 h	
Hiperoxaluria entérica primaria	Hidratación abundante Piridoxina (300 mg) Si no responde, ortofosfatos (fosfato potásico 750 mg/12 h) Si no responde y cursa con insuficiencia renal y oxalosis, trasplante combinado hígado-riñón	Malos resultados
Hiperoxaluria secundaria (malabsorción)	Disminuir entradas de oxalato Carbonato de calcio 1-4 g/día Colestiramina 4 g/8 h	

Enfermedad	Tratamiento	Comentarios
Litiasis úrica	Citrato potásico (Uralyt urato® 2,5 g/8 h o Acalka® 3 comprimidos/12 h) Bicarbonato sódico 3-6 g/día Alopurinol 100-300 mg	Mantener pH urinario entre 6,5-7 Mantener pH urinario entre 6,5-7 Recomendado si existe hiperuricemia o marcada hiperuricosuria
Litiasis cistínica	Hidratación abundante Citrato potásico (Uralyt urato® 2,5 g/8 h o Acalka® 3 comprimidos/12 h) Añadir penicilamina si no es eficaz el tratamiento conservador Penicilamina (Cupripen® 250 mg/12 h) Captopril 50-100 mg/día	Mantener pH urinario entre 7-7,5 Efectos secundarios importantes (dermatitis, síndrome nefrótico, pancitopenia) Eficacia no demostrada

ANEXOS

Anexo 1. Dieta para la recogida del perfil L3 (bajo contenido en Ca y Na)

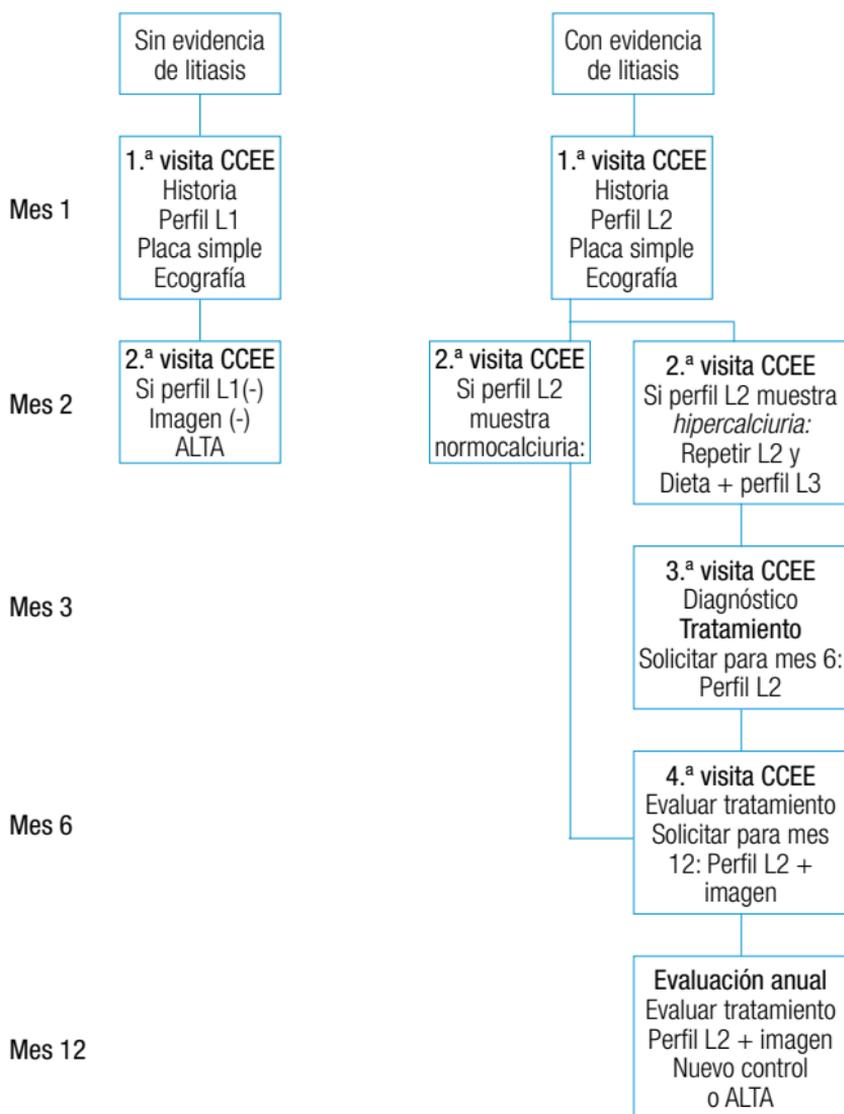
Composición química de la dieta		
Valor calórico total		2300 cal
Proteínas	73 g	13 %
Lípidos	90 g	35 %
Glúcidos	297 g	52 %
Na	2 g	82 mEq
Ca	400 mg	
Cantidad de alimentos permitida al día		
Carne	200 g	
Huevos	1	
Vegetales	300 g	
Patatas	200 g	
Fruta	300 g	
Cereales	50 g	
Pan	150 g	
Mantequilla	15 g	
Aceite	50 g	
Azúcar	50 g	
Mermelada	30 g	

Anexo 2. Recomendaciones para una dieta baja en oxalatos

	Alimentos permitidos	Alimentos que se han de evitar
Bebidas	Café (máximo 1 taza día) Bebidas carbónicas sin cola Zumos de fruta no enriquecidos con vitamina C	Té Bebidas de cola Cerveza Batidos de chocolate
Carne	Todas	Ninguna
Féculas	Permitidas, excepto:	Boniato
Vegetales	Todas, excepto:	Remolacha, zanahoria, judía tierna, espinacas, acelgas, nabo, perejil, tomates, calabaza, chirivía
Frutas	Todas, excepto:	Naranja, mandarina, pera, uva, grosella, higos
Otros		Chocolate, cacao, nueces, cacahuetes

Anexo 3. Recomendaciones para una dieta baja en purinas

Alimentos prohibidos
<i>Visceras:</i> hígado, riñón, lengua, corazón, «callos», <i>foie-gras</i> .
<i>Carnes:</i> cerdo, embutidos, jamón.
<i>Pescado:</i> anchoas, sardinas, salmón, atún, «boquerón».
<i>Mariscos:</i> langosta, langostinos, bogavante, percebe, cangrejo, centollo, nécora, gamba.
<i>Moluscos:</i> almejas, ostras, vieiras, mejillones, calamar, pulpo, sepia.
<i>Productos de caza:</i> conejo, liebre, jabalí, faisán, perdiz, pato, paloma, codorniz.

Anexo 4. Esquema de actuación (litiasis cálcica)

Nota: los pacientes con otra alteración metabólica distinta de la hipercalciuria (litiasis úrica, cistinuria, etc.) seguirán controles acordes con su situación.

UNIDAD DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

NEFROLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

CRITERIOS DE REMISIÓN A LA UNIDAD DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

VISITAS A LA UNIDAD DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

OBJETIVOS QUE SE HAN DE CONSEGUIR

INFORMACIÓN SOBRE TRATAMIENTO SUSTITUTIVO RENAL

INFORMACIÓN DIETÉTICA AL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

POLÍTICA DE VACUNACIONES

INICIO DEL TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Aleix Cases Amenós

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) (estadios 4-5) se asocia a una elevada morbimortalidad, aparición de alteraciones metabólicas asociadas a la enfermedad renal crónica (ERC) y disminución de la calidad de vida. Además, el inicio del tratamiento renal sustitutivo (TRS) se asocia con una morbimortalidad elevada. Por ello, se ha insistido en la remisión temprana al nefrólogo con el fin de identificar posibles causas reversibles de la ERC, tratamientos que retrasen la progresión de la enfermedad, manejo de las complicaciones metabólicas asociadas a la ERCA, educación al paciente sobre las diferentes opciones de TRS y preparación óptima para la técnica de diálisis elegida o el trasplante renal.

Con el objetivo de mejorar los resultados, recientemente se han creado unidades multidisciplinarias y especializadas de ERCA, con el fin de reducir la morbimortalidad antes y al inicio del TRS, mejorar el manejo de las complicaciones asociadas a la ERCA y la calidad de vida de los pacientes, retrasar la progresión de la enfermedad, informar al paciente de las diferentes opciones de TRS para que pueda elegir la técnica más adecuada para él, prepararlo para un inicio a tiempo y de forma óptima, así como proporcionar un manejo especializado orientado a mejorar la calidad de vida del paciente que llega a ERC estadio 5 que decide tratamiento conservador.

La creación de unidades de ERCA multidisciplinarias se ha asociado con una reducción de la morbimortalidad antes y al inicio del TRS, un retraso en la progresión de la ERC, un aumento de la elección de la diálisis peritoneal o el trasplante renal anticipado como opciones terapéuticas, un menor inicio de hemodiálisis con catéter y una reducción de costos, entre otras ventajas.

Por todo ello se decidió la creación de la Unidad de ERCA dentro de la Sección de Diálisis en el Hospital Clínic de Barcelona. Este protocolo se ha diseñado para estandarizar el manejo de los pacientes con ERCA.

CRITERIOS DE REMISIÓN A LA UNIDAD DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

Según se determinó en su día, serán remitidos a la consulta de ERCA del Hospital Clínic de Barcelona los pacientes con un filtrado glomerular estimado (FGe) < 25 ml/min, especialmente si presentan deterioro progresivo de la enfermedad (≥ 5 ml/min/año), a fin de conseguir un manejo más adecuado de las complicaciones de la ERC, reducir la morbimortalidad, retrasar la progresión de la enfermedad, proporcionar información sobre las distintas opciones de TRS, para que el paciente decida la opción mejor para él, y prepararlo para que inicie el TRS de forma óptima y a tiempo.

Los factores de riesgo de progresión de la ERC son: edad (joven), proteinuria, hipertensión arterial (HTA), enfermedad renal primaria (diabetes mellitus, enfermedades glomerulares), progresión documentada o complicaciones de la ERC (anemia, hiperparatiroidismo, etc.).

VISITAS A LA UNIDAD DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

Primera visita

- Introducir o cambiar a estatus **prediálisis** en el programa Nefrolink.
- Completar la historia clínica del paciente.
- Exploración física.
- Revisión de la medicación y prescripción de fármacos.

Analíticas que se han de solicitar (si no se dispone de ellas previamente):

- Creatinina, nitrógeno ureico (BUN), uricemia.
- Equilibrio ácido-base.
- Ionograma, Cl.
- Ca, P, hormona paratiroidea intacta (PTHi), 25(OH) vit D3.
- Perfil hepático (bilirrubina, GOT, GPT, GGT, fosfatasas alcalinas).
- Glucemia.
- Colesterol y fracciones, triglicéridos.
- Vitamina B₁₂, ácido fólico (si hay anemia).
- Proteínas totales, proteinograma, albúmina sérica.
- Sideremia, transferrina, IST, ferritina.
- Hemograma completo, reticulocitos.
- Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) (si hay diabetes mellitus).
- Tiempo de protrombina, tiempo de cefalina.
- Serologías víricas completas: HBsAg, anti-HBs y anti-HBc, anti-VHC y anti-VIH.

Exploraciones complementarias (si no se dispone de ellas previamente):

- Electrocardiograma.
- Radiología de tórax (PA y perfil).
- Ecografía abdominal.

Visitas sucesivas

- Revisar/actualizar la historia clínica si procede.
 - Exploración física.
 - Revisar analítica.
 - Revisión de medicación y prescripción de fármacos.
- #### Analíticas que se han de solicitar (en las visitas sucesivas):

- Creatinina, BUN, uricemia.
- Equilibrio ácido-base.
- Ionograma, Cl.
- Ca, P.
- Perfil hepático (bilirrubina, GOT, GPT, GGT, fosfatasas alcalinas).
- Glucemia.
- Colesterol, triglicéridos.
- Proteínas totales, albúmina sérica.
- Sideremia, transferrina, IST, ferritina.
- Hemograma completo.
- Tiempo de protrombina, tiempo de cefalina.

Otras pruebas:

- Fracciones del colesterol, cada año o si hay inicio/cambio de dosis de hipolipemiante.
- HbA_{1C} si hay diabetes mellitus.
- PTHi o 25(OH) vit D3 (según protocolo de metabolismo óseo mineral).
- Vitamina B₁₂, ácido fólico, reticulocitos (si hay anemia y no disponemos de valores previos).
- Serología VHB (virus de la hepatitis B), VHC (virus de la hepatitis C) y VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) si se prevé inicio próximo de hemodiálisis (los centros satélites solicitan serologías recientes < de 2 meses para aceptar el paciente).

OBJETIVOS QUE SE HAN DE CONSEGUIR**Presión arterial**

El objetivo de control de la HTA será < 130/80 mmHg si hay albuminuria (> 30 mg/día); o < 140/90 mmHg si no la hay (< 30 mg/día). El control de la presión arterial retrasa la progresión de la ERC, especialmente en pacientes con proteinuria; además reduce el riesgo cardiovascular y la hipertrofia del ventrículo izquierdo. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) son los antihipertensivos de elección en pacientes con nefropatía diabética y no diabética con proteinuria (albuminuria > 30 mg/día), aunque debe valorarse el riesgo-beneficio en la ERCA (riesgo de deterioro de la función renal y/o hiperkaliemia). Dado que estos pacientes suelen requerir más de un fármaco para el control de la presión arterial, se ha de plantear incluir diuréticos del asa, aunque no hay unanimidad al respecto, las tiazidas parecen tener escaso efecto en pacientes con ERC estadios 4-5. Se recomienda evitar los diuréticos ahorradores de potasio si el FGe < 30 ml/min/1,73 m² o reciben de forma concomitante IECA o ARA II.

Diabetes mellitus

El control de la glucemia en pacientes diabéticos (HbA_{1C} < 7 %) ha demostrado ser útil para prevenir la aparición o retrasar la progresión de la nefropatía diabética, especialmente si se implementa en las fases tempranas de normoalbuminuria y microalbuminuria. Por otro lado, en el manejo del paciente diabético con ERCA, dado que se trata de un paciente pluricomplejado y con una diabetes evolucionada, debe valorarse la relación riesgo/beneficio (hipoglucemia) de un control óptimo de la glucemia. En los pacientes con ERCA es conocido que el riesgo de hipoglucemia está aumentado. En los pacientes remitidos a la unidad es importante revisar la medicación con antidiabéticos orales para aconsejar al médico de atención primaria su modificación si procede (evitar metformina, atención a las sulfonilureas, etc.).

Según la ficha técnica, varias guías y diversas revisiones, el tratamiento con metformina está contraindicado en pacientes con FGe < 30 ml/min.

Las sulfonilureas, incluso aquellas que no precisan ajuste de dosis en la ERC, se asocian a un mayor riesgo de hipoglucemia, riesgo que ya está aumentado en la ERC. La repaglinida (en sustitución de las sulfonilureas) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, especialmente la linagliptina, que no requiere ajustes de dosis, pueden ser eficaces y seguros en los pacientes con ERCA.

Dislipemia

Dado que los pacientes con ERCA se han considerado de muy alto riesgo cardiovascular y conocidos los resultados del estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection), los objetivos del tratamiento de la dislipemia serán conseguir unos niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) < 100 mg/dl (< 70 mg/dl si hay enfermedad coronaria). Algunas guías europeas de riesgo cardiovascular recientes, como las de la European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society o la guía de prevención cardiovascular, indican objetivos de c-LDL < 70 mg/dl en pacientes con estadios 4-5 de ERC. En pacientes con hipertrigliceridemia hay que considerar niveles de colesterol no HDL (lipoproteínas de alta densidad) < 130 mg/dl. Aunque las estatinas reducen la proteinuria, no está claro que retrasen la progresión de la enfermedad y es posible que exista heterogeneidad en este aspecto. Dados los objetivos de reducción de c-LDL, sería aconsejable utilizar «superestatinas» en dosis ajustadas para la ERC (atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina). Otros objetivos que se han de considerar son el c-HDL > 40 mg/dl y los triglicéridos < 150 mg/dl.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los fibratos (fenofibrato o gemfibrozilo) están contraindicados en la ERCA (estadios 4-5), así como el gemfibrozilo en combinación con las estatinas, por lo que ha de considerarse el uso de ácidos grasos omega 3 en el tratamiento de la hipertrigliceridemia de estos pacientes (Omacor® en dosis de 2-4 g/día).

Asimismo, la dieta debe ser parte integrante del manejo de la dislipemia y se aconseja:

- Grasas saturadas: < 7 % del total de calorías.
- Grasas poliinsaturadas: 10 % del total de calorías.
- Grasas monoinsaturadas: 20 % del total de calorías.
- Grasa total: 25-35 % del total de calorías.
- Colesterol: < 200 mg/día.
- Carbohidratos: 50-60 % del total de calorías.

Tabaquismo

Debe procurarse el cese del hábito tabáquico. Estudios clínicos recientes han confirmado la asociación entre **tabaquismo** y un mayor riesgo de deterioro de la función renal. Aunque no hay estudios prospectivos que demuestren el beneficio renal de la supresión del uso de tabaco, se recomienda implementar esta intervención por el beneficio que tiene en la prevención de la enfermedad cardiovascular y la neoplasia pulmonar, además de por su posible efecto nefroprotector.

Medidas higiénico-dietéticas

Dieta hipoproteica. El papel de la dieta hipoproteica en retrasar la progresión de la ERC es controvertido. En general, las guías recomiendan una restricción proteica de 0,8 mg/kg/día y que la ingesta calórica sea de 35 kcal/kg/día en sujetos menores de 60 años sin obesidad significativa y de 30-35 kcal/kg/día en aquellos mayores de 60 años. En pacientes con ERCA (estadios 4-5) que desarrollan malnutrición proteico-calórica y en los que la malnutrición persiste a pesar de intentos repetidos de optimizar la ingesta de proteínas y calorías, en ausencia de otra causa aparente debe valorarse iniciar TRS.

Ingesta de sal. Se debe reducir la ingesta de sal a menos de 6 g/día.

Obesidad. La obesidad se asocia con frecuencia a otras enfermedades, como diabetes mellitus, HTA y síndrome metabólico, las cuales pueden favorecer el desarrollo y progresión de la enfermedad renal. También hay evidencia de una asociación independiente entre obesidad y daño renal. Por ello es aconsejable recomendar una reducción de peso y mantener el índice de masa corporal entre 18,5-24,9 kg/m². La consulta dietética puede ayudar a aconsejar una dieta hipocalórica adecuada a los pacientes.

Ejercicio. Deben realizarse al menos 30 minutos diarios de caminata, a ser posible la mayor parte de los días de la semana.

Consumo moderado de alcohol. Se permite la ingesta de ≤ 2 copas/día en varones y de ≤ 1 copa/día en mujeres.

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica es un predictor independiente de progresión de la ERC, probablemente debido al aumento de la producción de amonio y a la activación de la vía alternativa del complemento, lo que resulta en un mayor daño túbulo-intersticial. La acidosis promueve el catabolismo proteico y la disminución de la síntesis de albúmina. La suplementación con bicarbonato para elevar el nivel sérico al rango normal alto se asocia con una mayor lentitud de la progresión de la ERC y una mejoría del estado nutricional. Otros efectos beneficiosos de la corrección de la acidosis incluyen la mejora de la enfermedad ósea metabólica y de la pérdida de masa muscular, de la hipoalbuminemia, de la resistencia a la insulina y de la función tiroidea anormal. Se requieren más estudios en un número mayor de pacientes para confirmar el efecto beneficioso de la suplementación con bicarbonato en el retraso de la progresión de la ERC. Es razonable la prescripción de bicarbonato para mantener los niveles de bicarbonato sérico ≥ 22 mEq/l. **Dosis inicial 0,5-1 mg/kg/día.** Recientemente se ha aconsejado una dieta rica en frutas y verduras para reducir la carga ácida de la ingesta y mejorar la acidosis metabólica de la ERC, pero debe hacerse bajo control estrecho por el riesgo de hiperkaliemia.

Hiperuricemia

Aunque no hay evidencias claras que recomienden el control de la hiperuricemia, algunos estudios pequeños controlados han demostrado el beneficio del alopurinol en dosis bajas sobre la reducción del riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad.

Hiperkaliemia

Se han de evitar niveles de $K > 5,5$ mEq/l. Para ello, se ha de valorar la dieta y la prescripción de diuréticos del asa. También se debe reconsiderar la medicación que pueda aumentar los niveles de K y el empleo de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona; evitar diuréticos distales o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Anemia y parámetros férricos

Ver los protocolos de anemia.

Alteraciones del metabolismo óseo mineral

Ver los protocolos de alteraciones del metabolismo óseo mineral.

Recomendaciones generales

Se instruirá a los pacientes y los médicos de atención primaria para evitar agentes nefrotóxicos, como, por ejemplo, contrastes radiológicos (incluido el gadolinio), AINE, aminoglucósidos, ciertos retrovirales, cisplatino, fosfato sódico oral para preparación de colonoscopias, etc. Se deben preservar las venas para un futuro acceso vascular para hemodiálisis.

INFORMACIÓN SOBRE TRATAMIENTO SUSTITUTIVO RENAL

El paciente remitido a la unidad de ERCA debe serlo también a la Unidad de Formación del TRS, donde será informado de la ERC y de las diferentes opciones de tratamiento de que dispone (conservador o TRS mediante hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal de donante vivo). Se ha de recomendar también al paciente y a sus familiares que consulten el programa Elección, de la Sociedad Española de Nefrología, en: www.amgen.es/web/programa-eleccion/inicio.html, para reforzar su información y mejorar su toma de decisión.

- Si el paciente decide hacer hemodiálisis, será remitido a la Unidad Funcional Acceso Vascular para colocar un acceso vascular cuando el FGe sea < 20 ml/min/1,73 m² (o al menos seis meses antes del inicio previsto de hemodiálisis).
- Si el paciente decide hacer diálisis peritoneal, se remitirá a Unidad de Diálisis Peritoneal para reforzar la formación. Posteriormente se remitirá para seguimiento cuando el FGe sea < 15 ml/min/1,73 m² para la colocación del catéter de diálisis peritoneal, e inicio y seguimiento por la Unidad de Diálisis Peritoneal.
- Si el paciente decide trasplante renal de donante vivo, se ha de remitir a la Unidad de Trasplante Renal.
- Si el paciente decide o por consenso médico-paciente-familia se decide tratamiento conservador, se le informará a él y a sus familiares de las consecuencias, así como de que se prestará el mejor tratamiento médico posible y un seguimiento especializado hasta el momento del final (ver documento de manejo conservador del paciente con ERCA).

INFORMACIÓN DIETÉTICA AL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

Cada dos meses existe una sesión informativa sobre dietética en pacientes con ERCA, impartida por la dietista Srta. Bárbara Romano. Se aconseja remitir a los pacientes a estas sesiones. En ellas, además de información oral, se les entrega información escrita y se aclaran dudas que puedan surgir. Solicitar día de consulta en CCEE. Si se precisa atención dietética individualizada, pedir cita en CCEE con la Srta. Romano.

POLÍTICA DE VACUNACIONES

Los pacientes que no han sido previamente vacunados frente al VHB y que no sean portadores del HbsAg positivo o presenten anticuerpos frente al HBsAg se remitirán al centro de vacunaciones para ser vacunados. Si tras una primera tanda de vacunación el paciente no presenta respuesta inmunitaria (HBsAc < 10 UI), se realizará una segunda tanda. Si después de esta sigue sin desarrollar respuesta inmunitaria, se considerará no respondedor. Los pacientes con HBsAg negativo, HBcAc positivo pero HBsAc negativo serán considerados como no inmunizados y por ello vacunados.

Cada año se realizará la determinación de HBsAc y si es < 10 UI/ml se realizará una vacunación de recuerdo.

Los pacientes que no hayan sido vacunados previamente también serán remitidos para vacunación frente al **neumococo**.

Anualmente, y si no existe contraindicación, se aconsejará a los pacientes que sean vacunados frente a la **gripe estacional** en atención primaria al inicio de la temporada.

INICIO DEL TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

El inicio del TRS debe plantearse cuando el FG es < 15 ml/min/1,73 m² o antes si aparecen signos o síntomas de uremia (serositis, alteraciones electrolíticas o del equilibrio ácido-base, prurito, etc.), dificultad en el control de la volemia o de la HTA o deterioro del estado nutricional o cognitivo.

En general, se iniciará diálisis cuando el FG esté situado entre 8 y 10 ml/min/1,73 m² y será obligatorio cuando el FG sea < 6 ml/min/1,73 m², incluso en ausencia de sintomatología urémica. En personas de riesgo alto debe plantearse el inicio adelantado de las diálisis de forma individualizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abboud H, Henrich WL. Stage IV chronic kidney disease. N Engl J Med 2010;362:56-65.

2. Bayliss EA, Bhardwaja B, Ross C, Beck A, Lanese DM. Multidisciplinary team care may slow the rate of decline in renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:704-10.
3. Curtis BM, Ravani P, Malberti F, Kennett F, Taylor PA, Djurdjev O, et al. The short- and long-term impact of multidisciplinary clinics in addition to standard nephrology care on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:147-54.
4. Rognant N, Alamartine E, Aldigier JC, Combe C, Vendrely B, Deteix P, et al. Impact of prior CKD management in a renal care network on early outcomes in incident dialysis patients: a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2013;14(1):41.
5. Lei CC, Lee PH, Hsu YC, Chang HY, Tung CW, Shih YH, et al. Educational intervention in CKD retards disease progression and reduces medical costs for patients with stage 5 CKD. *Ren Fail* 2013;35(1):9-16.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3(1):1-308.
7. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785-94.
8. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
9. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E, et al.; on behalf of the ERBP Advisory Board. When to start dialysis: updated guidance following publication of the initiating dialysis early and late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2082-6.

Bibliografía *on-line*

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/CKD.php
2. Chronic kidney disease: Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG73>
3. Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. Disponible en: http://www.senefro.org/modules.php?name=news&d_op=detail&idnew=1274

CRISIS HIPERTENSIVA

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO ANTE UNA EMERGENCIA HIPERTENSIVA

ANEXOS

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Se define como crisis hipertensiva una elevación brusca de las cifras de presión arterial (PA), lo que normalmente implica una presión arterial sistólica (PAS) > 180 mmHg y una presión arterial diastólica (PAD) > 120 mmHg. No obstante, los síntomas y las lesiones orgánicas secundarias no siempre dependen de si la PA excede o no ciertos límites. Así, cambios vasculares adaptativos en el curso de una hipertensión arterial (HTA) crónica pueden mitigar las lesiones orgánicas de una crisis hipertensiva. Por ejemplo, enfermos con HTA crónica pueden tener cifras de PAD de 120-140 mmHg sin ninguna sintomatología y, por el contrario, enfermos jóvenes con aumentos agudos de la PAD a cifras de 110 mmHg presentar una encefalopatía hipertensiva. Por tanto, los síntomas y la repercusión orgánica dependen del aumento de la tensión arterial y de la rapidez de instauración. Fisiopatológicamente, son debidas a un aumento brusco de las resistencias vasculares (vasoconstricción), con lesión del endotelio vascular y alteración de la autorregulación del flujo de los diferentes órganos.

Las crisis se clasifican en:

- a) **Emergencia hipertensiva**, cuando hay repercusión orgánica (encéfalo, corazón, riñón, etc.) (tabla 1) y requiere una actuación inmediata para bajar rápidamente la PA (no a valores normales) y evitar complicaciones irreversibles. Normalmente precisan la administración de fármacos por vía parenteral (anexo 1).

Tabla 1. Emergencia hipertensiva. Repercusión orgánica

Sistema nervioso central	Hemorragia intracerebral o subaracnoidea Infarto cerebral Encefalopatía hipertensiva (incluida eclampsia)
Corazón	Infarto de miocardio Angina inestable Edema pulmonar
Riñón	Insuficiencia renal aguda
Aorta	Diseccción aórtica
Sangre	Anemia hemolítica microangiopática

- b) En contraposición, la **urgencia hipertensiva** se caracteriza por la ausencia de *repercusión orgánica* (aguda y atribuible a la crisis) y la PA se puede bajar pausadamente en 24-48 horas. Normalmente se puede tratar con fármacos por vía oral que tengan un inicio de acción relativamente rápido (anexo 2), básicamente nifedipino no retardado.

En el tratamiento de las crisis hipertensivas, el objetivo es bajar la PA para evitar la aparición o el empeoramiento de la repercusión orgánica sin llegar a niveles de normotensión. La PA se debe bajar más o menos rápidamente según la gravedad de los signos y los síntomas secundarios a la lesión orgánica producida por la HTA. El error más frecuente en el tratamiento de las crisis hipertensivas es bajar la PA a nivel de normotensión o por debajo, con el consiguiente descenso de la perfusión tisular y la aparición de isquemia cerebral, miocárdica o insuficiencia renal prerrenal transitoria.

PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO ANTE UNA EMERGENCIA HIPERTENSIVA

Procedimiento terapéutico general

1. Hospitalizar al enfermo preferentemente en la unidad de cuidados intensivos o en una cama monitorizada. Son mejores las medidas intraarteriales de la PA que las obtenidas a través de un brazal, aunque sea por medios automáticos.
2. Obtener una breve historia clínica y exploración física:
 - Intentar determinar la causa de la emergencia hipertensiva: grado de control previo de la HTA, consumo de tóxicos y drogas (cocaína, anfetaminas y derivados), fármacos simpaticomiméticos, etc.
 - Descartar otras causas de encefalopatía o enfermedad que puedan simular una emergencia hipertensiva (epilepsia, ataque de ansiedad, encefalitis, hipercalcemia aguda, golpe de calor, etc.).
 - Evaluar al enfermo con HTA y la repercusión orgánica secundaria (fondo de ojo, electrocardiograma, analítica, etc.).
3. Establecer el objetivo terapéutico en cuanto a cifras tensionales y **apuntarlo** en la historia clínica:
 - La PA no necesita ser normalizada (< 140/90 mmHg) en las primeras 24 horas de tratamiento.
 - Como orientación general y siguiendo las recomendaciones del JNC 7 (2003):

Bajar la PAM ($PAD + [PAS - PAD]/3$) un 25 % entre unos minutos y la 1.^a hora (en la práctica equivale a un descenso de la PAS y la PAD de un 20 %) y después a 160/100 mmHg entre las 2-6 horas posteriores.

Después de este período se aconseja monitorizar la PA a intervalos de 15-30 minutos e **iniciar el tratamiento oral** para ir bajando pausadamente la medicación intravenosa.

- El objetivo terapéutico se debe individualizar dependiendo de la sintomatología, de la perfusión de los órganos vitales, de la edad, etc. Por ejemplo, en niños y adolescentes, el objetivo puede ser más bajo que en los adultos.
 - En emergencias hipertensivas neurológicas se debe reducir más lentamente la PA; el 20 % en un período de 3-6 horas (si la PA está muy elevada) y a una PAD entre 100-110 mmHg en las primeras 24 horas.
4. Seleccionar una medicación antihipertensiva apropiada por vía parenteral (anexo 1) y tener en cuenta las consideraciones generales y específicas de los apartados siguientes y el régimen terapéutico posterior.
 5. Iniciar la medicación oral una vez conseguido el objetivo terapéutico o como máximo a las 24 horas de la instauración de la medicación por vía parenteral. Esto nos permitirá bajar la medicación intravenosa hasta retirarla.

Consideraciones generales para escoger el fármaco que se va a utilizar

1. La experiencia personal con un determinado fármaco se debe tener siempre en cuenta, sobre todo en situaciones de emergencia.
2. Al escoger un fármaco debemos considerar la rapidez de acción, la facilidad de administración y la predisposición del enfermo a los efectos secundarios.
3. A poder ser, no se debe utilizar la vía parenteral más allá de 48 horas.
4. La administración en infusión continua es preferible para titular mejor la dosis y evitar la hipotensión, **expresando la dosis en mg o μ g** (por kg, o por kg/min), **pero nunca en ml de la solución administrada**.
5. En caso de falta de respuesta a un primer fármaco prescrito, antes de cambiarlo debemos tener presente que el dolor o la distensión de la vejiga urinaria puede ser la causa del aumento de la PA y de la resistencia al tratamiento.
6. Evitar en lo posible: a) medicaciones que puedan provocar sedación o somnolencia en enfermos con encefalopatía hipertensiva; b) fármacos antihipertensivos que pueden provocar taquicardia refleja en enfermos con coronariopatía isquémica o aneurisma disecante de aorta; c) la administración de dos o más fármacos vasodilatadores por vía parenteral, ya que podemos provocar fácilmente descensos bruscos de la PA.
7. La furosemida puede ser un fármaco para adjuntar a otros hipertensivos, sobre todo porque el riñón retiene sodio al bajar la presión de perfusión, y puede ser útil en circunstancias de encefalopatía hipertensiva (edema cerebral), insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. Pero en la HTA grave acostumbra a haber una volemia efectiva baja si no hay insuficiencia renal, por lo que un diurético potente, al estimular el SNA y el SRA, puede aumentar, en lugar de bajar, la PA.
8. Raramente provocaremos una hipotensión utilizando un antagonista del calcio por vía oral como el nifedipino (5-10 mg en forma líquida) o el nitrendipino (5 mg en forma líquida), a no ser que estemos ante una situación de hipovolemia. Como alternativa se puede utilizar la nitroglicerina sublingual, como un fármaco antihipertensivo relativamente débil y de acción inmediata.

Consideraciones específicas para escoger un fármaco determinado (anexo 3)

Encefalopatía hipertensiva

Aunque se requiere una reducción rápida de la PA, se debe tener precaución en los enfermos con hipertensión crónica y en los de edad avanzada, ya que se puede empeorar la isquemia cerebral si se normalizan rápidamente las cifras de PA, dado que estos enfermos tienen la autorregulación cerebral desplazada hacia la derecha. La mayoría de los autores consideran el **nitroprusiato sódico** como el fármaco de elección para esta complicación, siempre que no sobrepasemos los límites citados en el objetivo. De todas formas, este fármaco provoca en ocasiones un aumento de la presión intracraneal, por lo que algunos autores consideran que sería mejor empezar con **nicardipino**, **labetalol** o **urapidilo** en aquellos enfermos con HTA crónica o

de edad avanzada. Como la respuesta a estos fármacos no es tan segura ni constante, la mayoría de las veces deberíamos utilizar el nitroprusiato. Además, hemos de tener presente que el edema de la encefalopatía hipertensiva acostumbra a no ser generalizado, sino focal y cambiante, ya que el deterioro de la autorregulación no se produce en todos los territorios por igual ni al mismo tiempo. Están contraindicados los fármacos que producen sedación (metildopa y reserpina), ya que enmascaran la sintomatología. Si durante el tratamiento antihipertensivo el estado neurológico empeora, seguramente hay un edema cerebral. En este caso se deben administrar barbitúricos, esteroides o sustancias osmóticas.

Accidente vascular cerebral

En el accidente vascular cerebral (AVC) hay un aumento inmediato, protector, de la PA a fin de mantener una adecuada presión de perfusión en la zona de penumbra. Así, un descenso artificial de la PA puede conducir a una lesión cerebral más extensa.

En emergencias hipertensivas neurológicas se debe reducir más lentamente la PA: el 20 % en un período de 3-6 horas (si la PA está muy elevada) y una PAD entre 100-110 mmHg las primeras 24 horas.

Según el JNC 7 (2003), inmediatamente después de un infarto cerebral isquémico es apropiado suspender todo tratamiento antihipertensivo (a menos que la PA sea muy alta) hasta que la situación se haya estabilizado. La respuesta hipertensiva del AVC permite una mejor perfusión de las áreas isquémicas y debemos tener presente que la autorregulación de estas áreas está afectada. Aquellos enfermos en los que se indique un tratamiento fibrinolítico requerirán controlar tanto la PA a niveles < 180/105 mmHg (sobre todo las primeras 24 horas de iniciar el tratamiento) con fármacos intravenosos, así como los signos neurológicos por si empeoran.

En el caso de **hemorragia cerebral** o **subaracnoidea** la situación es aún más complicada. Al reducir la PA disminuye el riesgo de más sangrado, pero como la presión de perfusión cerebral es la diferencia entre la PAM y la presión intracraneal, al bajar las cifras de PA puede disminuir la presión de perfusión cerebral y empeorar la isquemia. La presión de perfusión cerebral mínima a partir de la cual ya hay isquemia es de 60 mmHg. En la hemorragia intracraneal, la HTA se debe tratar si la PAS es > 170 mmHg y mantener entre 140 y 160 mmHg. En la hemorragia subaracnoidea, si el enfermo está consciente, la reducción de la PA hace que disminuya el riesgo de resangrado, pero si el nivel de conciencia está afectado es mejor abstenerse si la PA no es muy alta, y tan solo se debe mantener una buena expansión de volumen.

Los fármacos más indicados son la infusión continua de **nimodipino** (especialmente para el vasoespasmio de la hemorragia subaracnoidea), y de **nicardipino** y de **labetalol** si con lo anterior no se obtiene la respuesta deseada. El **nitroprusiato** puede también usarse, pero recordando que puede aumentar la presión intracraneal (evitar en la hemorragia subaracnoidea). El **esmolol** es también una alternativa viable. Están contraindicados los sedantes y el diazóxido por las razones antes mencionadas y la hidralazina por aumentar el flujo cerebral.

A partir de los 3-4 días del AVC se debe iniciar el tratamiento por vía oral: antagonistas del calcio.

Infarto de miocardio y angina inestable

La **nitroglicerina** es el fármaco de elección en estas emergencias hipertensivas debido a que reduce el consumo de oxígeno miocárdico y puede mejorar el flujo coronario. El **labetalol** y el **esmolol** son también opciones válidas. Los β -bloqueadores tienen la ventaja de reducir el consumo de oxígeno miocárdico y la frecuencia cardíaca. Como alternativa también se puede usar el **nicardipino** con un efecto antihipertensivo muy gradual y con pocos efectos secundarios. Está contraindicado el **diazóxido** por aumentar el trabajo del miocardio y es mejor no usar **nitroprusiato**, ya que puede aumentar la lesión isquémica.

Insuficiencia cardíaca

En estas circunstancias hay un aumento de las resistencias vasculares sistémicas junto con sobrecarga de volumen o redistribución, por lo que los vasodilatadores como el **nitroprusiato** (en primer lugar) y la **nitroglicerina** están indicados. **Una vez han disminuido las resistencias vasculares, se puede utilizar furosemida intravenosa**, pero no antes, ya que esta provoca un descenso del volumen plasmático efectivo (hipotensión) y, por venodilatación, una disminución del débito cardíaco y, en ocasiones, un aumento transitorio de la PA por activación del sistema nervioso simpático o el sistema renina. También está indicado el **enalaprilato** como primera opción, pero hay que iniciarlo en dosis bajas, ya que puede provocar una fuerte hipotensión y un deterioro de la función renal. Están contraindicados el **labetalol**, el **esmolol**, el **verapamilo** y el **diazóxido**, por el deterioro de la función ventricular izquierda que pueden provocar.

Insuficiencia renal aguda

Como fármacos de elección tenemos el **urapidilo**, el **labetalol** y el **enalaprilato** (por este orden). Este último fármaco está especialmente indicado en la crisis renal esclerodérmica. El tratamiento antihipertensivo puede reducir el filtrado glomerular y empeorar temporalmente la insuficiencia renal, sobre todo si se acompaña de depleción de volumen. En la insuficiencia renal aguda secundaria a una hipertensión maligna también se puede utilizar el **nimodipino**. En caso de haber sobrecarga de volumen y si el enfermo no está anúrico, la **furosemida intravenosa** puede ser de ayuda.

Diseción aórtica

En esta situación el objetivo es bajar la PA al nivel más bajo tolerado (PAS < 100 mmHg) con fármacos que no provoquen aumento de la frecuencia cardíaca ni de la contractilidad miocárdica. El **esmolol** o el **labetalol** combinados, a continuación, con el **nitroprusiato** es el tratamiento de elección. Es importante el **bloqueo de los receptores beta antes de usar el nitroprusiato**. Si los bloqueadores están contraindicados, se puede utilizar el **verapamilo**. Está absolutamente contraindicado el **diazóxido**, ya que provoca una estimulación de la actividad simpática refleja.

Otras circunstancias especiales

En las **crisis adrenérgicas** (sobredosis de anfetaminas, cocaína, supresión de la clonidina, reacciones a inhibidores de la tiramina-monoamino oxidasa, feocromocitoma), los fármacos más indicados son el **urapidilo** y el **nitroprusiato**. El primero se puede aplicar para la hipertensión posoperatoria. No se citan los bloqueadores alfa pre y postsinápticos (fentolamina y fenoxibenzamina), por no estar siempre disponibles en la farmacia del Hospital Clínic, aunque son los más indicados ante una crisis por feocromocitoma.

En la **eclampsia**, que es una forma de encefalopatía hipertensiva, está indicado utilizar el **labetalol** y contraindicado el enalaprilato. Se aconseja evitar el nitroprusiato, ya que cruza la barrera placentaria. El sulfato de magnesio tiene solo un efecto anticonvulsivante.

En el anexo 4 se incluye un resumen farmacológico de los principales productos empleados en el tratamiento de las crisis hipertensivas

ANEXOS

Anexo 1. Fármacos por vía parenteral para las emergencias hipertensivas

Fármaco	Dosis	Inicio de acción	Duración	Efectos secundarios	Indicaciones específicas
Nitroprusiato-Na	0,25-10 µg/kg por min en infusión i.v. (máx. dosis solo durante 10 min)	0,5-1 min	2-3 min	Náuseas, vómitos, sudación, contracciones musculares, intoxicación tiocianato y cianica (alerta IR y hepática)	Mayoría de emergencias hipertensivas; precaución en presión intracraneal alta o IR
Nitroglicerina	5-100 µg/min en infusión i.v.	2-5 min	5-10 min	Cefalea, taquicardia, vómitos, rubor facial, metahemoglobinemia. Tolerancia	Isquemia coronaria
Nicardipino	5-15 mg/h en infusión i.v.	5-10 min	15-30 min, puede exceder 4 h	Cefalalgias, taquicardia, rubor facial, flebitis local	Mayoría de emergencias hipertensivas, excepto IC aguda; precaución isquemia coronaria
Labetalol	20-80 mg i.v./cada 10 min o 0,5-2 mg/min en infusión i.v.	5-10 min	2-6 h	Broncoespasmo, bloqueo A-V, hipotensión ortostática, náuseas, prurito en la cabeza, escozor en la garganta, parestesias	Mayoría de emergencias hipertensivas, excepto IC aguda
Urapidilo	10-50 mg i.v. en 20 seg/cada 5 min, hasta objetivo (máx. 250 mg/día)	2-5 min	15-20 min	Vértigo, náuseas, cefalalgias, sudación que cede en pocos minutos sin parar perfusión	HTA perioratoria; encefalopatía HTA; insuficiencia renal aguda; crisis adrenérgicas
Enalaprilato	0,25-5 mg i.v. en 5 min/cada 6 h	15-30 min	6-12 h	Insuficiencia renal aguda, hipotensión; en estados hiperreninémicos, respuesta variable	ICVI; evitar en IAM
Hidralazina	10-40 mg i.v. (en 3-5 min), cada 20 min	10-20 min	1-4 h	Taquicardia, hipotensión ortostática, retención hidrosalina, rubor facial, agravación angina	Eclampsia; precaución hipertensión intracraneal

Fármaco	Dosis	Inicio de acción	Duración	Efectos secundarios	Indicaciones específicas
Esmolol	50-500 µg/kg en bolos i.v. (en 1 min), y después 150-300 µg/kg por min en infusión i.v.	1-5 min	10-30 min	Hipotensión, náuseas; contraindicado en asma, insuficiencia cardíaca o bloqueo A-V	HTA perioperatoria; disección aórtica
Fentolamina*	1-15 mg en bolos i.v. o 1-5 mg/min en infusión i.v.	1-2 min	3-10 min	Taquicardia, rubor facial	Exceso de catecolaminas

HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; i.v.: intravenoso.

Anexo 2. Fármacos para el tratamiento oral de las urgencias hipertensivas

Fármaco	Dosis recomendada	Frecuencia	Inicio de acción	Duración
Captopril	25 mg, v.o. (6,5-50 mg)	Repetir cuando sea necesario	15 min	4-6 h
Clonidina	0,1-0,2 mg, v.o.	Repetir cada hora, hasta 0,8 mg total	30-120 min	6-8 h
Furosemida	20-40 mg, v.o.	Repetir a los 60 min	30-60 min	6-8 h
Labetalol	100-400 mg, v.o.	Repetir a los 30 min	30-120 min	8-12 h
Nifedipino no retardado	10-20 mg, v.o.	Repetir a los 30 min	15-30 min	3-5 h
Propranolol	20-40 mg, v.o.	Repetir a los 30 min	15-30 min	3-6 h

v.o.: vía oral.

Anexo 3. Fármacos recomendados para las emergencias hipertensivas

Emergencia hipertensiva	Fármaco de elección
Encefalopatía	1. Nicardipino, o Labetalol, o Urapidilo (en enfermos con HTA crónica y edad avanzada) 2. Nitroprusiato sódico (respuesta más constante)
Accidente vascular cerebral	1. Nicardipino/nimodipino 2. Labetalol 3. Nitroprusiato 4. Esmolol
IAM/angina inestable	1. Nitroglicerina 2. Labetalol o esmolol 3. Nicardipino
Insuficiencia cardíaca	1. Nitroprusiato 2. Nitroglicerina 3. Enalaprilato (iniciar en dosis bajas: alerta IRA)
Insuficiencia renal aguda	1. Urapidilo 2. Labetalol 3. Enalaprilato (+ furosemida si hipervolemia)
Diseccción aórtica	1. Esmolol + nitroprusiato (este orden) 2. Labetalol + nitroprusiato (si bloqueo beta contraindicado: verapamilo)
Crisis catecolaminas	1. Urapidilo 2. Nitroprusiato
Eclampsia	1. Hidralazina 2. Labetalol

HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IRA: insuficiencia renal aguda.

Anexo 4. Resumen farmacológico

Nitroprusiato sódico

Es un fármaco donador de óxido nítrico. Provoca vasodilatación tanto arteriolar como venosa y reduce el consumo de oxígeno del miocardio y la precarga y poscarga cardíaca. De todas formas, en ausencia de insuficiencia ventricular izquierda puede producir una ligera estimulación simpática adrenérgica (aumento de la contractibilidad del miocardio y de la frecuencia cardíaca). No afecta el sistema nervioso simpático ni el central. El nitroprusiato puede redistribuir el flujo en zonas no isquémicas, por lo que es capaz de aumentar la extensión de una lesión miocárdica en enfermos con coronariopatía isquémica. Está contraindicado en el embarazo. Se metaboliza de forma no enzimática a radicales cianicos, los cuales se convierten enzimáticamente en tiocianato por el hígado y son excretados por el riñón. La **toxicidad del tiocianato** se manifiesta en forma de confusión, desorientación, hiperreflexia, trastornos visuales, acúfenos, náuseas y psicosis. Normalmente esta toxicidad no aparece con dosis inferiores a 3 µg/kg por minuto ni durante 72 horas. Los niveles de tiocianato se deberían medir cuando se utilizan dosis superiores, durante más tiempo o en enfermos con insuficiencia renal, y se deberían mantener por debajo de 10 mg/dl. La intoxicación por tiocianato puede dar, a la larga, hipotiroidismo. La **intoxicación cianica** es muy grave y puede aparecer más fácilmente ante una insuficiencia hepática o cuando la dosis total supera los 300 mg o con infusiones superiores a 20 µg/kg por min. La Food and Drug Administration recomienda que la dosis máxima de 10 µg/kg por minuto no se administre durante más de 10 min. Se manifiesta en forma de hipotensión rebelde al tratamiento, acidosis metabólica grave (acidosis láctica por bloqueo del metabolismo oxidativo mitocondrial) con hiperoxemia venosa que lleva muchas veces al éxitus del enfermo. Se diagnostica midiendo la concentración cianica intraeritrocitaria (superior a 75 µg/dl). El tratamiento de esta grave complicación no está disponible en la farmacia del Hospital Clínic: administrar de 4-6 mg de una solución de nitrito sódico al 3 % por vía intravenosa en 2-4 min, seguido de 50 ml de una solución de tiosulfato sódico al 25 %, además de suspender la perfusión del fármaco. Para prevenir esta complicación se debe administrar hidroxocobalamina en dosis de 1 mg/kg de peso (dosis tampoco disponible en el hospital).

Nitroglicerina

Es también un fármaco donador de óxido nítrico muy útil en circunstancias de isquemia miocárdica, ya que dilata los vasos coronarios colaterales. Disminuye la poscarga y el consumo de oxígeno miocárdico. Como el anterior, puede aumentar la presión intracraneal. Es menos hipotensor que el anterior, con una respuesta antihipertensiva menos previsible y puede producir tolerancia, por lo que no debe considerarse fármaco de primera elección en otras circunstancias. Como efectos secundarios podemos citar: cefalalgias, náuseas y vómitos, pero esto se observa cuando se produce un rápido descenso de la PA. En presencia de depleción de volumen produce

taquicardia refleja e hipotensión. Con perfusiones de más de 48 horas se forma meta- hemoglobina que no causa ninguna sintomatología clínica.

Nimodipino/nicardipino

Son antagonistas del calcio, derivados dihidropiridínicos, disponibles por vía intravenosa, con una especial selectividad para los vasos cerebrales en el caso del nimodipino, por lo que está especialmente indicado para el tratamiento de las emergencias hipertensivas que se acompañan de una hemorragia intracraneal (especialmente hemorragia subaracnoidea). Producen un progresivo descenso de la PA con pocos cambios de la frecuencia cardíaca y un pequeño aumento del débito. Posee pocos efectos secundarios. En tratamientos prolongados hay tolerancia.

Labetalol

Es un bloqueador no selectivo de los receptores β y α -adrenérgicos, pero con predominio de los primeros sobre los segundos. También se ha descrito una pequeña acción vasodilatadora directa sobre la fibra muscular lisa vascular. Está disponible por vía intravenosa y oral, y produce un descenso de la PA sin un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca ni del débito miocárdico. Tiene las contraindicaciones de los bloqueadores β -adrenérgicos. Está especialmente indicado en la hipertensión inducida por el embarazo. Puede producir una respuesta paradójica si se utiliza en un feocromocitoma.

Urapidilo

Es un α_1 -bloqueador postsináptico selectivo, de una estructura química diferente a los otros antagonistas como la prazosina o doxazosina, disponible por vía intravenosa, y por tanto apto para ser utilizado en circunstancias en que se sospecha que hay un aumento de catecolaminas. Tiene también algún efecto en el sistema nervioso central. Tiene una vida media de tres horas.

Enalaprilato

Es el único inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II disponible por vía intravenosa. Su respuesta antihipertensiva es variable y difícil de prever, pues depende del estado volémico del enfermo y del grado de estimulación del sistema renina. Está especialmente indicado en la crisis renal esclerodérmica y en la insuficiencia cardíaca congestiva, y contraindicado en el embarazo. Tiene la ventaja de desplazar los límites de autorregulación cerebral a un nivel más bajo, por lo que en caso de una hipotensión brusca protege de la isquemia cerebral.

Esmolol

Es un betabloqueador relativamente cardioselectivo, disponible por vía intravenosa, rápidamente metabolizado por las esterases sanguíneas, por lo que tiene una vida media corta (unos 9 min) y una relativamente larga duración de acción (20 min). Es particularmente útil durante la anestesia para prevenir las perturbaciones hemodinámicas posintubación. Por su efec-

to beta puede usarse como tratamiento adicional para bajar la frecuencia cardíaca en la hipertensión asociada al infarto agudo de miocardio, angina inestable y tirotoxicosis. Además de las contraindicaciones de los bloqueadores β -adrenérgicos, tampoco se ha de utilizar en la hipertensión inducida por cocaína, ya que puede provocar un aumento paradójico de la PA.

Fentolamina

Es un bloqueador no selectivo de los receptores α -adrenérgicos (pre y postsinápticos) muy efectivo en la hipertensión del feocromocitoma, cocaína, amfetamina y derivados e inhibidores de la monoamino oxidasa. Hoy en día casi se utiliza en exclusiva en la primera de estas circunstancias, ya que el nitroprusiato es igualmente efectivo en todas ellas.

ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

DEFINICIONES

SOSPECHA DIAGNÓSTICA

PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO

Dr. Albert Botey Puig

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Una estenosis de la/s arteria/s renal/es o de alguna de sus ramas principales puede ser completamente asintomática (y descubrirse *post mortem*) o presentarse en forma de hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal o una combinación de los dos síndromes. La etiología es múltiple, pero las dos causas más frecuentes son la **arteriosclerosis** (edad más avanzada) y la **displasia fibromuscular** (pacientes más jóvenes). La incidencia de la primera es muy superior a la de la segunda, debido a que a medida que va aumentando la longevidad poblacional hay más tiempo para manifestarse esta complicación vascular.

En el estudio de una **insuficiencia renal crónica** (IRC) hemos de sospechar que esta pueda ser debida, total o en parte, a una estenosis de la/s arteria/s renal/es (enfermedad renal isquémica) en enfermos de edad superior a los 65 años con otros factores de riesgo cardiovascular asociados. En estos casos, el interés no es solo diagnóstico, sino por la posibilidad de tratar un factor isquémico potencialmente reversible. Se calcula que el 15 % de los enfermos que llegan a una IRC terminal y que requerirán diálisis se deben a esta etiología (enfermedad renal isquémica). Hemos de tener presente que la arteriosclerosis de las arterias renales es muy frecuente, que casi siempre progresa, independientemente de que el enfermo sea o no hipertenso, y que con frecuencia la ateromatosis es una complicación de una HTA esencial que, por sí misma, ya puede causar una nefroangioesclerosis (isquemia renal intraparenquimatosa).

DEFINICIONES

Estenosis de la arteria renal: disminución del calibre (diámetro interior) de la arteria. Sinónimo: enfermedad vasculorrenal.

Estenosis de la arteria renal significativa: cuando la estenosis representa una reducción de la luz del 50-60 % o más. En este caso, casi siempre comporta isquemia distal, pero esto también depende de si hay o no circulación colateral.

Estenosis ostial: son aquellas estenosis que están a un máximo de 5 mm de la luz aórtica.

Hipertensión vasculorrenal: es un diagnóstico retrospectivo que implica curación o mejora de la presión arterial (PA) después de corregir la estenosis. Curación: cuando a los tres meses del procedimiento corrector la presión arterial diastólica (PAD) es < 90 mmHg y no necesita medicación antihipertensiva. Mejoría: cuando a los tres meses la PAD es de 91-109 mmHg y ha disminuido al menos un 15 %; o bien si hay una PAD de 91-109 mmHg, con un descenso de al menos un 10 % y la supresión de un fármaco antihipertensivo previo.

Enfermedad renal isquémica: es una insuficiencia renal causada total o parcialmente por una estenosis bilateral o unilateral de un riñón único funcionante. Es también un diagnóstico retrospectivo: mejora de la creatinina plasmática después de corregir la estenosis.

SOSPECHA DIAGNÓSTICA

La patología de la arteria renal uni o bilateral es poco frecuente y, si se enfoca tanto desde el punto de vista de una hipertensión vascularrenal como de una causa de insuficiencia renal, no hay ningún dato patognomónico ni ninguna prueba sin efectos indeseables con suficiente sensibilidad y especificidad como para poder aplicarse en la población general afecta. Clínicamente no hay ningún criterio que pueda diferenciar con certeza una hipertensión esencial de una etiología vascularrenal (las dos acostumbra a ser asintomáticas) y lo mismo sucede con la enfermedad renal isquémica. Por consiguiente, el estudio se debe limitar a aquella población con uno o más signos de sospecha. Hoy en día es mucho más frecuente estudiar esta patología en el contexto de una insuficiencia renal que no como causa de HTA.

Enfermedad renal isquémica

Se debe sospechar una enfermedad renal isquémica en el contexto de individuos de raza blanca, edad avanzada y con hipertensión sistólica grave que presentan además:

1. Una **insuficiencia renal** de causa inexplicable y desconocida, con:
 - Asimetría renal (ecografía).
 - Proteinuria mínima y sedimento normal.
 - **Empeoramiento agudo** del filtrado glomerular por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), pero también al controlar la PA con otro fármaco.
 - Arteriosclerosis **en otros territorios** (cerebral, coronario o periférico).
2. Frecuentes episodios de **insuficiencia cardíaca congestiva** de causa inexplicable, especialmente en individuos cuya función renal se deteriora con tratamiento diurético y en los que se desarrolla un edema pulmonar desproporcionado con su nivel de función cardíaca.

Hipertensión vascularrenal

Se debe sospechar una hipertensión vascularrenal ante:

1. Una hipertensión que se inicia **antes de los 30** años de edad o **después de los 50** (fuera del intervalo en que, con más frecuencia, se inicia la hipertensión esencial). En estos últimos casos hay frecuentemente antecedentes de **tabaquismo** y síntomas de arteriosclerosis en otros territorios.
2. Una hipertensión con evidencias de que se ha iniciado bruscamente en los últimos dos años.
3. Un aumento de las cifras tensionales superior al 15 % en seis meses, durante un período de tratamiento estable, en enfermos con hipertensión esencial y sin causa evidente (por ejemplo, falta de cumplimiento).
4. Una hipertensión **resistente al tratamiento**, entendiendo como tal la incapacidad de disminuir las cifras por debajo de 140/90 mmHg en enfermos con buena adherencia al tratamiento (farmacológico y no

- farmacológico) y que reciban tres fármacos, en que uno de ellos sea un diurético y los otros dos estén prescritos casi en dosis máximas. En enfermos de edad avanzada con hipertensión sistólica aislada, la resistencia se define por la imposibilidad de disminuir la presión arterial sistólica por debajo de 160 mmHg con tres fármacos.
5. Ante una hipertensión con una **excesiva buena respuesta** a los IECA o a los ARA II. La respuesta antihipertensiva a la administración crónica de estos fármacos nos da una orientación del nivel de PA que obtendremos después de corregir la lesión estenótica.
 6. Deterioro de la **función renal al utilizar IECA o ARA**. Estos enfermos tienen una gran probabilidad de estar afectados de una estenosis bilateral de la arteria renal o unilateral en un riñón único. Lo mismo puede pasar, aunque en menor grado, al usar otros hipotensores (antagonistas del calcio, β -bloqueadores) si estos son eficaces.
 7. Empeoramiento brusco de la **función renal** en un enfermo hipertenso.
 8. Presencia de un **soplo abdominal**. Muchos soplos abdominales provienen de una estenosis del tronco celíaco, pero si es de elevada frecuencia, sistólico y diastólico o irradiado, ya sea lateralmente o en la región lumbar, es sugestivo de la presencia de una estenosis de la arteria renal. La intensidad del soplo disminuye o incluso desaparece al controlar la PA.
 9. Otros signos o síntomas de sospecha, pero que raramente son una forma de comienzo de una hipertensión vasculorrenal, son: una hipopotasemia (hiperaldosteronismo secundario), un riñón más pequeño descubierto casualmente, una **HTA acelerada o maligna** (fondo de ojo grado III o IV; es poco frecuente observarla actualmente), una proteinuria o una pérdida del ritmo nictameral, entre otros, aunque todos ellos pueden formar parte de la clínica de esta enfermedad.

PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO

Las pruebas diagnósticas de las que actualmente se dispone para el estudio de la estenosis de la arteria renal son las siguientes:

- Eco-Doppler de las arterias renales.
- Renograma pre y poscaptopril.
- Angiografía por tomografía axial computarizada (angio-TAC).
- Angiografía por resonancia magnética nuclear (angio-RMN).
- Angiografía con contraste yodado (patrón de oro) o con CO_2 .

Como pruebas iniciales en caso de sospecha clínica, y sin ningún riesgo para el paciente, disponemos del renograma y del eco-Doppler, en el bien entendido de que el renograma isotópico solo tiene valor si la creatinina sérica es inferior a 2 mg/dl (aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min). En la práctica, frente a una sospecha clínica casi siempre deberemos solicitar un eco-Doppler. Ambas pruebas tienen cierto significado funcional, mientras que los diferentes tipos de angiografías sirven para obtener un criterio morfológico de la estenosis arterial.

Eco-Doppler

El eco-Doppler de las arterias renales es un método que no resulta afectado por la medicación del paciente (a diferencia del renograma), el nivel de función renal o la presencia de lesiones bilaterales. Este procedimiento, que mide factores hemodinámicos (criterio funcional: velocidad de flujo) en la arteria renal, permite a su vez conocer el tamaño y la morfología renal, y explorar la aorta abdominal y las vías urinarias. Sus desventajas son la dificultad que supone visualizar las dos arterias renales completas y las arterias accesorias (polares), la duración de la exploración y sobre todo que los resultados dependen mucho del observador. Es muy útil para el estudio secuencial de la progresión de una estenosis.

Los parámetros que se miden son:

- **En la arteria renal**, los parámetros que indican una estenosis son el aumento en la velocidad del flujo en algún punto de la arteria y las turbulencias posestenosis. Esta será significativa (superior a un 50-60 %), cuando:
 - Velocidad sistólica máxima > 200 cm/seg.
 - Cociente velocidad reno-aorta > 3,5.

Las limitaciones más comunes son la obesidad, la interposición de gas intestinal y la imposibilidad de realizar una apnea, lo que hace que la visualización completa de ambas arterias renales solo se consiga en un 50-80 % de los casos.

- **En el parénquima renal**, se valora la morfología de la onda Doppler en las arterias intraparenquimatosas (interlobulillares) en el polo superior, medio e inferior de cada riñón (tres mediciones). Se valora como indicativo de una estenosis una onda de morfología «parvus-tardus». Los parámetros que sugieren que existe una estenosis significativa son:
 - Tiempo de aceleración sistólico máximo (TA) > 80 mseg.
 - Índice de aceleración sistólico máximo (IA) < 3 m/seg².

Un índice de resistencia [$IR = (\text{Vel. sist. máx.} - \text{Vel. diast. min.}) / \text{Vel. sist. máx.}$] superior a 0,80, aunque no indica estenosis de la arteria renal, tiene un valor pronóstico negativo en cuanto al éxito de una revascularización. La técnica de la ultrasonografía intravascular podría ayudar al diagnóstico de la estenosis de la arteria renal.

Renograma

El renograma se efectúa pre y posadministración de captopril vía oral (50 mg o 25 mg si el enfermo es joven o está con fármacos que estimulen el sistema renina). La interpretación es un poco diferente si se usa un radiofármaco de eliminación por filtración glomerular como el DTPA (disminución de la amplitud de la curva), por secreción tubular como el Hippuran (alargamiento del TT) o mixta como el MAG3. Es un procedimiento diagnóstico indirecto, que no permite visualizar ni localizar la estenosis y que tiene muchos falsos positivos (hipotensión, dolor, uropatía obstructiva) y negativos (isquemia renal intraparenquimatosa, HTA maligna, estenosis bilateral). Por el contrario, posee mucho valor predictivo negativo. Puede servir para predecir la respuesta al restablecimiento del flujo posangioplastia, con la ventaja

de que no tiene prácticamente ninguna contraindicación; pero presenta los inconvenientes de que no sirve en presencia de insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl) y de que el resultado varía con el uso de medicación antihipertensiva, de modo que es especialmente importante suspender los IECA 15 días antes y los diuréticos 7 días antes de la prueba.

El eco-Doppler y el renograma (si no hay insuficiencia renal) sirven también para el control y el seguimiento del procedimiento terapéutico empleado y se deben repetir:

- Al cabo de un mes del procedimiento terapéutico.
- Cada seis meses durante el primer año.
- Después, cada año.

Igualmente, se repetirán siempre que haya un nuevo signo de sospecha, ya sea un empeoramiento rápido de la función renal o un aumento no fácilmente explicable de las cifras de PA.

Otras pruebas diagnósticas

Cuando las pruebas anteriores no son del todo concluyentes o no coinciden en la valoración o en la lateralidad, se aconseja practicar de forma ambulatoria una **angio-TAC** o una **angio-RMN**, teniendo en cuenta que, en caso de confirmarse el diagnóstico, el paciente no se ahorrará la angiografía previa al tratamiento endovascular (angioplastia, *stent*, cirugía). Además, ambos procedimientos tienen contraindicaciones en presencia de insuficiencia renal.

La **angio-TAC** tiene un papel importante en el diagnóstico morfológico de la enfermedad vascular renal, al ser un procedimiento no invasivo, pero requiere contraste y no permite efectuar la angioplastia en el mismo momento. Es la técnica de elección en pacientes con función renal normal y sospecha de displasia fibromuscular, por su mayor capacidad para visualizar, en comparación con la angio-RMN, las lesiones del tercio distal de las arterias principales y de las ramas secundarias. Además visualiza mejor las arterias accesorias de pequeño calibre. En caso de insuficiencia renal (filtrado glomerular < 30 ml/min), se aconseja preparación profiláctica de la nefropatía por contraste. Es la mejor técnica para valorar las estenosis intra-*stents* si el eco-Doppler no es concluyente. La presencia de calcificaciones concéntricas impide la valoración de las estenosis subyacentes.

La **angio-RMN** magnifica las estenosis y, a veces, presenta artefactos asociados a la técnica que pueden impedir una correcta valoración de las estenosis. Permite ver las estenosis subyacentes a calcificaciones concéntricas. En presencia de insuficiencia renal (filtrado glomerular < 30 ml/min) se deben utilizar los contrastes que aconseja la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (www.esur.org) para minimizar los riesgos de provocar una fibrosis sistémica nefrogénica.

Se están desarrollando nuevas técnicas de RMN que permitirán valorar: a) curva de velocidad en las arterias renales (*cine phase contrast flow measurements*), b) perfusión renal (renograma por RMN) de ambos riñones por separado, c) estudio angiográfico y de perfusión sin administración de gadolinio con contrastes intravasculares que no pasan al parénquima renal, d) estudio de la oxigenación tisular BOLD (*blood oxygen-level dependent*),

que indicaría la existencia de enfermedad isquémica intrarrenal, y e) angioplastia guiada por RMN.

La **angiografía aorto-renal** se debe practicar en aquellos pacientes con fuertes datos de sospecha de estenosis arterial. Con este procedimiento se obtiene un criterio morfológico imprescindible para el diagnóstico de la enfermedad (*gold standard*) y, de confirmarse, permite la práctica de una angioplastia o la colocación de un *stent*. En las estenosis cercanas al 50 % se medirá la presión intravascular a nivel aórtico y posestenosis para confirmar un gradiente de presiones que, si es superior a 30 mmHg, indica que la estenosis es significativa.

En enfermos con una creatinina sérica > 2 mg/dl (filtrado glomerular < 30 ml/min), puede estar indicada la angiografía digital con CO₂, aunque es solo diagnóstica y no permite la angioplastia. La calidad de las imágenes es más bien deficiente, pero suelen ser mejores en la exploración de las arterias de los injertos renales. En pacientes con insuficiencia renal, y para obtener una mayor rentabilidad diagnóstica, a menudo es preferible realizar una angiografía selectiva renal utilizando únicamente 10-20 ml de contraste yodado intravenoso y con la profilaxis adecuada.

Nota

Las pruebas de determinación de la ARP basal y poscaptopril, así como la determinación de la ARP en ambas venas renales, no son actualmente de utilidad debido al gran número de falsos negativos y algún falso positivo. Aunque el 90 % de los enfermos con una estenosis unilateral y lateralización de los valores de la ARP en las venas renales tendrán una respuesta positiva a la angioplastia o cirugía, aproximadamente el 50 % con valores no lateralizados también se beneficiarán de la corrección de la estenosis. La excepción podría ser: a) los enfermos con una estenosis bilateral de la arteria renal en los que la renina en las venas renales podría decidir qué lado contribuye más a la hipertensión, previo únicamente a un tratamiento quirúrgico de la estenosis; b) los enfermos con hipertensión vascularrenal por una trombosis arterial y riñón pequeño, en los que un coeficiente de 1,77 constituye una indicación de nefrectomía (Rossi GP, Cesari M, Chiesura-Corona M, Miotto D, Semplificini A, Pessina AC. Renal vein renin measurements accurately identify renovascular hypertension caused by total occlusion of the renal artery. *J Hypertens* 2002;20:975-84).

HIPERTENSIÓN DE ORIGEN SUPRARRENAL

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

ÍNDICE

FEOCROMOCITOMA

SÍNDROMES DE EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXO

Dr. Esteban Poch López de Briñas

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

FEOCROMOCITOMA

El feocromocitoma, tumor secretor de catecolaminas, es responsable de la elevación de las cifras de presión arterial en un 0,3 % de los pacientes hipertensos. A pesar de su rareza, la alta incidencia de morbilidad y mortalidad cardiovascular en estos pacientes y el beneficio del tratamiento quirúrgico del tumor hacen que el reconocimiento de esta entidad en la población hipertensa sea de crucial importancia.

En el 90 % de los casos el tumor se encuentra en la médula suprarrenal, y es bilateral en el 10 % de los casos. Un 10 % de los feocromocitomas son malignos, con metástasis en los ganglios linfáticos paraaórticos, el hígado, el pulmón y el hueso.

Sospecha clínica de feocromocitoma

Debido a los diferentes patrones de secreción de catecolaminas, la sintomatología del feocromocitoma es muy variada (tabla 1).

Tabla 1. Síntomas y signos más frecuentes en el feocromocitoma

Frecuentes (presentes en más del 30 % de los pacientes)

Hipertensión, cefalea, sudoración excesiva, palpitaciones y taquicardia, ansiedad y nerviosismo, palidez, náuseas y vómitos

Menos frecuentes (presentes en menos del 30 % de los pacientes)

Temblor, dolor torácico, dolor abdominal (epigástrico) o lumbar, debilidad, fatiga, postración, disnea, vértigo, estreñimiento, bradicardia, convulsiones, fiebre

El tumor es sintomático en el 95 % de los pacientes, ocasionalmente con manifestaciones graves, y el 91 % presenta la tríada clásica de cefalea, palpitaciones y diaforesis, con una especificidad y sensibilidad superior al 90 % y, por lo tanto, una historia clínica y una exploración física detallada marcarán la pauta de inicio de los pasos diagnósticos para descartar el feocromocitoma (tabla 2).

Tabla 2. Situaciones en las que se debe descartar la presencia de un feocromocitoma

1. Hipertensión arterial mantenida o paroxística con síntomas y signos sospechosos de feocromocitoma
2. Pacientes con labilidad acentuada de la presión arterial
3. Paroxismos recurrentes de síntomas y signos sugestivos de feocromocitoma, incluso si el paciente está normotenso
4. Historia familiar de feocromocitoma
5. Hallazgo de masa suprarrenal

Asimismo, la presencia de alteraciones electrocardiográficas y analíticas sugestivas de un exceso de catecolaminas, así como de una masa suprarrenal, también obligan a iniciar un *screening* en pacientes por lo demás asintomáticos.

Confirmación bioquímica

Para establecer el diagnóstico de feocromocitoma se ha de demostrar la existencia de un exceso de secreción de catecolaminas.

Determinación de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 o 12 horas

La determinación de catecolaminas libres, adrenalina, noradrenalina y sus metabolitos, metanefrinas y ácido vanilmandélico (AVM) en orina de 24 horas se puede realizar como confirmación diagnóstica en un paciente con sospecha de feocromocitoma.

La determinación de metanefrinas y normetanefrinas tiene una especificidad mayor (se altera menos por fármacos o alimentos) que la de catecolaminas libres y AVM. No obstante, algunos autores recomiendan la determinación combinada de metabolitos y catecolaminas libres, ya que una minoría de pacientes solo presenta elevación de una u otra.

Para la determinación de catecolaminas y metabolitos, el paciente debería estar sin tratamiento debido a la interferencia de los resultados con la toma de ciertos fármacos y alimentos (tabla 3). La determinación de catecolaminas por HPLC y de metanefrinas por espectrometría de masas no se ve interferida por la mayoría de los fármacos antihipertensivos.

Tabla 3. Algunos factores que interfieren en la determinación de catecolaminas y sus metabolitos en orina

Prueba	Aumento	Disminución
Catecolaminas	L-dopa, etanol, isoproterenol, metildopa, teofilina, tetraciclina, eritromicina, clorpromacina, labetalol, aspirina, acetaminofeno, nitroglicerina, nicotina	Metildopa, fenfluramina, clorpromacina, reserpina, contrastes radiográficos, guanetidina
Metanefrinas	Tetraciclinas, IMAO, retirada rápida de clonidina, acetaminofeno (paracetamol), etanol, benzodicepinas, triamterene, labetalol, buspirona	Contrastes radiológicos (metilglucamina), propranolol, fenfluramina
AVM	Catecolaminas exógenas, L-dopa, ácido nalidixico, retirada rápida de clonidina, tetraciclinas, reserpina, nitroglicerina, dieta rica en fenoles	IMAO, metildopa, etanol, clofibrato, disulfiram, fenfluramina, dieta rica en fenoles (vainilla, plátanos, café), aspirina, contrastes, reserpina, imipramina

AVM: ácido vanilmandélico; IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa.

Dado que en pacientes con feocromocitoma que están normotensos entre los paroxismos, o con crisis paroxísticas poco frecuentes, los valores pueden ser normales, se recomienda la realización de varias determinaciones en diferentes muestras de plasma u orina antes de descartar o confirmar el diagnóstico. Muy pocos pacientes con feocromocitoma se quedan sin diagnóstico si se realiza la determinación combinada de catecolaminas libres y metabolitos en muestras repetidas. Entre un 2 % y un 12 % de los pacientes con hipertensión arterial esencial tiene catecolaminas, metanefrinas o AVM elevados en orina de

24 horas; no obstante, la elevación es casi siempre menor al doble del límite superior normal y, en general, menor del 50 %. El 95 % de los pacientes con feocromocitoma tiene valores superiores al doble del límite superior normal.

Determinación de metanefrinas en plasma

Algunos estudios han destacado su elevada sensibilidad, aunque en otros no se ha confirmado. Puede haber falsos positivos (15 %), sobre todo por toma de fármacos, principalmente antidepressivos tricíclicos y fenoxibenzamina y en sujetos mayores de 60 años. Es de elección en pacientes de riesgo elevado (antecedentes personales o familiares) o con imposibilidad de recogida de orina de 24 horas.

La determinación de catecolaminas en plasma **no se recomienda** como prueba de sospecha inicial, debido a que presenta un número alto de falsos positivos y falsos negativos y requiere condiciones muy estrictas de extracción. Al contrario de lo que ocurre con las determinaciones en orina, el nivel de catecolaminas plasmáticas se afecta mucho por las fluctuaciones en la liberación de catecolaminas y aumenta con el estrés, la ansiedad, el dolor, la insuficiencia renal, la cimetidina, los β -bloqueantes y los fármacos que provocan reflejo simpático (diuréticos, vasodilatadores). No obstante, niveles de catecolaminas totales superiores a 2000 pg/ml en un paciente en decúbito con un reposo mínimo de 30 minutos son diagnósticos.

El test de provocación con glucagón

Está restringido a pacientes con niveles normales de catecolaminas urinarias y de plasmáticas por debajo de 1000 pg/ml, en los que exista una sospecha fundada de feocromocitoma, o a aquellos con carcinoma medular de tiroides. Actualmente se realiza muy pocas veces por los peligros que puede entrañar.

Consiste en la administración endovenosa de 1 mg de glucagón y la medición de las catecolaminas totales en plasma antes y 2 minutos después de la infusión. Si las catecolaminas ascienden tres veces su valor basal o si el valor absoluto posinfusión es > 2000 pg/ml, es diagnóstico de feocromocitoma.

Tiene el riesgo de producir elevaciones importantes de la presión arterial, aunque puede ser minimizado con el uso previo de bloqueantes α (prazosín) o de nifedipino, que no interfieren con la prueba. Su especificidad aumenta si se determinan los niveles de noradrenalina.

El test de supresión con clonidina

Está indicado cuando los niveles de catecolaminas en plasma se hallan entre 1000 y 2000 pg/ml y la clínica es sugestiva de feocromocitoma.

Se realiza midiendo los niveles plasmáticos de noradrenalina antes, 2 y 3 horas después de una dosis de 0,3 mg de clonidina por vía oral.

El paciente debe estar libre de medicación hipotensora al menos 12 horas antes del test. Los α bloqueadores no interfieren con la prueba.

Los niveles de noradrenalina descienden más de un 50 % o se normalizan en la hipertensión arterial (HTA) esencial, pero no descienden en el feocromocitoma. Si descienden a menos de 500 pg/ml puede descartarse

el feocromocitoma. Pueden producirse falsos positivos en pacientes que toman β -bloqueantes o cuando se miden catecolaminas conjugadas, de vida media más larga. Esta prueba de supresión tiene una sensibilidad del 97 % y menos riesgo que el test de estimulación.

En pacientes con feocromocitoma debe descartarse la asociación con carcinoma medular de tiroides mediante niveles de **calcitonina** y con el hiperparatiroidismo mediante niveles de **hormona paratiroidea**. Se debe realizar historia familiar.

Test genético (vHL, RET, SDHD, SDHB)

Solo está recomendado en pacientes con alguna de estas circunstancias: edad inferior a 21 años, feocromocitoma adrenal bilateral, paraganglioma, historia familiar de feocromocitoma o paraganglioma.

Localización anatómica del tumor

Una vez realizado el diagnóstico bioquímico (y no antes), es necesario obtener la localización anatómica del tumor.

Tomografía computarizada abdominal

Puede identificar el 95 % de los feocromocitomas. Esta técnica es altamente eficaz para detectar masas iguales o mayores a 1 cm en las glándulas suprarrenales, y de 2 cm o mayores en localizaciones extraadrenales del abdomen.

Resonancia magnética abdominal

Es de eficacia similar a la tomografía axial computarizada (TAC), pero es capaz de diferenciar los feocromocitomas de otras masas dando imágenes que son características.

Si la TAC o la resonancia magnética nuclear (RMN) son normales o no concluyentes, la sospecha clínica es elevada y hay confirmación bioquímica, se debe realizar una:

Gammagrafía con metayodobenzilguanidina (MIBG) marcada con I^{131}

El método más fiable para localizar un feocromocitoma es la combinación de la TAC con la gammagrafía con metayodobenzilguanidina (MIBG) marcada con I^{131} . Este análogo de la guanetidina es captado por el tumor y, al ser capaz de rastrear toda la anatomía del paciente, resulta de gran utilidad en la localización de feocromocitomas extraadrenales.

Además, la localización del tumor por el radioisótopo es funcional y anatómica, con una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 99 %

Está especialmente indicada en casos con bioquímica urinaria alterada y TAC aparentemente normal, pues permite definir la región sobre la cual centrarse en una segunda TAC o una eventual RMN.

Hay que tener en cuenta que diversos fármacos como el labetalol, la reserpina, los calcioantagonistas, los antidepresivos tricíclicos y los simpaticomiméticos, entre otros, pueden inhibir la captación de MIBG y, por lo tanto, su administración se debe suspender una semana antes de la prueba.

En casos en que la TAC o la RMN ya han sido positivas, la gammagrafía estaría indicada en casos de tumores grandes (riesgo de malignidad y metástasis) o paragangliomas (riesgo de tumores múltiples).

Gammagrafía con ^{111}In -pentetreótido (Octreoscan)

Se ha usado para la detección de feocromocitomas, aunque ofrece poco más si las demás técnicas han sido negativas.

Tomografía de emisión de positrones

La tomografía de emisión de positrones (PET) con 18F-fluorodeoxyglucosa (FDG), 11C-hidroxiefedrinae o 6-[18F]fluorodopamina puede ser de utilidad para localizar metástasis.

Cateterismo selectivo de venas suprarrenales y determinación de catecolaminas

Está indicado en el paciente poco frecuente con clínica sugestiva y bioquímica diagnóstica y con test radiológicos negativos.

En el anexo 1 se detallan los pasos diagnósticos que se ha de seguir en pacientes con sospecha de feocromocitoma.

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

Cuidados preoperatorios: es muy importante realizar el bloqueo adrenérgico preoperatorio para evitar episodios hipertensivos graves durante la intervención quirúrgica.

- **El bloqueo α -adrenérgico** se realiza con **fenoxibenzamina** en una dosis inicial de 10 mg/día, que se debe aumentar cada dos días hasta 40-100 mg/día durante un mínimo de una semana hasta controlar la presión arterial. Se debe tener presente que producirá ortostatismo y congestión nasal. Otros efectos colaterales son taquicardia, miosis, inhibición de la eyaculación, diarrea y fatiga. El fármaco de segunda elección es **prazosin** en dosis inicial de 1 mg/día, aumentando hasta 1-2 mg/8 h por vía oral. El bloqueo completo (hasta llegar a la hipotensión ortostática marcada) no es recomendable, puesto que en la detección de eventuales focos adicionales de tumor durante la cirugía se bloquean los ascensos tensionales inducidos por la palpación del tejido tumoral y de tejido sospechoso. Una vez controlada la presión arterial, los pacientes deben seguir dieta libre en sal para evitar la contracción de volumen.
- **El bloqueo β -adrenérgico** se utiliza en caso de existir arritmias potencialmente graves o ángor. Los β -bloqueantes no deben prescribirse nunca antes de haber realizado el bloqueo α , pues el bloqueo β aislado puede provocar elevaciones importantes de la presión arterial. El uso de fentanilo, droperidol, relajantes musculares y atropina debe evitarse, ya que los primeros pueden provocar hipertensión grave, y la atropina, taquicardia. Para prevenir la hipotensión posoperatoria es esencial la corrección previa de la hipovolemia que estos pacientes suelen presentar.

Cuidados posoperatorios:

- Se recomienda una buena hidratación con suero fisiológico intravenoso y la perfusión de suero glucosado para evitar la hipoglucemia.
- Las catecolaminas se deben normalizar en una semana.
- Revisión anual o bienal de por vida, dado que existe riesgo de recidiva.

Tratamiento médico

- El tratamiento médico crónico se realiza en casos de riesgo quirúrgico elevado y en feocromocitomas no totalmente resecables o malignos, proporcionando un excelente control de todas las manifestaciones clínicas.
- Primero utilizar α -bloqueantes (fenoxibenzamina, prazosín y doxazosina).
- Si no se controla la presión, se han de añadir β -bloqueantes con posterioridad al bloqueo α . El labetalol (bloqueante α y β) produce más bloqueo β , con los riesgos que ello entraña. También son eficaces los calcioantagonistas, particularmente el nifedipino, para controlar las crisis.

SÍNDROMES DE EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES

Esquema diagnóstico del paciente con hipertensión e hipopotasemia

En todo paciente hipertenso con hipopotasemia espontánea, con o sin alcalosis metabólica se deberá proceder como sigue.

Medir el K^+ en orina de 24 horas:

- < 30 mEq/día (con $Na^+_u > 100$ mEq/día) sugiere pérdidas extrarrenales.
- > 30 mEq/día (con $Na^+_u > 100$ mEq/día) sugiere pérdidas renales.

Asegurarse de que:

- No haya ingesta de diuréticos (3-4 días).
- No esté en dieta hiposódica o deshidratado ($Na_u < 50$ mEq/día).

En caso de que se sospeche HTA secundaria pero el K^+ sérico sea normal o normal-bajo, se recomienda repetir la determinación después de un período de 3-4 días de dieta alta en sodio (250 mEq/día) para aumentar el Na^+ presente en el túbulo colector cortical y así maximizar la excreción de K^+ . Una hipopotasemia inducida por aporte de Na^+ sugiere de forma robusta un hiperaldosteronismo no supresible.

Corregir el K^+ sérico: con suplementos de K^+ (40-80 mEq/día en forma de cloruro potásico [ClK]). Después de unas 2-4 semanas (a veces puede requerir más tiempo), suspender el ClK al menos tres días y repetir el K^+ plasmático. Si se ha normalizado, proseguir el estudio. Para una correcta interpretación de los resultados de determinaciones hormonales (aldosterona, actividad renina plasmática [ARP]), es importante que el K^+ sérico se haya normalizado.

ARP: se debería realizar después de haber demostrado pérdida urinaria de K^+ . Un valor bajo (< 1 ng/ml/hora) sugiere síndrome de exceso de mineralocorticoides. Un valor alto debe sugerir HTA vasculorrenal, HTA maligna o uso de diuréticos.

Estimación de la secreción de aldosterona: la combinación de pérdida urinaria de K^+ y ARP baja sugiere fuertemente un síndrome de exceso de mineralocorticoides. La distinción entre los diferentes síndromes se realiza mediante la determinación de la concentración de aldosterona plasmática ($N = 1,3-30$ ng/dl), urinaria ($N = 5-19$ μ g/día) o la excreción urinaria de sus diferentes metabolitos.

Precauciones:

- Como se ha dicho más arriba, el paciente debe estar relativamente normopotasémico y sin suplementos de K^+ en el momento del análisis, ya que la hipo- K^+ puede inhibir y la hiper- K^+ estimular la secreción de aldosterona en sujetos normales.
- Suspensión de diuréticos un mes antes, de β bloqueadores (si en dosis altas) 15 días antes y de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina una semana antes.
- El paciente debe estar bajo una dieta libre en sodio (mayor de 120 mEq/día).
- El paciente ha de estar en decúbito.

Aldosterona normal-baja:

Exceso de mineralocorticoides no aldosterona (pruebas diagnósticas):

- Algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita (genética):
- Déficit de 11- β hidroxilasa (\uparrow 11-deoxicortisol, DOC y ACTH).
- Déficit de 17- α hidroxilasa (\uparrow DOC y ACTH, \downarrow 11-deoxicortisol).
- Resistencia a cortisol (genético).
- Ingesta crónica de regaliz (\uparrow cociente cortisol/cortisona).
- Exceso aparente de mineralocorticoides (\uparrow cortisol/cortisona, genética).
- Síndrome de Cushing (\uparrow cortisol y ACTH).
- Síndrome de Liddle (genético).
- Tumor productor de desoxicorticosterona (DOC).
- Exceso de 21-deoxialdosterona.

Aldosterona alta:

Concentración plasmática de aldosterona > 30 ng/dl o excreción urinaria de aldosterona de > 15 μ g/día (5-19 μ g/día).

Hiperaldosteronismo primario:

- Adenoma suprarrenal:
 - Típico: insensible a angiotensina II.
 - Atípico: sensible a angiotensina II.
- Familiar.
- Hiperplasia suprarrenal bilateral:
 - Típica: sensible a angiotensina II (hiperaldoesteronismo idiopático).
 - Atípica: insensible a angiotensina II (hiperplasia suprarrenal idiopática).
- Aldosteronismo sensible a corticoides (\uparrow 18-oxocortisol y 18-hidroxicortisol, genética).
- Carcinoma suprarrenal.
- Tumores extraadrenales.

Cociente aldosterona plasmática/ARP: es útil como *screening*, incluso en pacientes hipertensos sin hipopotasemia pero con sospecha de HTA secundaria (HTA grave o resistente). En sujetos normales o con HTA esencial es de 4-5. En sujetos con hiperaldosteronismo primario suele ser de 30-50. Si es ≥ 50 , es fuertemente sugestivo de hiperaldosteronismo. Es aplicable incluso sin haber realizado la corrección del K^+ plasmático. El valor de aldosterona debe ser alto para significar un cociente realmente elevado y no solo debido a una ARP baja, frecuente en pacientes con HTA esencial. El paciente ha de estar sin medicación antihipertensiva.

Si todas estas pruebas están alteradas en la dirección adecuada, se puede proceder a las pruebas de imagen para localizar la lesión. No obstante, dado que las pruebas radiológicas pueden dar falsos negativos (tumores pequeños) y falsos positivos (incidentalomas), a veces está indicada la prueba siguiente.

Prueba de supresión de la aldosterona endógena: aumenta considerablemente la especificidad de la determinación de aldosterona.

- **Prueba corta:** infusión intravenosa de 2 l de suero fisiológico en 4 horas con el paciente en decúbito supino. Se obtienen muestras de aldosterona plasmática antes de la infusión y a las 2 y 4 horas de la infusión salina.

- **Prueba larga:** dieta rica en sodio (≥ 250 mEq/día) durante tres días. Aldosterona plasmática basal y posdieta.

En ambos casos la concentración plasmática de aldosterona post desciende por debajo de 6 ng/dl en sujetos normales. Valores superiores a 10 ng/dl son compatibles con hiperaldosteronismo primario. Valores entre 6 y 10 ng/dl no son diagnósticos.

- **Supresión con captopril:** la presencia de un cociente aldosterona/ARP > 30 antes y 90 minutos después de 50 mg de captopril por vía oral es confirmatoria de hiperaldosteronismo. En pacientes con HTA esencial, la aldosterona desciende después de la toma de captopril.

Distinción entre adenomas e hiperplasia suprarrenal

Esta distinción es importante, ya que los adenomas se deben extirpar y las hiperplasias se controlan con tratamiento médico (tabla 4).

Con la resolución actual ofrecida por la TAC o la RMN, las pruebas indicadas en primer lugar para distinguir entre adenoma e hiperplasia son las siguientes.

TAC o RMN abdominal: tienen una sensibilidad del 67-90 % en pacientes con aldosteronismo primario. La ausencia de una masa no excluye el adenoma (no se visualizan los < 10 mm) y las lesiones bilaterales no son diagnósticas de hiperplasia. No obstante, con la posibilidad de falsos negativos y falsos positivos, así como de adenomas bilaterales o de hiperplasia unilateral o de hiperplasia bilateral «nodular», a veces son necesarias pruebas complementarias para el diagnóstico diferencial.

Gammagrafía con ^{131}I -iodocolesterol: localización funcional del tumor o hiperplasia. Está indicada cuando la TAC o la RMN no muestran masa suprarrenal o cuando sugieren hiperplasia bilateral. Su discriminación aumenta considerablemente al ensayar la supresibilidad tras la administración de dexametasona 1 mg/6 horas los tres días previos a la prueba. Si la gammagrafía no es concluyente, se debe realizar la siguiente determinación.

Aldosterona de las venas suprarrenales: los adenomas unilaterales suelen presentar niveles diez veces superiores en el lado del tumor. No hay diferencias en el caso de hiperplasia bilateral. Se debe realizar el muestreo de aldosterona después de 15 min de la administración de ACTH, ya que esta maniobra estimula la liberación de aldosterona y magnifica la diferencia entre uno y otro lado. Simultáneamente se deben recoger muestras bilaterales para medir la concentración plasmática de cortisol (que debe ser igual en ambos lados) para cerciorarse del origen suprarrenal de la sangre. Está indicado en casos bioquímicamente claros con TAC o RMN que no demuestran masa suprarrenal o sugieren hiperplasia bilateral.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial entre adenoma e hiperplasia

Prueba	Adenoma	Hiperplasia	Discriminación
Aldosterona plasmática basal	Alta	Menos alta	Baja
ARP basal	Baja	Menos baja	Baja
18-OH-corticosterona plasma	> 65 ng/dl	< 65 ng/dl	Excelente (82 %)
18-oxocortisol orina	> 16 µg/día	< 16 µg/día	Excelente
Aldosterona p decúbito 8 a.m. Aldosterona p 4 h ortostat. (12 a.m.)	Incremento < 30 %	Incremento > 30 %	Excelente
Aldo/cortisol venas suprarrenales	↑ Unilateral	Igual	Excelente (95 %)
Respuesta a espironolactona 1 mes	Buena	Menos buena	Buena
TAC o RMN	Masa unilateral	↑ Tamaño bilateral	Excelente (90 %)
Gammagrafía [¹³¹ I] colesterol	Unilateral	Bilateral	Buena (72 %)
Supresión con dexametasona	Persiste	Suprimida	Excelente (90 %)

ARP: actividad renina plasmática; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computerizada.

Tratamiento

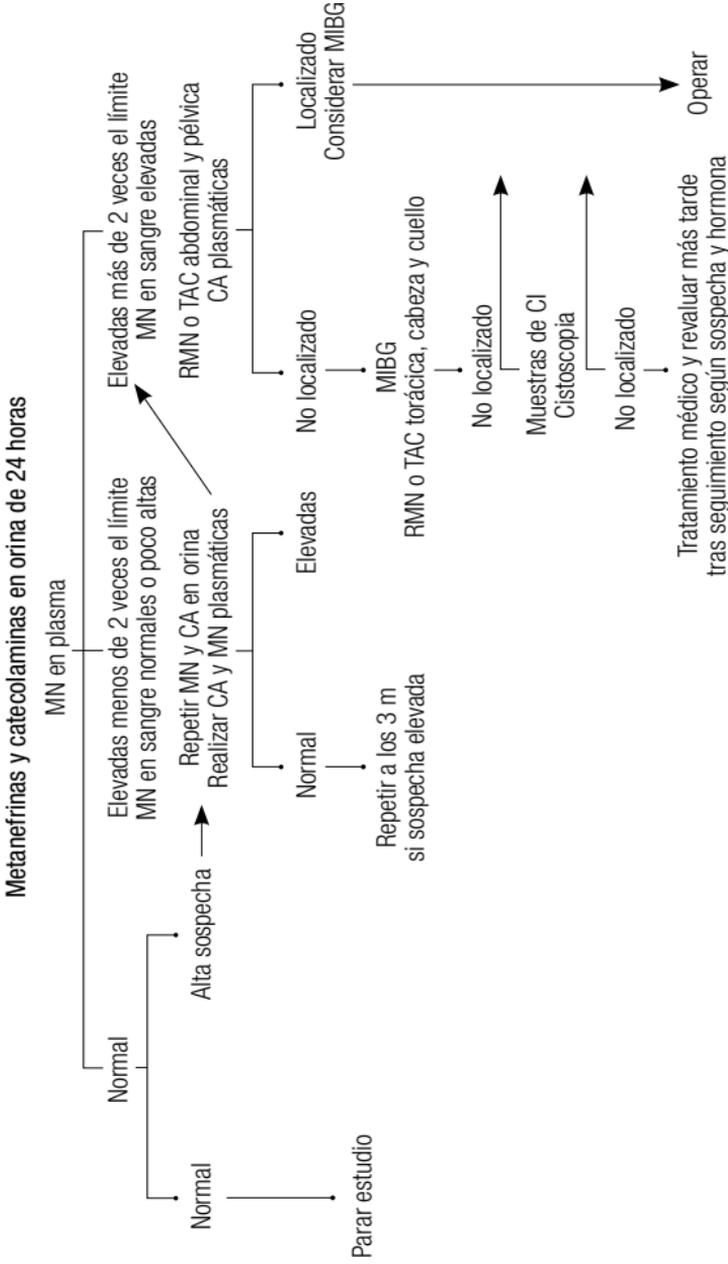
Adenomas: suprarrenalectomía, preferiblemente por vía suprarrenal. Administrar tratamiento con espironolactona 3-5 semanas antes de la intervención.

Hiperplasia: tratamiento médico con espironolactona 50-200 mg/día o con amiloride.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore)* 1991;70(1):46-66.
2. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994;15(3):356-68.
3. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287(11):1427-34.
4. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999;353:1341-7.
5. Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(4):198-208.
6. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al.; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3266-81.

Anexo 1. Pasos diagnósticos en pacientes con sospecha de feocromocitona



CA: catecolaminas; MIBG: metayodobenzilguanidina; MN: metanefrinas; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada.

HEMODIÁLISIS. PAUTA DE INICIO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

DIÁLISIS

ÍNDICE

PAUTA DE INICIO

PAUTA DE SEGUIMIENTO

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Dra. Marta Arias Guillén, Dr. Francesc Maduell Canals

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

PAUTA DE INICIO

1. Una vez el paciente llega por vez primera a la unidad de hemodiálisis, el personal administrativo lo introducirá en el registro de la Unidad de Diálisis del Hospital Clínico, incluyendo los datos de filiación (nombre completo y apellidos, CIP [código de identificación personal]-tarjeta sanitaria, número del documento nacional de identidad, número de teléfono, dirección completa y fecha de nacimiento), según la hoja de derivación que el paciente deberá aportar.
2. El personal médico rellenará la hoja de Malalts Renals de Catalunya y la entregará al personal administrativo, el cual remitirá estos datos a la OCATT.
3. Se dará información inicial al paciente acerca del tratamiento que va a recibir, el turno y horario de diálisis y de cómo está organizado el centro de diálisis. Se le solicitará el **consentimiento informado para hemodiálisis**, que, una vez firmado, se adjuntará a su historia clínica.
4. Posteriormente se procederá a la apertura de la historia clínica en el programa Nefrolink, tal y como se especifica a continuación.

Tabla 1. Historia clínica en Nefrolink. Datos a cumplimentar

Apartados para cumplimentar	Actividades
Antecedentes personales	<ul style="list-style-type: none"> • Crear <i>antecedentes personales</i> en el programa NEFROLINK, dentro del apartado «Diario Médico», según los datos aportados por informe médico del paciente • Concretar si el paciente está PTX o vacunado para el VHB, a lo que se accede clicando sobre el nombre del paciente en el menú principal • Si el paciente no está previamente vacunado para el VHB (y no es portador de HbsAg positivo o presenta anticuerpos frente a HbsAg), y siempre que dé su consentimiento, se remitirá al centro de vacunaciones para ser vacunado • Si tras una primera tanda de vacunación el paciente no presenta respuesta inmunitaria (HbsAc < 10 UI), se realizará una segunda tanda. Si después de esta sigue sin desarrollar respuesta inmunitaria, se considerará no respondedor • Los pacientes HbsAg negativo, HbcAc positivo pero HbsAc negativo serán considerados como no inmunizados y por ello vacunados
Diagnósticos	<ul style="list-style-type: none"> • Introducir <i>diagnósticos</i> según los antecedentes personales del paciente • Crear el índice de Charlson (situado en el apartado «Diagnósticos») según los antecedentes personales del paciente
Alergias	<ul style="list-style-type: none"> • Introducir si el paciente tiene o no alergias medicamentosas conocidas u otro tipo de alergias (contraste)
Exploración física	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Exploración física</i> completa (que incluya peso y talla del paciente). Se introducirán estos datos como «Nota de anamnesis/Examen físico» en el programa NEFROLINK, dentro del apartado «Diario Médico»

Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Se pautará el tratamiento del paciente. Acudir dentro del apartado «General» a «Medicación Programada» • Especificar en cada caso el entorno del tratamiento: si se administrará en hemodiálisis o en su domicilio • Especificar el método de programación, la dosis y la frecuencia, la vía de administración y la unidad de dispensación
-------------	--

VHB: virus de la hepatitis B.

5. Programar las sesiones de hemodiálisis del paciente ya informado al personal administrativo.
6. Se revisarán y, si es necesario, se solicitarán las siguientes exploraciones complementarias basales (en caso de no disponer de alguna de ellas en los últimos seis meses):
 - Electrocardiograma.
 - Radiografía de tórax (anteroposterior y perfil).
 - Ecografía abdominal.
 - Ecocardiograma.

En caso de tratarse de mujeres > 50 años, corroboraremos con la paciente que realice controles ginecológicos seriadados. Dejar constancia en el programa Nefrolink.
7. Los pacientes que potencialmente puedan ser incluidos en lista de espera de trasplante serán informados de esta posibilidad y, en caso de aceptación, serán remitidos a consultas externas de la unidad de trasplante renal (UTR) para su valoración. Para ello se solicitará una interconsulta a la UTR y se deberá adjuntar un informe médico completo (creado mediante el programa Nefrolink).
8. Introducir la pauta de hemodiálisis del paciente en el programa Nefrolink. Es importante comprobar la serología del paciente para su correcta ubicación en la unidad de hemodiálisis.
 - a) Previa prescripción de la pauta, será imprescindible averiguar dónde se dializa el paciente y comprobar que en Nefrolink conste la unidad de diálisis correcta. Asimismo, se hará constar el acceso vascular, la talla, el peso teórico y los marcadores serológicos del paciente (virus de la hepatitis B [VHB], virus de la hepatitis C [VHC], virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). Es obligatorio comprobar que han transcurrido menos de tres meses desde el último resultado disponible de los marcadores serológicos. En caso contrario, se solicitarán nuevos marcadores y se apuntará en el apartado de «Observaciones» dentro de la pauta de hemodiálisis.
 - b) La prescripción de una nueva pauta de hemodiálisis requerirá la utilización del programa Nefrolink, donde acudiremos al apartado «Hemodiálisis», subapartado «Pauta de hemodiálisis» y posteriormente en «Nuevo».
 - c) Fijar fecha de inicio de la pauta.
 - d) En el tipo de pauta se debe poner la opción «Crónicos». En caso de tratarse de un paciente ingresado, aparece por defecto la opción «Descompensado/Crónico agudizado». Las pautas «Temporales» únicamente están disponibles para pacientes recién trasplantados o en diálisis peritoneal.

e) Apartado Programación de sesiones:

- **Frecuencia:** si el paciente se incluye en programa de hemodiálisis convencional, se elegirá la opción «3 sesiones/semana» marcando los días de la semana. Del mismo modo, también se puede prescribir «2, 4, 5, 6 y 7 sesiones/semana». Por último, existe la opción de «Días alternos» indicando la fecha de inicio de la pauta.
- **Duración:** para conseguir una diálisis adecuada pretendemos obtener un Kt mínimo de 45 l o, mejor aún, individualizado para su área de superficie corporal (se puede ver en la pauta: Kt recomendado). Que alcancemos esta dosis dependerá del aclaramiento (K) relacionado con el buen funcionamiento del acceso vascular, la superficie de la membrana, el Qb y el Qd, y esencialmente del tiempo. En los pacientes que realizan tres sesiones de hemodiálisis a la semana, el tiempo pautado mínimo es de 240 min, aunque intentaremos como objetivo alcanzar 270-300 min. En los pacientes en diálisis corta diaria se pauta inicialmente 2,5-3,0 horas por sesión. Los pacientes en programa de hemodiálisis nocturna realizan sesiones de entre 7 y 8 horas.
- **Turno:** si el paciente se incluye en programa de hemodiálisis convencional con 3 sesiones/semana, se escogerá lunes-miércoles-viernes o martes-jueves-sábado y, si se incluye en programa de hemodiálisis diaria, se marcarán los días de la semana. Es necesario especificar si se dializará en «turno» de mañana, tarde o noche y la «Sala» en función de la localización de las diálisis o de las serologías del paciente: «General» (serologías negativas, VHC⁺ o VIH⁺), «VHB» (serología VHB⁺), «Domiciliaria» o «DIRAC» (centro de hemodiálisis periférico), indicando posteriormente el «Área», que confirmará la serología del paciente.

f) Apartado Mediciones del paciente:

- **Peso:** hace referencia al peso deseable del paciente al finalizar la sesión, también llamado peso seco o peso teórico. Se ajustará en función de la clínica que explique el paciente y de los resultados obtenidos en las últimas sesiones. Excepcionalmente, existe la opción «sin peso seco» para aquellos pacientes que temporalmente no pueden ser pesados y no se disponga de báscula metabólica, en los que se indicaría solo la ultrafiltración deseada. Los pacientes que requieran báscula metabólica se ubicarán en los puestos señalizados con una «P» en el *planning* de diálisis (Sede Villarroel).
- **Talla:** es imprescindible para calcular el volumen y la superficie corporal.

g) Apartado Acceso vascular:

El paciente puede tener ya registrado su acceso vascular (comprobar que es el correcto); en caso contrario, marcaremos «Nuevo». Indicaremos el tipo de acceso (catéter, fístula, prótesis PTFE o acceso vascular exótico). En caso de catéter, habrá que especi-

ficar qué tipo (temporal percutáneo, temporal tunelizado o tunelizado permanente). En todos los casos habrá que especificar su localización. Posteriormente habrá que definir el estado del acceso vascular: solicitado, programado, en maduración, funcionando o cerrado, así como la unidad solicitante. Es esencial marcar la casilla «en uso» indicando el acceso actual que utilizaremos.

h) Apartado Prescripción:

- **Técnica:** dentro de las distintas opciones, las utilizadas en la unidad de diálisis hospitalaria y en el centro de diálisis DIRAC son: la «hemodiálisis de alto flujo» o la «hemodiafiltración (HDF) en línea». Si se escoge esta última opción, habrá que especificar, en función del sitio de infusión de líquido de reperfusión, si se realizará: HDF PRE-Dilución, HDF POST-Dilución (la más común), HDF-MIX-Dilución o HDF MID-Dilución. Cuando se pauta HDF en línea debemos prescribir el flujo de infusión (Q_i). Habitualmente realizamos infusión posdilucional para conseguir la mayor depuración de toxinas urémicas. Para evitar aumentos de viscosidad, alarmas de la PTM y de la presión venosa, generalmente se pauta un Q_i del 25 % del Q_b (por ejemplo, con un Q_b 400 ml/min, el Q_i será de 100 ml/min).
- **Filtro dializador:** utilizamos habitualmente filtros biocompatibles de alto flujo (Kuf superior a 40 ml/mmHg/h). Si el Kuf es < 20, se trata de dializadores de bajo flujo. Pautamos uno u otro en función de la superficie corporal del paciente, la tolerancia intradiálisis, la depuración de solutos que queramos realizar, la función renal residual y los controles analíticos mensuales.

i) Apartado Heparina:

Para anticoagular el circuito solemos utilizar heparina de bajo peso molecular, generalmente Fraxiparina[®] 0,2-0,6 ml (0,1 ml = 950 UI), en función de la superficie corporal del paciente, la tendencia a coagulación del circuito (más tendencia a coagularse en pacientes con hematocrito alto) o la tendencia al sangrado (menstruación, hepatopatía crónica). Parte de esta heparina pasa al paciente, causando alteración del TTPa hasta 24-30 h después de la hemodiálisis. En caso de que deba realizarse al día siguiente una intervención quirúrgica (extracción dentaria, faucectomía, fistulografía), es conveniente anticoagular el circuito con heparina sódica, la cual altera el TTPa hasta una hora después de finalizar la sesión de hemodiálisis. La pauta de heparina sódica estándar en nuestro centro es una dosis 1000 UI en bolus inicial y perfusión continua de 500 UI/h, finalizando la perfusión 30 minutos antes de terminar la sesión. En caso de prescripción de heparina sódica «mínima», se deben administrar 500 UI en bolus de inicio y perfusión continua de 250 UI/h. Cuando el riesgo de sangrado es muy alto o el paciente está anticoagulado de forma continua con Sintrom[®], generalmente no se pauta heparina, sino que se realizan lava-

dos del circuito cada hora o con mayor frecuencia con 100 ml de suero fisiológico.

j) Apartado Constantes del monitor:

- **Qb:** debemos optimizar el filtro y para ello se ha de utilizar el mayor Qb que el acceso vascular del paciente permita. En el caso de las fístulas arteriovenosas internas (FAVi) autólogas y las PTFE, teniendo en cuenta que trabajaremos con agujas de 15 G, podremos obtener un Qb de hasta 500 ml/min (en la mayoría de los pacientes entre 400-500 ml/min). En el caso de los catéteres tunelizados será difícil obtener un Qb superior a 450 ml/min, normalmente entre 350-400 ml/min.
- **Qd:** el Qd habitual en hemodiálisis es normalmente de 500 ml/min; si se desea aumentar entre el 5-10 % el K de pequeñas moléculas se puede aumentar hasta 750-800 ml/min. Sin embargo, si se realiza HDF en línea, se requiere un Qd superior (Qd 600-800 ml/min), ya que parte de este flujo de diálisis se utiliza como solución de re-infusión. Se ha de recordar que en el monitor 5008 se prescribe el Qd específico que llegará al dializador y si realizamos HDF en línea el Qi que se prescribe se añadirá al pautado. En los monitores 4008 y en la ARTIS se pauta el Qd que incluye ambos (difusión + Qi).
- **CD Baño:** normalmente la CD pautada es de 14 mS/cm, lo que se ajusta a la composición elegida del concentrado, siendo la más habitual: Na 140 mmol/l, K 1,5 mmol/l, Ca 1,5 mmol/l (3 mEq/l), Cl 106,5 mmol/l, Mg 0,5 mmol/l, acetato 4 mmol/l, bicarbonato 35 mmol/l, glucosa 1,0 g/l, osmolaridad 295 mosm/l. A efectos prácticos, una CD de 14 mS/cm suele corresponder a un Na de 140 mmol/l. Aunque la CD que prescribimos suele ser de 14, puede variar entre 13,5 y 15 mS/cm y permite realizar perfiles manuales o automáticos. Hay que evitar que el paciente finalice la sesión con una CD por encima de 14, ya que se asociaría a un balance positivo de Na, y por tanto a mayor sensación de sed y ganancia de peso interdiálisis. Se recomienda que, por lo menos, los últimos 30 minutos de diálisis mantenga una CD de 14 o inferior. En casos de mala tolerancia hemodinámica, cefalea u otros signos premonitorios de síndrome de desequilibrio, se pueden prescribir perfiles de Na que permiten una CD más elevada al inicio de la sesión para ir disminuyendo de forma progresiva a lo largo de esta.
- **Temperatura del dializado:** habitualmente es de 36,5 °C, aunque está sujeta a modificaciones, siempre que tengamos en cuenta que una mayor temperatura suele ir a asociada a una peor tolerancia hemodinámica durante la sesión de hemodiálisis.
- **Conductividad de bicarbonato:** habitualmente no hay que rellenar este apartado. Solo en monitores Integra se especificaría la conductividad.

k) Apartado Líquido de diálisis:

- **Concentrado:** en la elección del concentrado inicialmente debe optarse si es en una relación 1:35 o 1:45 (una parte de concen-

trado y 35 o 45 de agua tratada). En 1:45 se debe escoger ACF 3. En 1:35 se debe escoger Bibag BHD.

- **Concentración de calcio:** la concentración de Ca más frecuente en el líquido de diálisis será de 3,0 mEq/l, que consigue un balance neutro durante la sesión de diálisis. Disponemos de preparados con concentraciones de 2,5 mEq/l (CONCENTRADO BiBag BHD 3 A2 o ACF 3 A2), 3,0 (CONCENTRADO BiBag BHD 3 A4 o ACF 3 A4) y 3,5 mEq/l (CONCENTRADO BiBag BHD 3 A1 o ACF 3 A1).
- **Ajustes:** en caso de que se quiera individualizar la concentración de potasio o añadir fósforo al concentrado, marcaremos la opción de ajustes y se desplegarán las siguientes opciones:
 - **Concentración de POTASIO:** el potasio estándar es de 1,5 mmol/l. En pacientes que presentan niveles bajos de potasio prediálisis, propensión a arritmias o tratamiento con digoxina, se puede ajustar a 2, 2,5, 3, 3,5 y 4 mmol/l. Ver PAUTA AJUSTE K+ (A-PE-02/1).
 - **Concentración de FÓSFORO:** el fósforo estándar es de 0 mmol/l, aunque, de forma infrecuente, precisa ajustarse en algunos pacientes por desnutrición, diálisis frecuente o en hemodiálisis larga nocturna. Se suplementa normalmente en el concentrado ácido del líquido de diálisis con Fosfosoda® 10, 20, 30 o 40 ml en 11 l de concentrado ácido (BHD). En garrafas de 3,5 l (ACF) se administrará la mitad (5, 10, 15 o 20 ml). Los ajustes deben realizarse en relación con las determinaciones posteriores de fósforo pre y posdiálisis.
- **Alcalinizante:** se escogerá la opción de bicarbonato en polvo, ya que solo disponemos de este preparado que garantice la calidad del líquido de diálisis.
- **Perfiles:** existe la posibilidad de utilizar perfiles automatizados de UF, de Na y de bicarbonato. Requieren una individualización y un seguimiento evolutivo del paciente.

l) Apartado Punción AV:

Se escogerá la opción BIPUNCIÓN (excepcionalmente UNIPUNCIÓN) y se definirá el tipo de aguja según el diámetro que se quiera utilizar. Para poder obtener unos Qb elevados (≥ 400 ml/min) es recomendable utilizar agujas de diálisis con un grosor mínimo de 15 G, aunque disponemos de agujas de 16 G (diálisis diaria o pacientes con FAV disfuncionante). En los pacientes que se dializan con catéter, se dejan en blanco estos campos de la aguja. Asimismo, se dispone de kits de unipunción en caso de que fuera necesario.

m) Apartado Medicación posdiálisis:

El paciente con insuficiencia renal crónica terminal, además de precisar la depuración de sustancias mediante diálisis, también necesita suplementos hormonales (factores estimulantes de la eritropoyesis [FEE] y vitamina D) y un aporte de hierro normalmente por vía endovenosa. Cuando se pauten estos medicamentos intradiálisis, es imprescindible indicar que el entorno de tratamiento es «HEMODIÁLISIS».

- Los aportes de FEE pretenden mantener niveles de hemoglobina en torno a 11-12 mg/dl, para lo que se realizarán ajustes según la analítica mensual. Se pautará EPO-beta (Neorecormon[®]) con una frecuencia de tres veces por semana, darbepoetina (Aranesp[®]) con una frecuencia de una vez por semana y metoxi-polietilenglicol epoetina beta (Mircera[®]) con una frecuencia mensual (para facilitar el uso de este fármaco pautaremos siempre a día 14 del mes).
- Los aportes de Fe pretenden mantener niveles de ferritina entre 200-500 e índice de saturación de transferrina > 20, y se realizarán ajustes según la analítica mensual.
- Se pauta habitualmente Venofer[®] o Feriv[®] en la frecuencia deseada. También se puede optar por Ferinject[®].
- Para sustituir la vitamina D y regular el hiperparatiroidismo secundario utilizamos un análogo de la vitamina D, habitualmente paricalcitol (Zemplar[®]), desde 1 hasta 5 µg/sesión. Para otras vitaminas hidrosolubles como el ácido fólico y las vitaminas B y C, que se eliminan durante la hemodiálisis, se recomienda su reposición por vía oral.

n) Revisión de pauta de hemodiálisis:

Una vez cumplimentada la pauta, se ha de comprobar que se encuentra en estado «ACTIVO PROGRAMADO». Hay que acordarse de cerrar las pautas cuando un paciente abandone el programa de hemodiálisis en nuestro centro. Se debe informar al paciente y a enfermería si se realizan cambios. Si el paciente inició hemodiálisis en nuestro centro y posteriormente se remitió a otro, será necesario cambiar la unidad de hemodiálisis al alta.

PAUTA DE SEGUIMIENTO

El seguimiento correcto de un paciente en diálisis implica un seguimiento clínico en cada sesión de diálisis, un seguimiento analítico periódico y diversas pruebas complementarias.

Seguimiento clínico

En cada sesión de diálisis se revisarán las constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura axilar), el peso y la presencia de edemas en partes declives. También preguntaremos al paciente si ha habido algún cambio en su estado general. Se comprobará que la pauta de diálisis sea la correcta o si es necesario realizar algún cambio (ajuste del peso teórico, del tratamiento anticoagulante, etc.). Para un mejor ajuste del peso seco, se realizarán bioimpedanciometrías de forma mensual o cada dos meses, según la estabilidad del paciente.

Se comprobará que el acceso vascular funcione correctamente. En pacientes diabéticos se revisarán los valores de glucemia realizados antes de comenzar la sesión de hemodiálisis.

Una vez iniciada la sesión de diálisis, estaremos atentos a las posibles complicaciones médicas que puedan aparecer durante esta e intentaremos poner solución inmediata si se presentan. Entre ellas destacan por su frecuencia: hipotensión, hipertensión, cefalea, episodios de sangrado, arritmias y complicaciones infecciosas o del acceso vascular.

Seguimiento analítico

Los pacientes en hemodiálisis son sometidos regularmente a diversos controles analíticos:

- Se procederá a extracción de analítica de forma **mensual** para el control de la anemia, del metabolismo fosfocálcico y de la dosis de diálisis.
- De forma **trimestral** se realizarán analíticas más completas tales como (a) serologías víricas básicas: HBsAg, VHC, VIH; (b) parámetros de riesgo cardiovascular; (c) parámetros nutricionales; (d) hemoglobina glucosilada; (e) anticuerpos PRA para pacientes en lista de espera de trasplante renal; y (f) parámetros requeridos para el seguimiento de otras patologías además de la insuficiencia renal.
- Con una periodicidad **semestral** se solicitarán anti-HBc y anti-HBs para seguimiento del estado de vacunación del VHB de los pacientes y también niveles de 25 hidroxivitaminas D3 para completar seguimiento del metabolismo fosfocálcico.
- De forma **anual** se solicitará perfil tiroideo (T4 y TSH), aluminio, proteinograma, ácido fólico, vitamina B12, PSA y alfa-fetoproteína en pacientes VHC⁺ y VHB⁺.

Para facilitar la solicitud de estas analíticas por parte del personal médico de la unidad de hemodiálisis, se han creado unos protocolos específicos en la herramienta SAP (P152, P153, P154, P155, P156). Asimismo, y para facilitar la interpretación de estos datos y el seguimiento clínico del paciente, se dispone de gráficas de evolución de la anemia, del metabolismo fosfocálcico, del riesgo cardiovascular y de la dosis de diálisis en el programa Nefrolink.

Además se solicitarán análisis para algunas situaciones clínicas específicas.

A los pacientes con **diabetes mellitus**:

- Se solicitará *hemoglobina glucosilada* (trimestral).
- Se recomendará la realización de un *fondo de ojo* de forma ambulatoria (anual).

A los pacientes tratados con **digoxina**:

- Se solicitará una *digoxinemia* (trimestral).

A los pacientes en **lista de espera para trasplante renal**:

- *Anticuerpos linfocitotóxicos* (trimestral).
- También se determinarán *anticuerpos linfocitotóxicos* al mes de retirar la inmunosupresión y tras la trasplantectomía o la embolización del injerto en pacientes con un trasplante renal fallido.

Política de vacunaciones

- Si el paciente no está previamente vacunado para el VHB (y no es portador de HbsAg positivo ni presenta anticuerpos frente a HbsAg), y siempre que dé su consentimiento, se remitirá al centro de vacunaciones.

- Si tras una primera tanda de vacunación no presenta respuesta inmunitaria (HbsAc < 10 UI), se realizará una segunda tanda. Si después de esta sigue sin desarrollar respuesta inmunitaria, se considerará no respondedor.
- Los pacientes HbsAg negativo, HbcAc positivo, pero HbsAc negativo serán considerados como no inmunizados y por ello vacunados.
- Cada año (marzo) se realizará la determinación de HBsAc y si es < 10 UI/ml se realizará una vacunación de recuerdo en los pacientes que habían respondido. La revisión de este parámetro se hará en el mes de abril.
- Los pacientes que no hayan sido vacunados previamente también serán remitidos para vacunación frente al *neumococo*.
- Anualmente, y si no existe contraindicación, los pacientes serán vacunados frente a la *gripe* al inicio de la temporada (se revisará en septiembre).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Con el objetivo de completar el seguimiento clínico del paciente en hemodiálisis, se solicitarán las siguientes pruebas complementarias.

Tabla 2. Pruebas complementarias

Prueba complementaria	Periodicidad	Razonamiento
Electrocardiograma	Entrada en HD y anual	Detección de HVI, cardiopatía isquémica y alteraciones del ritmo cardíaco
Radiografía de tórax y abdomen	Entrada en HD y anual	Detección de lesiones pulmonares, cardíacas, vasculares y óseas Detección de calcificaciones vasculares
Ecografía abdominal	Cada 2 años	Detección de malignización de quistes renales adquiridos Descartar neoplasias, patología vascular y procesos hepáticos
Ecocardiograma	Entrada en HD y cada 2 años (anual si existe patología cardíaca)	Observar evolución del miocardio, válvulas cardíacas y pericardio
Revisión ginecológica	Anual	En mujeres entre 50 y 65 años, asegurarse años de que siguen programas de detección de cáncer de mama, cérvix y útero, dada la alta incidencia de estas patologías a estas edades

HD: hemodiálisis; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

HEMODIÁLISIS. DIÁLISIS ADECUADA Y MÉTODOS PARA MEDIRLA

DIÁLISIS

ÍNDICE

CONCEPTO DE DIÁLISIS ADECUADA

MÉTODOS PARA MEDIR LA DOSIS DE DIÁLISIS

Dr. Francesc Maduell Canals, Dra. Marta Arias Guillén

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

CONCEPTO DE DIÁLISIS ADECUADA

Se ha definido la diálisis adecuada como el tratamiento sustitutivo renal que satisface los requisitos de ser eficaz y suficiente, conseguir una buena tolerancia, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia de los pacientes.

Desde un punto de vista práctico normalmente se simplifica el concepto de diálisis adecuada a la dosis de diálisis. Sin embargo, hay que tener presente que es un concepto más amplio que incluye, además de la dosis, la valoración y el seguimiento de múltiples factores como mortalidad, hiperpotasemia, acidosis, hiperfosforemia, metabolismo calcio-fósforo, anemia, hipertensión arterial, peso seco, estado nutricional, tolerancia intra e interdialisis, depuración de toxinas urémicas, biocompatibilidad, comorbilidad, estado psicosocial y calidad de vida. Es muy importante la valoración global del paciente y la individualización del tratamiento.

Muchos autores utilizan indistintamente los términos de diálisis adecuada o dosis de diálisis y, aunque la diálisis adecuada implique un concepto más amplio, la dosis de diálisis puede considerarse un buen marcador de aquella, ya que se ha relacionado con la corrección de la anemia, el estado nutricional, el control de la hipertensión y la supervivencia global en diálisis. Por esta razón, este capítulo se centra básicamente en la dosis de diálisis.

MÉTODOS PARA MEDIR LA DOSIS DE DIÁLISIS

La hemodiálisis, como cualquier otro tratamiento, necesita una dosificación y una pauta de administración. Para ello se han diseñado y obtenido métodos cuantitativos que garantizan que el paciente reciba una dosis mínima adecuada.

Desde el inicio de la hemodiálisis se intentó buscar un método cuantitativo para la valoración y prescripción de este tratamiento. El análisis de la velocidad de conducción nerviosa, los estudios electroencefalográficos, el índice de diálisis según la teoría del metro cuadrado-hora y el índice de Scribner fueron los primeros propuestos. Con posterioridad se consideró la urea como un buen marcador de la eficacia de la diálisis, por ser una sustancia fácilmente mensurable, que se acumula en la insuficiencia renal y se elimina por hemodiálisis.

Modelo cinético de la urea

El modelo cinético de la urea (MCU) es la concepción matemática del comportamiento de la urea en el organismo y engloba su ingesta, generación, distribución y eliminación.

El National Cooperative Dialysis Study (NCDS) fue el primer estudio que relacionó la cinética de la urea con la evolución clínica de los pacientes, y determinó unos niveles mínimos de toxicidad o dosificación de diálisis. En este estudio prospectivo se comprobó que el grupo de enfermos con menor concentración promedio de urea (TAC: *time average concentration*) tenían un mejor estado nutricional (PCR: *protein catabolic rate*) y una menor morbimortalidad. Un posterior reanálisis de los resultados por Gotch y Sargent,

en 1985, condujo a expresar la dosis de diálisis como Kt/V , y observó que un $Kt/V > 0,8$ se asociaba a una mejor evolución clínica.

A partir de los resultados del NCDS, el MCU tuvo una gran aceptación y difusión internacional, y se utilizó como medida estándar para monitorizar e individualizar la terapéutica dialítica, al ser un método sencillo, práctico, objetivo y reproducible.

El MCU proporciona una triple información:

- Niveles de toxicidad urémica mediante el TAC o concentración media de BUN:

$$\text{TAC} = (((\text{BUN1} + \text{BUN2}) * \text{Td}) + ((\text{BUN2} + \text{BUN3} * \text{Tid})) / (2 * (\text{Td} + \text{Tid})))$$

donde BUN1, BUN2 y BUN3 son el BUN pre, post y pre de la próxima sesión de diálisis, respectivamente, y Td y Tid el tiempo de diálisis e interdiálisis en minutos.

- El estado nutricional mediante la valoración del PCR, normalizado para el peso corporal (nPCR), equivalente a la ingesta proteica si el paciente está en estado de equilibrio (no infecciones, no enfermedades inflamatorias crónicas, no terapia con corticoides y no aumento del catabolismo endógeno):

$$\text{nPCR} = ((G + 1,7) / 0,154) / P$$

donde G es la generación de urea y P el peso final.

$$G = ((\text{BUN3} * (\text{P} + \text{GP}) * \text{V}) - (\text{BUN2} * \text{P} * \text{V})) / (\text{Tid} / 1440) + G \text{ residual de orina}$$

GP es la ganancia de peso interdiálisis y $G \text{ residual} = \text{BUN orina} * \text{Volumen orina} / \text{Tid}$

- La cuantificación de la dosis de diálisis mediante el índice de diálisis o Kt/V , donde K es el aclaramiento del dializador, t el tiempo de duración y V el volumen de distribución de la urea. La dosificación de la hemodiálisis se puede determinar también utilizando el porcentaje de reducción de la urea (PRU).

Volumen de distribución de la urea

El volumen de distribución de la urea (V) es similar al del agua corporal. Se sabe que el agua corporal oscila entre el 35-75 % del peso corporal y que guarda relación con la variabilidad individual, el sexo, el contenido en tejido adiposo, el estado de hidratación y el área de superficie corporal. Se ha observado como las mujeres alcanzan un Kt/V o PRU con mayor facilidad gracias a su menor volumen de distribución de la urea. Al ser difícil calcular V por el MCU, se propusieron las siguientes alternativas: 58 % del peso corporal, 53 % en mujeres y 60 % en varones y fórmulas antropométricas como las de Hume, Chertow o Watson. La recolección total o parcial del líquido de diálisis o la impedanciometría serían más precisos pero menos prácticos.

Como varias fórmulas del MCU precisan introducir un V, en la práctica diaria se debe utilizar un V sencillo de calcular y asequible. Las fórmulas antropométricas de Watson son las más utilizadas en nuestro entorno:

$$\text{Varones: } V = 2,447 - (0,09156 * \text{edad}) + (0,1074 * \text{talla}) + (0,3362 * \text{peso})$$

$$\text{Mujeres: } V = (0,1069 * \text{talla}) + (0,2466 * \text{peso}) - 2,097$$

Función renal residual

Una minoría de pacientes en hemodiálisis mantiene función renal residual, que si no se toma en consideración conlleva una infraestimación de la dosis administrada. Es aconsejable la recolección periódica de orina para añadir al Kt/V habitual el Kt/V residual:

$$\text{Kt/V residual} = 5,9 * \text{Kru} / V$$

donde $\text{Kru} = (\text{Volumen orina} * \text{BUN orina}) / (\text{TAC} * \text{Tid})$

Fórmulas monocompartimentales

Para el cálculo de la dosis de diálisis el parámetro más utilizado es el Kt/V. Se han descrito varias fórmulas para su cálculo y puede haber una cierta confusión a la hora de interpretar el Kt/V, ya que los resultados difieren considerablemente de un método a otro. En los últimos años, como Kt/V monocompartimental se suele emplear la fórmula de Daugirdas de segunda generación, que toma en consideración la generación de urea intradiálisis y la ganancia de peso interdiálisis:

$$\text{Kt/V} = -\text{Ln} ((\text{C2/C1}) - (0,008 * \text{T})) + (4 - 3,5 * (\text{C2/C1})) * \text{UF/P}$$

C1, C2 = urea inicial y final; T = tiempo en horas; UF = cambio peso pre/posdiálisis en kg.

La guía práctica para hemodiálisis (DOQI) de la National Kidney Foundation recomienda este Kt/V y considera el PRU la única alternativa para calcular la dosis de hemodiálisis.

$$\text{PRU} (\%) = 100 * (\text{C1} - \text{C2}) / \text{C1}$$

El PRU es el método más sencillo que se puede utilizar. Sin embargo, no toma en consideración la contribución de la ultrafiltración, la función renal residual ni la generación de urea intradiálisis, por lo que resulta más impreciso. El PRU refleja un descenso lineal de la urea en comparación con el Kt/V, que es logarítmico y, por tanto, más parecido a la depuración real de la urea. Sin embargo, en 2001 se publicó una fórmula para calcular el PRU que incluía la ultrafiltración y la generación de urea intradiálisis.

Efecto rebote de la urea. Fórmulas bicompartimentales

El MCU asume un modelo monocompartimental, de forma que la urea se equilibra instantáneamente durante la diálisis a través de su V. Sin embargo, la extracción rápida de urea durante la hemodiálisis crea desequilibrios intercompartmentales de tal forma que, a su final, se produce un aumento

brusco de la urea llamado efecto rebote como expresión del reequilibrio. Este equilibrio se alcanza a los 30-60 minutos de finalizar la diálisis.

$$\text{Rebote (\%)} R = 100 * (CR - C2) / C2$$

El cálculo del Kt/V sin el efecto rebote, bicompartimental o equilibrado, exige que la extracción final de urea se realice a los 30-60 minutos de finalizar la diálisis, lo que hace que sea poco práctico. Esta preocupación llevó a varios autores a realizar estudios y desarrollar fórmulas para la estimación del Kt/V corregido para el rebote sin que el paciente debiera esperar más tiempo. Daugirdas et al. desarrollaron un cálculo empírico del Kt/V, un Kt/V bicompartimental estimado a partir de la fórmula monocompartimental del Kt/V y del tiempo. Maduell et al., basados en estudios sobre el rebote, desarrollaron fórmulas para la estimación del rebote, del PRU y del Kt/V corregidos para el rebote en función del Kt/V monocompartimental y el K/V. Tattersall et al. propusieron el método del *tp* (tiempo fisiológico del paciente en alcanzar el equilibrio) y observaron que la medición de urea intradiálisis 35 minutos antes del final de la sesión era similar a la urea posdiálisis en equilibrio en la mayoría de los pacientes, aunque sería recomendable medir el *tp* individual para cada paciente.

Un análisis comparativo de estas fórmulas señala una mejor precisión y correlación con el Kt/Vr medido a los 45 minutos posdiálisis utilizando las fórmulas de estimación del Kt/Vr propuestas por Daugirdas bicompartimental y por Maduell, fórmulas que solo precisan determinar la urea inicial y final. La más utilizada internacionalmente es la de Daugirdas.

Extracción de muestras para el modelo cinético de la urea

Las recomendaciones actuales según la guía práctica para hemodiálisis (DOQI) de la National Kidney Foundation son las siguientes: (a) extracción de las muestras sanguíneas a mitad de la semana; (b) una determinación mensual como mínimo; (c) la extracción pre y posdiálisis se debe realizar en la misma sesión y las muestras se han de procesar al mismo tiempo y con el mismo autoanalizador; (d) la muestra prediálisis debe obtenerse inmediatamente antes del inicio de la hemodiálisis y se ha de evitar la dilución de la muestra con suero salino o heparina; y (e) la muestra posdiálisis debe obtenerse después del final de la sesión y una vez resuelta la recirculación del acceso vascular mediante las técnicas de bajo flujo o de bomba parada.

Para la correcta extracción de la muestra final se deben seguir los siguientes pasos:

- Parar el flujo del baño y parar o disminuir al mínimo la ultrafiltración.
- Bajar el flujo sanguíneo a 50-100 ml/min durante 20 segundos; este paso es esencial para evitar la recirculación de la fístula arteriovenosa.
- Extraer la muestra por el método de bajo flujo: con la bomba sanguínea a 50-100 ml/min extraer la muestra de la línea arterial. La otra alternativa es por el método de bomba parada: (a) se para la bomba sanguínea; (b) se pinzan las líneas arterial y venosa; (c) se pinza el tubo de la aguja de la línea arterial; y (d) se separa la línea arterial del tubo de la aguja y se extrae la muestra del tubo de la aguja arterial con vacutainer o aspiración con jeringa sin aguja.

Dosis mínima de tratamiento

Estudios retrospectivos y observacionales han evidenciado la relación entre dosis de diálisis y mortalidad. En 1993 Owen et al. observaron como el riesgo relativo de muerte disminuía progresivamente con un incremento en el PRU de un 45 a un 70 %. En 1994 Collins et al. observaron una disminución de la mortalidad con un incremento del Kt/V de menos de 1 a 1,4. En 1996 Held et al., en un estudio multicéntrico americano, observaron que el quintil con Kt/V < 0,9 tenía un 20 % más probabilidad de fallecer con respecto al quintil de referencia con Kt/V 1,06-1,16. Hakim et al. incrementaron el Kt/V de 0,82 a 1,33, con una reducción de la mortalidad anual del 22 % al 9 %. Parker et al. incrementaron el Kt/V de 1,18 a 1,46 y la mortalidad anual disminuyó de un 23 % a un 18 %. Yang et al. mostraron que la mortalidad bruta anual pasó de un 16 % a un 13 % y a un 8 % con el incremento del Kt/V de 1,3 a 1,5 y 1,7, respectivamente. Los mejores resultados de supervivencia han sido publicados por el grupo de Tassin en Francia, que estudiaron 445 pacientes con diálisis de 8 horas de duración y un Kt/V de 1,7 (Daugirdas monocompartmental segunda generación), con acetato, cuprofán de 1 m², Qb 200-250 ml/min y Qd 350-500 ml/min.

En el HEMO, estudio prospectivo y aleatorizado, se comparó un grupo con una dosis mínima recomendada, Kt/V de 1,25 o Kt/Ve de 1,05, con un grupo de alta eficacia con un Kt/V de 1,65 o Kt/Ve de 1,45. Aunque este estudio ha sido ampliamente comentado desde el punto de vista metodológico, el resultado final no ha sido concluyente en demostrar que el grupo de dosis alta disminuyera la mortalidad respecto al de la dosis convencional.

Las recomendaciones actuales de dosis de diálisis según las guías prácticas para hemodiálisis americana, europea, canadiense, australiana o española son de un Kt/V mínimo de 1,2 o un PRU del 65 %, aconsejando un Kt/V de 1,3 y un PRU del 70 % para asegurar estos mínimos. Para evitar el efecto rebote y los desequilibrios intercompartmentales es recomendable utilizar el Kt/Ve. Las recomendaciones de un Kt/V de 1,3 o un PRU del 70 % serían equivalentes a un Kt/Ve de 1,1.

Recirculación

La recirculación del acceso vascular es el paso de sangre de la línea venosa (ya dializada) a la línea arterial, con la consiguiente pérdida de eficacia dialítica. Las causas más frecuentes son la proximidad de las agujas, evitable, y la disfunción del acceso vascular, donde la estenosis venosa es lo más característico. Una disminución de la dosis de diálisis o excesivas presiones venosas deben hacer sospechar este fenómeno. La recirculación se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Recirculación (\%)} = 100 * (\text{CP} - \text{CA}) / (\text{CP} - \text{CV})$$

donde CA, CV y CP son la concentración de urea arterial, venosa y periférica, respectivamente.

La recirculación cardiopulmonar es el paso de sangre recién dializada hacia las venas centrales, el corazón derecho, el circuito pulmonar, el

corazón izquierdo y su regreso directamente al acceso vascular sin pasar por otros tejidos con mayor concentración de urea. La recirculación cardiopulmonar es la responsable del efecto rebote a los 2-3 primeros minutos de finalizar la hemodiálisis, tiempo en el que se reequilibra el espacio vascular.

A partir de los 3 minutos de finalizar la hemodiálisis, se inicia la fase final y más importante del rebote, que se debe al reequilibrio entre los diferentes compartimentos del organismo y que se alcanza a los 30-60 minutos. Algunos autores han atribuido esta parte del rebote al reequilibrio entre el espacio intra y extracelular, y otros a la diferente perfusión de los distintos tejidos corporales.

Monitorización continua de la hemodiálisis

Comentada la importancia de la dosis de diálisis, no debemos olvidar que a lo largo de un año se realizan tan solo determinaciones mensuales, bimensuales o trimestrales para calcular la dosis de diálisis, y que se extra-pola el resultado de estas 4, 6 o 12 mediciones a todo lo que ocurre en las 156 sesiones anuales.

En cada proceso de hemodiálisis intervienen múltiples factores que pueden influir en la eficacia dialítica, por lo que parece lógico que se hayan creado sistemas de control que cuantifiquen en cada sesión y en tiempo real la dosis que el paciente recibe. En este sentido, en la actualidad, diferentes monitores han incorporado biosensores que miden de forma no invasiva, utilizando las propias sondas de conductividad de las máquinas, la dialisancia iónica efectiva, que es equivalente al aclaramiento de urea (K) y que permite calcular la dosis de diálisis sin sobrecarga de trabajo, sin determinaciones analíticas y sin coste adicional.

Biosensores de dialisancia iónica

Mediante dos medidas de la conductividad del líquido de diálisis, a la entrada y a la salida del dializador, se aplica un modelo matemático, de dos ecuaciones para dos incógnitas, que nos permite conocer la dialisancia iónica efectiva (Di) (que es el valor de dialisancia de electrolitos corregidos para la ultrafiltración y la recirculación del acceso vascular) y la conductividad del agua plasmática (Cp). La dialisancia iónica efectiva es equivalente al K de urea. La medición sistemática del K por el tiempo transcurrido de diálisis permite obtener el Kt, una forma real de medir la dosis de diálisis, expresada en litros. Trabajar con el Kt tiene ventajas, ya que tanto el K como el t son reales y medidos por el monitor. Si pautamos el Kt/V, debemos introducir el V y, por consiguiente, un valor casi siempre erróneo y que puede ser manipulable durante la sesión.

El Kt/V medido por dialisancia es igual al medido en análisis en sangre

Diferentes estudios que han utilizado la dialisancia iónica en hemodiálisis y la expresan como Kt/V llegan a la conclusión de que el Kt/V medido por dialisancia iónica es diferente al medido por analítica, aunque haya una buena correlación, lo que demuestra que existe una variabilidad intermétodo. Para obtener el Kt/V es necesario introducir el V, un valor poco preciso, que

se puede obtener por fórmulas antropométricas como las de Watson, por cálculos entre el Kt medido dividido por el Kt/V analítico o por bioimpedanciometría. El Kt/V determinado con dialisancia iónica normalmente infraestima cuando se compara con el Kt/V calculado con la fórmula de Daugirdas de segunda generación obtenida con la analítica.

El Kt como alternativa

Desde 1999 Lowrie et al. proponen el Kt como marcador de dosis de diálisis y mortalidad, y recomiendan un Kt mínimo de 40-45 litros para las mujeres y 45-50 para los varones. En un estudio de 3009 pacientes, observaron una curva de supervivencia en J cuando distribuyeron los pacientes en quintiles según el PRU, mientras que la curva era descendente cuando se utilizaba el Kt. Es decir, que un mayor Kt se acompañaba de una mayor supervivencia. En 2005 individualizaron la prescripción del Kt ajustada según el área de superficie corporal y fue validada en un estudio posterior.

Aplicabilidad práctica

En otro estudio, en una unidad de hemodiálisis se valoró el seguimiento de la dosis de diálisis con el Kt y se concluyó que: (a) se consigue un adecuado control y seguimiento de la dosis de diálisis; (b) permite una mejor discriminación de la adecuación de diálisis; y (c) identifica entre el 30 % y el 40 % de los pacientes que quizás no alcanzan una dosis adecuada para su género o para su superficie corporal. Otra gran ventaja de utilizar estos biosensores intradiálisis es que permiten valorar rápidamente la evolución de la sesión de diálisis detectando si existe alguna incidencia, como punción de líneas invertidas, disfunción del catéter, tiempos muertos, etc., incidencias que se pueden corregir fácilmente cuando se detectan.

Finalmente, el seguimiento crónico e informatizado de la dosis en cada sesión de diálisis permite detectar que, cuando existe un descenso de la eficacia superior al 25 %, este se asocia en más del 90 % a una disfunción del acceso vascular. Es una forma de detección precoz que permite reparar la disfunción mediante radiología intervencionista o cirugía, y evita por tanto una posible trombosis.

Cambio de frecuencia

El cálculo de dosis de hemodiálisis y sus recomendaciones se refieren a un esquema de tres sesiones semanales. Sin embargo, si la frecuencia de diálisis cambia, la dosis es más difícil de comparar. El Kt/V semanal, que sería una forma sencilla, no nos sirve, ya que sabemos que una diálisis más frecuente es más eficaz.

Varios autores han realizado diferentes propuestas para cuantificar la dosis de diálisis cuando hay variaciones en la frecuencia: (a) el aclaramiento renal equivalente de urea (EKR), publicado por Casino y López; (b) el Kt/V estándar (Kt/Vstd), propuesto por Gotch; y (c) el porcentaje de reducción de urea semanal.

- Casino y López: $EKR \text{ (ml/min)} = G / TAC$, donde G es la generación de urea y TAC la concentración de urea.

- Gotch: $Kt/V_{std} = (G / C_m) * t / V$, donde C_m es la media de los valores pico de urea prediálisis. Como no se determina la urea prediálisis en cada sesión, se puede calcular a partir de la gráfica publicada por el autor con el Kt/V y la frecuencia.
- Maduell: $PRU = \text{número de sesiones} * [100 * (C_1 - C_2) / C_1]$.

Otras consideraciones en adecuación

Tiempo

Hay muy pocos trabajos en la literatura actual que demuestren el posible beneficio del tiempo de diálisis independientemente de la dosis. La mayoría de los trabajos publicados son observacionales y refieren que un mayor tiempo de diálisis se asocia a una mayor supervivencia, aunque siempre asociados a una mayor dosis. También encontramos algunos artículos con buenos resultados de supervivencia con tiempos cortos, aunque en técnicas de alto flujo (hemodiafiltración o hemofiltración), como el Estudio Cooperativo Español de Diálisis adecuada, en el cual no observaron diferencias en la tasa de morbilidad entre un grupo de hemodiálisis con duración de 216 min y un grupo de hemodiafiltración, con media hora menos, manteniendo cifras de TAC, Kt/V similares.

En un subanálisis del estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study), en más de 22 000 pacientes, se observó una mejor supervivencia en los pacientes que se dializaban más tiempo, pero con diferencias en la dosis, es decir, un mayor tiempo de diálisis proporciona beneficios independientemente de la dosis de diálisis. No obstante, es de suponer que las diálisis con mayor duración tienen una serie de ventajas. Facilitan conseguir una mayor dosis dialítica, son beneficiosas para la depuración de toxinas de transporte intercompartimental más lento y facilitan el control del volumen, muy necesario en pacientes con ganancia de peso excesiva o inestabilidad cardiovascular.

Las recomendaciones de las guías europeas y españolas acerca del tiempo de diálisis para la diálisis convencional son un tiempo mínimo de 12 horas semanales. Las guías de hemodiálisis de la Sociedad Española de Nefrología han ampliado las recomendaciones de diálisis ajustadas al género o a otras enfermedades asociadas.

Sexo

Aunque el estudio HEMO no fue concluyente en demostrar que una dosis alta de diálisis con $Kt/V > 1,65$ disminuyera la mortalidad respecto a la dosis convencional con $Kt/V > 1,25$, en el subgrupo de mujeres sí se demostró una reducción de la mortalidad en un 19 % cuando recibían una dosis elevada. Esta misma conclusión se ha descrito recientemente en un estudio de Port et al., que han revisado 74 120 pacientes de Estados Unidos y 10 816 pacientes de siete países del estudio DOPPS. Las mujeres deberían recibir una dosis superior a un Kt/V de 1,6.

Peso corporal

Basándose en el argumento de que existen diferentes variables fisiológicas que están escalonadas alométricamente respecto al tamaño corporal dentro del reino animal, el grupo de Singer y Morton destacó que tanto el filtrado glomerular como la tasa metabólica basal en los mamíferos se escalan según el peso corporal con un exponente casi idéntico. Se debe considerar la posibilidad de incrementar la dosis de diálisis en aquellos pacientes de bajo peso. En aquellos pacientes con un peso seco inferior a 50 kg, aunque normalmente se trata de mujeres, se debería incrementar la dosis a un mínimo de Kt/V de 1,5.

Diabéticos

Aunque no existen datos suficientemente determinantes en la literatura, se ha sugerido que en los pacientes diabéticos, al presentar un elevado catabolismo endógeno y una mayor morbimortalidad, se debería administrar una dosis mínima de diálisis superior, y se ha propuesto un Kt/V superior a 1,4.

Cardiópatas

El subgrupo de pacientes con patología cardíaca, principalmente los que cursan con insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica, miocardiopatía dilatada o baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo, constituye el que tolera peor la sobrecarga de volumen. Actualmente constituyen la indicación principal para realizar esquemas de diálisis más frecuentes, que eliminen el período largo del fin de semana (diálisis a días alternos o cuatro sesiones semanales) o pautas de diálisis diaria.

Portadores de catéteres venosos centrales

En los países europeos se ha observado en las últimas décadas un aumento progresivo en la utilización de catéteres centrales venosos tunelizados como modalidad de acceso vascular permanente. A pesar de que los flujos sanguíneos (Q_b) obtenidos con los catéteres tunelizados resultan cada vez más elevados, las dosis de diálisis que se alcanzan resultan todavía inferiores a las obtenidas por las fistulas arteriovenosas nativas o las prótesis vasculares. Debido a la gran variabilidad de la dosis entre las sesiones de hemodiálisis cuando se utiliza un catéter, lo ideal sería generalizar el uso de los monitores con dialisancia iónica e incorporar la determinación del Kt en cada sesión para garantizar una dosis mínima adecuada. Cuando no se disponga de monitores que permitan el seguimiento del Kt , sería necesario incrementar el tiempo de hemodiálisis en 30 minutos por término medio si utilizamos un catéter en posición normal y en 60 minutos si está en posición invertida.

BACTERIEMIA RELACIONADA CON CATÉTER EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS

DIÁLISIS

ÍNDICE

OBJETIVO

DEFINICIONES

ÁMBITO DE APLICACIÓN

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN Y TRATAMIENTO

EVALUACIÓN A LAS 48 HORAS TRAS EL INICIO DEL TRATAMIENTO

INDICACIONES DE ECOCARDIOGRAFÍA

ERRADICACIÓN DEL ESTADO DE PORTADOR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

**Dr. Néstor Fontseré Baldellou¹, Dra. Dolors Soy Muner²,
Dr. Manel Vera Rivera¹**

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona.

²Servicio de Farmacia. Unidad Funcional de Acceso Vascular.

Hospital Clínic. Barcelona

OBJETIVO

Definir el tratamiento de las infecciones relacionadas con el catéter en pacientes crónicos en programa de hemodiálisis.

DEFINICIONES

Bacteriemia relacionada con el catéter de hemodiálisis

Aislamiento del mismo microorganismo en la sangre y en la punta del catéter o una diferencia > 2 h entre el tiempo de crecimiento del hemocultivo obtenido a través de una vena periférica y el tomado a través del catéter.

Tunelitis o infección del túnel subcutáneo (catéteres tunelizados)

Presencia de signos inflamatorios sobre el trayecto subcutáneo del catéter con o sin exudado purulento a través del orificio de salida del catéter.

Infección del punto de inserción del catéter (catéteres tunelizados)

Exudado purulento a través del orificio de inserción del catéter.

ÁMBITO DE APLICACIÓN

Pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5 en programa de hemodiálisis portadores de catéter venoso central.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN Y TRATAMIENTO

Recogida de muestras

1. **Hemocultivo de sangre:** obtenida por punción venosa periférica (anotar en el frasco «periférico», sin cubrir el código de barras). Tomar 10 ml de sangre.
 - Petición de Microbiología.
 - En el apartado de «Bacterias, Hongos, Parásitos».
 - En el apartado de «Hemocultivos, Catéteres».
 - Marcar la opción: «Hemocultivos punción venosa. Una extracción».
2. **Cultivo de las luces del catéter:** obtenido de cada una de las luces del catéter de diálisis en frascos de hemocultivos (etiquetar CLP [catéter luz proximal] y CLD [catéter luz distal], sin cubrir el código de barras). Tomar 10 ml a través de cada una de las luces (total: 20 ml).
 - Petición de Microbiología.
 - En el apartado de «Bacterias, Hongos, Parásitos».
 - En el apartado de «Hemocultivos, Catéteres».
 - Marcar la opción: «Hemocultivos 2 (extracción por catéter). Dos extracciones de catéter».
3. **Frotis del punto de inserción del catéter:** solo en aquellos pacientes que presenten signos de infección en la zona de inserción del catéter.

- Petición de Microbiología.
 - En el apartado de «Abscesos, Exudados, Frotis, Otras muestras».
 - Marcar la opción: «Otros Frotis. Estudio de bacterias y hongos (en tipo de frotis, especificar: frotis punto de inserción)».
4. **Frotis nasal:** con un hisopo se frotarán siempre ambas fosas nasales previamente al inicio del tratamiento antibiótico según protocolo.
- Petición de Microbiología.
 - En el apartado de «Abscesos, Exudados, Frotis, Otras muestras».
 - Marcar la opción: «Frotis nasal. Estudio de bacterias».

Retirada inmediata del catéter de hemodiálisis

- Sepsis grave, *shock* o existencia de complicaciones (embolia pulmonar o periférica o presencia de metástasis sépticas).
- Presencia de signos de tunelitis (eritema, flebitis o supuración en el trayecto subcutáneo de un catéter tunelizado) o supuración por el orificio de salida de un catéter percutáneo.

En los pacientes que no cumplen estos criterios, la decisión de retirar el catéter puede demorarse siempre que se cumpla el protocolo que se describe a continuación.

Tratamiento antibiótico sistémico de la bacteriemia relacionada con el catéter

1. **Tratamiento antibiótico empírico.** Para su administración se colocará un nuevo catéter (periférico o central).

Vancomicina: 1 g endovenoso (infundir en 1 h). Para garantizar una dosificación correcta, se determinará la concentración sérica a las 24 h del inicio del tratamiento. Si la concentración de *vancomicina* en sangre es < 15 mg/l, deberá repetirse una dosis de 1 g endovenoso (con independencia de que el paciente reciba o no hemodiálisis) y repetir la determinación de niveles a las 24 h. Deberá mantenerse una concentración sérica de 15-20 mg/l. Una vez alcanzada la concentración deseada, se mantendrá una dosis de 500 mg endovenosos poshemodiálisis.

Daptomicina: en pacientes con sepsis grave o *shock* séptico se recomienda sustituir la *vancomicina* por *daptomicina* 6-8 mg/kg cada 48 h.

Gentamicina: 5 mg/kg endovenosos (en bolus) y continuar con 2 mg/kg endovenosos cada 48 h.

Ceftazidima: 1 g/24 h endovenoso.

En caso de no disponer de vía periférica o central, el tratamiento puede realizarse con *linezolid* (600 mg/12 h) asociado a *ceftibuteno* (400 mg/12 h) por vía oral.

2. Tratamiento antibiótico definitivo:

Infección estafilocócica (estafilococo *aureus*/estafilococo coagulasa negativo):

- Estafilococo sensible a *cloxacilina*:
 1. *Cloxacilina* 1-2 g/6-8 h endovenoso.
 2. *Gentamicina* 2 mg/kg/48 h endovenoso (hasta que el paciente quede afebril).
- Estafilococo resistente a *cloxacilina*:

1. CMI de vancomicina > 1 mg/l: daptomicina 6-8 mg/kg cada 48 h + *gentamicina* 2 mg/kg/48 h (hasta que el paciente quede afebril).
2. CMI de vancomicina ≤ 1 mg/l: vancomicina (de acuerdo con las dosis descritas en el tratamiento empírico) + *gentamicina* 2 mg/kg/48 h endovenoso (hasta que el paciente quede afebril).

La duración del tratamiento será de dos semanas. En caso de metástasis sépticas (por ejemplo, endocarditis, osteomielitis), deberá consultarse con el servicio de Enfermedades Infecciosas, pues la duración mínima debería ser de seis semanas.

Infección por bacilo gramnegativo:

- *Ceftazidima* 1 g/24 h endovenoso. En caso de infección por un bacilo gramnegativo resistente a *cefalosporinas*, se ha de consultar con el servicio de infecciones. La duración del tratamiento será de 7-10 días.

Infección por Candida spp.:

- *Fluconazol* 600 mg las primeras 24 h, seguido de 200 mg/12 h (o 400 mg/24 h) endovenoso. En todos los casos de fungemia deberá retirarse el catéter de hemodiálisis. La duración del tratamiento sistémico será de 15 días. En caso de metástasis sépticas (por ejemplo, endoftalmítis), se ha de consultar con el servicio de Enfermedades Infecciosas.

3. Tratamiento antibiótico local:

- Sellado antibiótico empírico del catéter. Iniciar en todo paciente con sospecha de bacteriemia relacionada con el catéter de hemodiálisis. Cebado inicial de las dos líneas del catéter con ceftazidima (anexo 1, sobre preparación de sellados con antibiótico).
- Sellado antibiótico dirigido al microorganismo responsable de la bacteriemia:
 1. Infección por un coco grampositivo: *vancomicina* o *daptomicina* en función del tratamiento sistémico seleccionado (anexo 2, sobre preparación de sellados con antibiótico).
 2. Infección por un bacilo gramnegativo: se continuará el sellado de las dos luces con *ceftazidima*.

Los sellados se renovarán diariamente durante el ingreso hospitalario.

EVALUACIÓN A LAS 48 HORAS TRAS EL INICIO DEL TRATAMIENTO

Paciente febril o con signos de sepsis: tomar nuevos hemocultivos, retirar catéter y cultivar la punta.

Paciente afebril y sin signos de sepsis: tomar hemocultivos a través de las dos líneas del catéter.

- Hemocultivos negativos: renovar el sellado en cada sesión de diálisis durante dos semanas. Deben realizarse hemocultivos de control de las dos líneas durante la semana posterior a la finalización del sellado.
- Hemocultivos positivos: retirada del catéter y cultivo de la punta. *Excepción*: en paciente asintomático, con problemas de acceso vascular y hemocultivos positivos a las 48 h de sellado con vancomicina (infección por coco grampositivo), puede ensayarse un sellado con

daptomicina antes de retirar definitivamente el catéter (ver anexo sobre preparación de sellados con antibiótico).

La colocación de un nuevo catéter de hemodiálisis deberá realizarse a las 48-72 h de la retirada del catéter infectado en la extremidad contralateral y previa documentación del estado de portador nasal de *S. aureus* y descolonización si procede según el protocolo descrito en el apartado sobre erradicación del estado de portador de *Staphylococcus aureus*.

INDICACIONES DE ECOCARDIOGRAFÍA

- Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.
- Signos clínicos sugestivos de endocarditis.
- Metástasis sépticas a distancia (artritis, osteomielitis).

ERRADICACIÓN DEL ESTADO DE PORTADOR DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

- Los pacientes con aislamiento de *S. aureus* en el frotis nasal iniciarán tratamiento con *mupirocina* a razón de una aplicación cada 12 h durante cinco días. Cada tres meses se realizará un frotis de control.
- En caso de infección o colonización por un *S. aureus* resistente a la *cloxacilina*, el paciente deberá aislarse. El seguimiento será el mismo que para el resto de los microorganismos y puede ser dado de alta según la evolución clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Hernández JA, González Parra E, Julián Gutiérrez JM, Segarra Medrano A, Almirante B, Martínez MT, et al. Guías de acceso vascular en hemodiálisis. *Nefrología* 2005;25 Suppl 1:3-97.
2. Radd II, Sabbagh MF, Raand KH, Sherertz RJ. Quantitative tip culture methods and the diagnosis of central venous catheter-related infections. *Diag Microbiol Infect Dis* 1992;15:13-20.
3. Poole CV, Carlton D, Bimbo L, Allon M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1237-44.
4. Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L, Taylor ME, Balkovetz DF, Barker J, et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int* 2002;61:1136-42.
5. Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis* 2004;44:779-91.
6. Kluytmans JA, Manders MJ, van Bommel E, Verbrugh H. Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:793-7.

7. Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, et al. Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986;315:91-6.
8. Tacconelli E, Carmeli Y, Aizer A, Ferreira G, Foreman MG, D'Agata EM. Mupirocin prophylaxis to prevent Staphylococcus aureus infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;37:1629-38.
9. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-72.
10. Robinson JL, Tawfik G, Saxinger L, Stang L, Etches W, Lee B. Stability of heparin and physical compatibility of heparin/antibiotic solutions in concentrations appropriate for antibiotic lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:951-3.
11. Droste JC, Jeraj HA, MacDonald A, Farrington K. Stability and in vitro efficacy of antibiotic-heparin lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:849-55.
12. Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo J, Bouza E, Alvarez-Lerma F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por Staphylococcus aureus resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:234-58.
13. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. Documento de consenso sobre tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por Staphylococcus aureus resistente a meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:105-15.
14. Bookstaver PB, Williamson JC, Tucker BK, Raad II, Sherertz RJ. Activity of novel antibiotic lock solutions in a model against isolates of catheter-related bloodstream infections. *Ann Pharmacother* 2009;43:210-9.
15. LaPlante KL, Mermel L. In vitro activity of daptomycin and vancomicina lock solutions on staphylococcal biofilms in a central venous catheter model. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2239-46.
16. Snaterse M, Rüger W, Scholte Op Reimer WJ, Lucas C. Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hosp Infect* 2010;75:1-11.
17. Van Praagh ADG, Li T, Zhang S, Arya A, Chen L, Zhang XX, et al. Daptomycin antibiotic lock therapy in a rat model of staphylococcal central venous catheter biofilm infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(9):4081-9.

ANEXOS

Anexo 1. Sellado con CEFTAZIDIMA

Sellado de las luces del catéter con CEFTAZIDIMA:

- Se obtiene 1 g (polvo para intravenosa) y se diluye en 25 ml de SF 0,9 %: concentración: 40 mg/ml.
- Medidas estériles (mascarilla, guantes y talla).
- Material: 2 jeringas de 5 ml (vacías) y 2 jeringas de 20 ml con SF.
- Extracción de 5 ml de sangre desechable de cada línea del catéter de hemodiálisis.
- Se infunden 20 ml de SF en cada línea del catéter de hemodiálisis.
- Coger 3 ml de la solución de ceftazidima + 3 ml de heparina sódica al 5 %.
- Se introduce la dosis que indica cada luz del catéter.

SF: suero fisiológico.

Anexo 2. Sellado con VANCOMICINA o DAPTOMICINA

Sellado de las luces del catéter con VANCOMICINA:

- Diluir 500 mg de *vancomicina* en 100 ml de suero fisiológico.
- Preparar una jeringa de 10 ml y cargar:
 - 4 ml de la solución de *vancomicina* (5 mg de vancomicina por 1 ml).
 - 4 ml de heparina al 5 %.
- Cada luz se sellará con un volumen de la mezcla igual al que indica cada luz del catéter.

Sellado de las luces del catéter con DAPTOMICINA:

Se realizará con la mezcla de 4 ml de heparina al 5 % y 2 ml de una solución de *daptomicina* (vial de 350 mg en 7 ml de suero Ringer Lactato; concentración: 50 mg/ml). Cada luz se sellará con un volumen igual al que indica cada luz del catéter.

El empleo de suero Ringer Lactato es imprescindible para asegurar la eficacia de la solución final.

DISFUNCIÓN DEL ACCESO VASCULAR. TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO Y ANTIAGREGANTE

DIÁLISIS

ÍNDICE

OBJETIVO

INTRODUCCIÓN

DEFINICIONES

ÁMBITO DE APLICACIÓN

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN Y TRATAMIENTO

BIBLIOGRAFÍA

ANEXO

**Dr. Néstor Fontseré Baldellou¹, Dra. Patricia Bermúdez²,
Dr. Joan Monteagudo Terrés³ y Dra. María Isabel Real Martí²**

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona,

²Servicio de Radiología Vascular Intervencionista. Hospital Clínic. Barcelona

y ³Servicio de Hemostasia. Unidad Funcional de Acceso Vascular. Hospital Clínic. Barcelona

OBJETIVO

Definir de forma protocolizada el manejo general y el tratamiento farmacológico mediante antiagregantes plaquetarios, fibrinolíticos y antiacoagulantes tras la repermeabilización angiorradiológica de la disfunción del acceso vascular (AV).

INTRODUCCIÓN

Diferentes estudios han evidenciado como los pacientes en hemodiálisis portadores de fístulas arteriovenosas (FAVi) como AV definitivo presentan un mayor tiempo de permeabilidad y un menor número de complicaciones asociadas¹. En este sentido, las diferentes guías clínicas²⁻⁴ recomiendan la aplicación periódica de diferentes programas de monitorización y seguimiento del AV. El principal objetivo es el diagnóstico precoz de la disfunción (estenosis significativa o trombosis), restableciéndose la permeabilidad y reduciéndose la morbimortalidad derivada de las complicaciones infecciosas secundarias a la colocación de catéteres venosos centrales⁵.

Desde el punto de vista fisiopatológico, aproximadamente el 85 % de las disfunciones del AV (estenosis y trombosis) están causadas de forma primaria por la hiperplasia neointimal venosa⁶. Diferentes agentes causales como la liberación de factores inflamatorios, mecánicos (punciones venosas de repetición), hemodinámicos (hipotensión arterial crónica), quirúrgicos (acodaduras vasculares) o la realización de angioplastias de repetición favorecen el desarrollo de dicha lesión histopatológica⁷. Existen algunos estudios que concluyen los posibles efectos beneficiosos de determinados agentes farmacológicos antiplaquetarios en pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5 en programa de hemodiálisis portadores de FAVi y prótesis vasculares^{8,9}. El efecto beneficioso antihiperplásico de estos agentes tales como la **aspirina**^{8,9}, **ticlopidina**⁹ y **clopidogrel**¹⁰ ha demostrado un aumento de la supervivencia primaria del AV a corto plazo. A pesar de ello, dicho efecto beneficioso sobre el AV tan solo ha sido demostrado a corto plazo, sin que exista experiencia clínica para períodos superiores a tres años (36 meses).

DEFINICIONES

Disfunción del acceso vascular

Complicación de cualquier tipo (obstructiva, trombótica, etc.) que altera el funcionamiento normal del AV.

Estenosis significativa

Se define como aquella lesión que reduce el calibre normal del vaso en más del 50 % y que se acompaña de las alteraciones clínicas o hemodinámicas observadas en el programa de vigilancia de la función del AV.

Las estenosis se pueden localizar en la arteria nutricia, en la anastomosis quirúrgica, en la vena eferente, en la prótesis vascular (cuerpo o anastomosis arterial-venosa) o en la porción venosa distal a la anastomosis hasta su desembocadura en la aurícula derecha.

Tratamiento percutáneo

Consiste en realizar el tratamiento endovascular de la lesión estenotante bajo control fluoroscópico. Técnicamente se realiza a través de una punción vascular percutánea y mediante el cateterismo selectivo de dicha lesión. Las lesiones estenóticas se tratan mediante la aplicación de distintos tipos de catéteres de balón de angioplastia o colocación de *stents*.

Trombectomía mecánica o farmacológica

Las obstrucciones agudas se tratan mediante trombectomía mecánica o farmacológica. La trombectomía **mecánica** consiste en la utilización de dispositivos percutáneos que sirven para realizar la fragmentación del trombo con o sin aspiración de él (angio-jet, Arrow-Trerotola, balón de ATP, etc.). La trombectomía **farmacológica** consiste en lisar el trombo mediante la infusión locorregional de fármacos trombolíticos como la uroquinasa o un activador tisular del plasminógeno (tPA).

Éxito técnico

Se define como éxito técnico la restitución del calibre vascular, al quedar como máximo una estenosis residual inferior al 30 %.

Éxito clínico

Se define como éxito clínico la realización de una sesión de hemodiálisis óptima (valores normales de Qb, presión arterial-venosa y dosis de diálisis –Kt \geq 45 l) tras la realización del procedimiento angiorradiológico.

ÁMBITO DE APLICACIÓN

Pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5 en programa de hemodiálisis o en etapa de prediálisis que presentan estenosis significativa con o sin trombosis del AV (FAVi o injerto protésico).

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN Y TRATAMIENTO

Previo al procedimiento angiorradiológico

1. No se retirará el tratamiento ambulatorio con antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) en aquellos pacientes que presenten disfunción del AV hasta el día de la exploración angiorradiológica.
2. En los pacientes con antecedente patológico de **fibrilación auricular** en tratamiento ambulatorio con algún tipo de anticoagulación (aceno-umarol o warfarina):

- **Bajo riesgo clínico (no accidente vascular cerebral [AVC]):** retirar la anticoagulación tres días antes de la exploración angiorradiológica e iniciar tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea en dosis profilácticas hasta el día previo al procedimiento.
 - **Alto riesgo clínico (AVC, portadores de válvulas coronarias protésicas):** suspender tratamiento anticoagulante tres días antes del procedimiento, ingresar al paciente e iniciar tratamiento con perfusión con heparina sódica según protocolo adjunto hasta 6 h previas a la exploración (anexo 1). A las 12 h tras el procedimiento deberá reintroducirse la perfusión con heparina sódica y administrar durante los dos días siguientes la dosis de carga con el antiacoagulante según las indicaciones de hemostasia con base en los controles ambulatorios previos al ingreso hospitalario. El paciente será dado de alta con una pauta de dosificación ambulatoria según controles. Tiempo de ingreso hospitalario: cinco días.
3. Valoración clínica del paciente (estado de hiperhidratación) con el objetivo de definir el grado de prioridad de la exploración angiorradiológica.
 4. Solicitar analítica urgente (hemograma, hemostasia y bioquímica). La presencia de hiperkaliemia (≥ 6 mmol/l) en un paciente con insuficiencia renal crónica estadio 5 representará un parámetro analítico para la realización urgente del procedimiento angiorradiológico.
 5. Colocación de vía periférica, en ayunas (si es posible 8 h antes), administración profiláctica de **teicoplanina** previa al procedimiento (600 mg endovenoso + suero fisiológico 0,9 % 100 cc a pasar en 1 h) y firma del consentimiento informado.

Tras el procedimiento angiorradiológico

Podemos encontrarnos con las siguientes cuatro situaciones clínicas:

1. FAVi o injerto protésico sin trombosis:

- Se valorará según el estado de hidratación y la existencia o no de hiperkaliemia la necesidad de realizar una sesión de hemodiálisis posterior al procedimiento angiorradiológico. Observación en el hospital de día de nefrología con determinación de las constantes vitales. Si no existen complicaciones asociadas, se puede proceder al alta en su centro de referencia (tras 2 h). Retirada parcial del vendaje compresivo en la extremidad mediante un corte en la zona inferior y superior (retirada completa durante la próxima sesión de hemodiálisis ambulatoria en su centro de referencia). En el caso de sutura en «bolsa de tabaco», retirar 2 h después del procedimiento. Ante la aparición de cualquier complicación derivada de la exploración, deberá ingresarse en sala de hospitalización (si es posible, en cama de corta estada-Unidad Funcional de Acceso Vascular [UFAV]).
- **Ácido acetilsalicílico** 100 mg/24 h por vía oral (si no existe ninguna contraindicación médica) durante seis meses con el objetivo de prevenir la hiperplasia venosa post-ATP. En pacientes portadores de prótesis vasculares deberá valorarse la inclusión crónica del tratamiento con antiagregantes plaquetarios.

- En función de las características de la lesión y de la existencia de estenosis residual, deberá programarse un eco-Doppler de control de la FAVi o prótesis vascular a los tres meses. El control ecográfico ambulatorio debería adelantarse si aparece cualquier alteración en los métodos de monitorización del AV.
- Deberá revalorarse la continuidad del tratamiento con antiagregantes plaquetarios según los hallazgos obtenidos en la exploración ecográfica de control.

2. FAVi o injerto protésico con trombosis:

- Tras la trombectomía mecánica de la FAVi o prótesis vascular, se procederá al ingreso hospitalario en cama de corta estada-UFAV para la realización de una primera sesión de hemodiálisis a través de los introductores colocados por el servicio de angiorradiología y una segunda mediante la bipunción del AV.
- **Ácido acetilsalicílico** 100 mg/24 h por vía oral (si no existe ninguna contraindicación médica) durante seis meses con el objetivo de prevenir la hiperplasia venosa post-ATP. En pacientes portadores de prótesis vasculares deberá valorarse la inclusión crónica del tratamiento con antiagregantes plaquetarios.
- Ante la existencia de trombo residual se indicará al alta tratamiento ambulatorio con HBPM subcutánea fraccionada (Clexane® 1 mg/kg/48 h subcutáneo) entre sesiones de hemodiálisis (si no existe ninguna contraindicación) durante seis meses. Se podrá realizar la monitorización de dosis con HBPM subcutánea en el hospital de día de hemostasia mediante la determinación de antifactor-Xa tras el procedimiento angiorradiológico.
- Programar eco-Doppler de control de la FAVi o prótesis vascular al mes, tres meses y seis meses tras el procedimiento angiorradiológico. La continuidad del tratamiento ambulatorio con HBPM deberá revalorarse en función de los hallazgos ecográficos obtenidos. Habrá de programarse con carácter preferente una nueva exploración angiorradiológica si aparece cualquier alteración en los métodos de monitorización del AV.

3. Tratamiento mediante ATP de estenosis de troncos venosos superiores:

- Se valorará según el estado de hidratación y la existencia o no de hiperkaliemia la necesidad de realizar una sesión de hemodiálisis posterior al procedimiento angiorradiológico.
 1. Si la **vía de abordaje es femoral**, deberá ingresar en cama de corta estada-UFAV durante 12 h.
 2. Si la **vía de abordaje es por extremidad superior a través de la punción del AV**, observación en el hospital de día de nefrología con determinación de las constantes vitales. Si no existen complicaciones asociadas, se puede proceder al alta en su centro de referencia (tras 2 h). Retirada parcial del vendaje compresivo de la extremidad mediante un corte en la zona inferior y superior (retirada completa durante la próxima sesión de hemodiálisis ambulatoria en su centro de referencia). En el caso de sutura en «bolsa de tabaco», retirar 2 h después del procedimiento. Ante la aparición de cualquier complicación derivada de la exploración, deberá ingresarse en sala de hospitalización (si es posible, en cama de corta estada-UFAV).

- **Ácido acetilsalicílico** 100 mg/24 h por vía oral (si no existe ninguna contraindicación médica) durante seis meses con el objetivo de prevenir la hiperplasia venosa posprocedimiento.
- Si aparecen alteraciones en la exploración física o en los parámetros de monitorización del AV, deberá programarse una nueva flebografía de estudio con ATP si precisa valoración previa en sesión conjunta con el equipo de angiología (indicación de ATP con *cutting*-balón, balón de alta/muy alta presión o colocación de *stent*).

4. Colocación de *stent* sobre FAVi, injertos protésicos o troncos venosos superiores.

Deberán considerarse los puntos generales de los apartados anteriores.

- Tras el procedimiento angiográfico deberá introducirse tratamiento con HBPM subcutánea fraccionada (Clexane[®] 1 mg/kg/48 h subcutánea) entre sesiones de hemodiálisis (si no existe ninguna contraindicación) mientras el AV resulte permeable y combinación con ácido acetilsalicílico 100 mg/24 h por vía oral y clopidogrel 75 mg/24 h por vía oral durante los tres primeros meses. Se podrá realizar monitorización de dosis con HBPM subcutánea en el hospital de día de hemostasia mediante la determinación de antifactor-Xa tras el procedimiento angiográfico.
- Se deberá programar de forma ambulatoria un eco-Doppler de control de la FAVi o prótesis vascular al mes, tres meses y seis meses tras el procedimiento angiográfico. Ante la aparición de cualquier alteración en los métodos de monitorización del AV, deberá realizarse una fistulografía de estudio de forma preferente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavey SF, Port FK. Type of vascular access and mortality in US hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:1443-51.
2. Rodríguez Hernández JA, González Parra E, Julián Gutiérrez JM, Segarra Medrano A, Almirante B, Martínez MT, et al. Guías de acceso vascular en hemodiálisis. *Nefrología* 2005;25 Suppl 1:3-97.
3. Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, et al. EBPB on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 2:ii88-117.
4. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Haemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Suppl 1):S1-S322.
5. Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, Kerr PG. Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:477-86.
6. Kanterman RY, Vesely TM, Pilgram TK, Guy BW, Windus DW, Picus D. Dialysis access grafts: anatomic localisation of venous stenosis and results of angioplasty. *Radiology* 1995;195:135-9.

7. Tordoir J. Vascular access. University Hospital, Maastricht, The Netherlands: Minerva; 2009.
8. Andrassy K, Malluche H, Bornefeld H, Comberg M, Ritz E, Jesdinsky H, et al. Prevention of p.o. clotting of av. cimino fistulae with acetylsalicyl acid. Results of a prospective double blind study. *Klinische Wochenschrift* 1974;52:348-9.
9. Sreedhara R, Himmelfarb J, Lazarus JM, Hakim RM. Anti-platelet therapy in graft thrombosis: results of a prospective, randomized double blind study. *Kidney Int* 1994;45:1477-83.
10. Trimarchi H, Young P, Forrester M, Schropp J, Pereyra H, Freixas E. Clopidogrel diminishes hemodialysis access graft thrombosis. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c128-32.

ANEXO

Anexo 1. Administración de heparina sódica según protocolo (nueva tabla GTMC + Farmacia y Hemostasia, julio de 2010)

PAUTA

1. Bolus de 5000 UI ev.
2. Seguir con perfusión de 12 UI/kg/hora ev.
Diluir 2,5 ml de heparina sódica (12 500 UI) en 250 ml de suero glucosado 5 % y regular la velocidad de infusión según la siguiente tabla:

Peso (kg)	Dosis (UI/hora)	Velocidad perfusión (ml/h)
50	600	12
55	700	14
60	750	15
65	800	16
70	850	17
75	950	19
≥ 80	1000	20

La velocidad de perfusión también se puede calcular según la siguiente fórmula: Velocidad (ml/h) = peso x 0,3.

3. A las 6 horas del inicio del tratamiento es necesario ajustar las dosis según los controles de tromboplastina parcial (APTT). Los valores deben mantenerse entre 1,5-2 veces por encima del control (50-70 seg).

APTT (seg)	Bolus	Parar perfusión	Cambio velocidad	Nuevo APTT
< 40	4000 UI	-----	+3	a las 6 h
40-50	-----	-----	+2	12 h*
50-70	-----	-----	0	24 h*
70-85	-----	-----	-1	12 h*
85-100	-----	30 min	-2	6 h
> 100	-----	60 min	-3	6 h

*En pacientes con inestabilidad hemodinámica, embolia pulmonar o insuficiencia hepática, se recomiendan controles cada 6 horas.

GTMC: Guild of Travel Management Companies.

FIEBRE EN HEMODIÁLISIS

DIÁLISIS

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

ACTUACIÓN GENERAL ANTE UN PACIENTE CON FIEBRE EN HEMODIÁLISIS

ACTUACIONES ESPECÍFICAS

ANEXO

Dr. Manel Vera Rivera

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Una de las principales causas de ingreso del paciente en programa de hemodiálisis (HD) es el síndrome febril, que en la mayoría de los casos es secundario a un proceso infeccioso. Además, en este colectivo de pacientes la mortalidad por sepsis es más elevada que en la población general, de 100 a 300 veces superior. Las infecciones representan la segunda causa de muerte, después de las cardiovasculares, en los pacientes hemodializados. Especialmente graves son las bacteriemias secundarias al acceso vascular por el riesgo de desencadenar endocarditis u otras metástasis sépticas (por ejemplo, artritis, osteomielitis).

La incidencia de bacteriemias en los pacientes de HD es aproximadamente de 10 episodios/1000 meses-paciente. Son varias las causas implicadas que permiten explicar esta elevada tasa de infecciones. Por un lado, los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) presentan alteraciones en la respuesta humoral, en la función linfocitaria, en los macrófagos y en los polimorfonucleares. Por otro lado, a menudo son portadores de accesos vasculares no nativos (catéteres tunelizados, catéteres temporales y prótesis vasculares), y estos son los responsables del 50-80 % de las bacteriemias en estos enfermos. Además, a menudo coexisten otras patologías, como la diabetes, o medicaciones (por ejemplo, inmunosupresores) que favorecen el desarrollo de infecciones.

ACTUACIÓN GENERAL ANTE UN PACIENTE CON FIEBRE EN HEMODIÁLISIS

Anamnesis general

Nos permitirá establecer la cronología de la fiebre: presente o no antes de la sesión de HD, tiempo de evolución, acentuación durante la sesión de HD, sintomatología asociada respiratoria, urinaria, digestiva, neurológica, medicación concomitante, problemas relacionados con el acceso vascular y manipulaciones recientes sobre este.

Exploración física

Esta será exhaustiva y hará especial énfasis en el acceso vascular, con el objetivo de evaluar la presencia de signos externos de infección.

Pruebas complementarias

Se adaptarán en función de la sospecha clínica, pero en términos generales se harán hemocultivos periféricos (con resinas en caso de toma reciente de antibióticos). Si el paciente es portador de un catéter, habrá que cultivar además el contenido de sangre obtenido de cada uno de los tramos, hemograma con fórmula, bioquímica general (incluida la PCR), radiografía de tórax en caso de sospechar foco respiratorio, y sedimento y urinocultivo en caso de posible foco urinario.

En función de los datos obtenidos, podemos hacer una primera orientación del paciente e incluirlo en alguno de los siguientes grupos:

- Fiebre en relación con el acceso vascular (incluida endocarditis) (*ver protocolo específico de bacteriemia relacionada con el catéter*).
- Fiebre por pirógenos.
- Infecciones del tracto urinario.
- Tuberculosis.
- Síndrome de intolerancia al injerto (*ver protocolo específico*).
- Infecciones intraabdominales.

Tratamiento empírico inicial

En función de la sospecha clínica, se iniciará un tratamiento antibiótico empírico (por vía intravenosa [i.v.] u oral [v.o.]) que se ajustará en función de la evolución clínica y del antibiograma posterior.

Cuando la dosis para administrar sea cercana a una sesión de diálisis, se administrará al finalizar esta para evitar la eliminación del antibiótico a través del dializador durante la sesión.

Siempre que sea posible, se determinarán los niveles de antibiótico en sangre. La dosificación de antibióticos propuesta en este protocolo se ha realizado para enfermos con IRC terminal en programa de HD.

ACTUACIONES ESPECÍFICAS

Fiebre relacionada con acceso vascular

Ver protocolo específico.

Fiebre por pirógenos

De forma característica se presenta durante la sesión de diálisis y está relacionada con el paso a la sangre de endotoxinas bacterianas durante la HD, que desencadena la liberación de citocinas por parte del sistema mononuclear y la aparición de la correspondiente fiebre. Los factores implicados habitualmente son la utilización de membranas de alta permeabilidad con una elevada retrofiltración y la falta de utilización de agua ultrapura. En ocasiones puede estar en relación con la colonización bacteriana del circuito hidráulico del monitor de diálisis.

Típicamente en estos casos la fiebre se resuelve al finalizar la sesión de diálisis o a las pocas horas.

Es recomendable, aunque se sospeche esta entidad, la realización de hemocultivos si la fiebre persistiese. No hace falta un tratamiento antibiótico.

Infección urinaria

Habrá que pensar en esta opción en los pacientes con historia de poliquistosis hepatorenal, pacientes con secreción uretral purulenta y molestias suprapúbicas (posibilidad de piocisto, especialmente en pacientes diabéticos que presentan con más frecuencia vejiga neurógena) o disuria.

En función de la situación clínica del paciente, se decidirá ingreso hospitalario (unidad de cuidados intensivos [UCI] o intermedios si fuese necesario) o tratamiento en ámbito ambulatorio.

En estos casos además será necesaria la realización de un sedimento urinario y urinocultivo. En función del cuadro clínico, se valorará la realización de una ecografía abdominal (pacientes poliquísticos con sospecha de quiste complicado, cólico nefrítico complicado, historia de infecciones urinarias de repetición).

Quiste renal/hepático complicado

Tratamiento empírico inicial: ciprofloxacino 500 mg/v.o./12 horas durante diez días o 200 mg/i.v./12 horas a determinar en función del estado clínico del paciente. Se valorará la realización de punción drenaje de la colección en función de la evolución clínica.

Piociesto

Tratamiento empírico inicial: ceftriaxona 1 g/i.v./24 horas. En estos casos, además del tratamiento sistémico, es recomendable la irrigación de la vejiga con soluciones antibióticas a través de la sonda vesical. Los antibióticos que se utilicen se ajustarán al antibiograma si hace falta.

Infección del trato urinario no complicada

Tratamiento empírico inicial: se iniciará tratamiento antibiótico con una cefalosporina oral, por ejemplo, cefixima 200 mg/día v.o. durante diez días.

Pielonefritis

Se valorará en función del estado clínico del paciente la necesidad de tratamiento i.v. o v.o. Tratamiento empírico inicial: cefixima 200 mg v.o. durante diez días o ceftriaxona 1 g/i.v./24 horas (si existe inestabilidad hemodinámica o parámetros de CID, habrá que valorar antibióticos de amplio espectro: imipenem 500 mg/12 horas o piperacilina/tazobactam 4 g/12 horas).

Infecciones respiratorias: neumonía

A la hora de establecer la pauta de tratamiento antibiótico empírico que se ha de seguir, así como la decisión de tratamiento ambulatorio o en régimen de ingreso, se tendrá en cuenta el Prognostic Score Index (anexo 1), que clasifica las neumonías adquiridas en la comunidad en seis grupos. Siempre que sea posible (diuresis residual), se determinará el antígeno de neumococo y legionela en orina.

Grupo I

Pedir antigenemia en orina para neumococo y legionela si es posible y cursar tinción de gram y cultivo de esputo.

Tratamiento empírico en régimen ambulatorio: amoxicilina-clavulánico (500/125 mg cada 12 horas v.o.) + claritromicina (500 mg/24 horas) o azitromicina (500 mg/24 horas) durante siete días.

Grupos II y III

En estos pacientes se recomienda vigilancia breve en área de observación (< 24 horas) para reevaluar posteriormente la decisión de ingreso o alta.

Solicitar: cultivo y tinción de Gram del esputo, así como la determinación de la antigenemia de neumococo y legionela en orina, cursar frotis faríngeo (virus respiratorios y bacterias atípicas) y extracción de la primera muestra para serologías respiratorias.

Tratamiento empírico: levofloxacino i.v. (primera dosis 500 mg seguida de 250 mg/48 horas). Tan pronto como sea posible o en caso de poder ser controlado en régimen ambulatorio, se iniciará la v.o. en dosis de 250 mg/48 horas. Es recomendable mantener el tratamiento durante diez días.

Grupos IV y V

En este caso el paciente siempre deberá permanecer ingresado.

El **tratamiento empírico inicial** será:

- Si ingresa en hospitalización convencional: levofloxacino i.v. (primera dosis 500 mg seguida de 250 mg/48 horas). Tan pronto como sea posible se iniciará la v.o. en dosis de 250 mg/48 horas.
- Si ingresa en UCI/intermedias: ceftriaxona 1 g i.v./24 horas + levofloxacino i.v. (primera dosis 500 mg seguida de 250 mg/48 horas).

La duración global del tratamiento será de diez días.

Situaciones especiales

Posibilidad de neumonía por gérmenes anaerobios (periodontitis, disminución del nivel de conciencia, broncoaspiración): amoxicilina-clavulánico (500/125 mg cada 12 horas) o clindamicina (600 mg/8 horas). El tratamiento será v.o. o i.v. en función del estado clínico del paciente. La duración recomendable es de diez días.

Posibilidad de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (bronquiectasias difusas, fibrosis quística, corticoterapia > 20 mg de prednisona durante un mínimo de un mes, antibioticoterapia durante > de 7 días en el mes previo a la infección actual, sida).

El tratamiento será la combinación de cefepime (500 mg/12 horas el primer día de tratamiento, seguidos de 500 mg cada 24 horas i.v.) + aminoglucósido (amikacina en dosis inicio 500 mg seguido de 200 mg cada 48 horas i.v.) o + ciprofloxacino 200 mg/12 horas i.v.

En estos casos el tratamiento tendrá una duración de diez días.

Tuberculosis

Una de las características de los pacientes en HD es que la presencia de una tuberculosis de localización extrapulmonar no es infrecuente y no es extraña una presentación atípica (ascitis, hepatomegalia, síndrome tóxico, fiebre, fiebre intermitente). Además, a menudo por la alergia cutánea de los pacientes con IRC el test del PPD resulta ser negativo, lo que dificulta el diagnóstico.

El diagnóstico se realiza ya sea con la posibilidad de la tinción específica por BK, el cultivo de Lowenstein o la determinación de PCR de la micobacteria en alguna muestra biológica. En ocasiones hay que realizar la biopsia del órgano afectado para poder establecer el diagnóstico.

El tratamiento que se ha de utilizar es el estándar: isoniacida 300 mg/24 horas + rifampicina 600 mg/24 horas + etambutol 15 mg/kg/48 horas, con una duración total de nueve meses (los tres primeros con los tres fármacos y los seis siguientes tan solo con isoniacida y rifampicina).

Se deberá hacer un seguimiento estrecho de la posible toxicidad, especialmente hepática, mediante la determinación periódica del perfil hepático.

Síndrome de intolerancia al injerto

Ver protocolo específico.

Infecciones intraabdominales

En los pacientes en programa de HD es frecuente la presencia de cuadros de abdomen agudo, a menudo en relación con isquemia intestinal más o menos crónica en personas con vasculopatía de base grave o con episodios de hipotensión intradiálisis. También son frecuentes los episodios de diverticulitis y colecistitis.

Tratamiento empírico: piperacilina/tazobactam 4 g/12 horas i.v. + metronidazol 500 mg/i.v./8 horas.

Se habrá de valorar si hace falta la opción quirúrgica.

Otros

Otras infecciones que clásicamente se han descrito en los pacientes en HD son la infección por *Listeria* en pacientes con sobrecarga de hierro o la infección por *listeria* o *Mucormicosis* en pacientes que reciben tratamiento con desferroxamina. Son situaciones extraordinariamente infrecuentes.

Hay además otras situaciones de origen no infeccioso que pueden ser causa de fiebre en estos pacientes y que habrá que orientar y tratar según corresponda: linfomas, síndrome paraneoplásico y fiebre de origen desconocido.

ANEXO

Anexo 1. Prognostic Score Index (PSI)

Grupo I: ausencia de enfermedad renal, hepática, insuficiencia cardíaca, neoplasia, confusión, enfermedad vascular cerebral, estabilidad hemodinámica (PAS > 90 mmHg), FC < 125 ppm, FR < 30 rpm, T.^a axilar > 35 °C o < 40 °C. Si no se cumple alguno de los ítems previos, habrá que evaluar otros parámetros y en función de los puntos obtenidos se clasificarán en el resto de los grupos.

Grupo	Puntuación
II*	≤ 70
III	71-90
IV	91-130
V	> 130

*Uno de los ítems que se evalúa es la presencia o ausencia de enfermedad renal crónica. En nuestro caso está siempre presente; por tanto, nuestros pacientes como mínimo siempre estarán incluidos en el grupo II.

Parámetro	Puntuación
Varón	(= Edad)
Mujer	(= Edad - 10)
Residencia tercera edad	+10
Enfermedad neoplásica	+30
Hepatopatía	+20
Insuficiencia cardíaca congestiva	+10
Enfermedad vascular cerebral	+10
Insuficiencia renal	+10
Alteración del nivel de conciencia	+20
FR (> 30 rpm)	+20
PAS < 90 mmHg	+20
T. ^a axilar < 35 °C o > 40 °C	+15
FC > 125 ppm	+10
pH arterial < 7,3	+30
BUN > 30 mg/dl o creatinina > 1,5 mg/dl	+20
Na < 130 mEq/l	+20
Glucosa > 250 mg/dl	+10
Hematocrito < 30 %	+10
PaO ₂ < 60 mmHg o Sa O ₂ < 90 mmHg	+10
Derrame pleural	+10

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; PAS: presión arterial sistólica; T.^a: temperatura.

HEMORRAGIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

DIÁLISIS

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

MECANISMOS IMPLICADOS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

TRATAMIENTOS DISPONIBLES

PREVENCIÓN DEL SANGRADO URÉMICO

TRATAMIENTO DEL SANGRADO URÉMICO

HEMODIÁLISIS Y DIÁTESIS HEMORRÁGICA

ESQUEMA TERAPÉUTICO

BIBLIOGRAFÍA

ANEXO

Dr. Aleix Cases Amenós

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

**Colaboradores: Dr. Ginés Escolar Albadalejo¹,
Dra. Dolors Soy Muner²**

¹Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona,

²Servicio de Farmacia. Unidad Funcional de Acceso Vascular.

Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada o terminal presentan un riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas que pueden condicionar un aumento de la morbilidad y del riesgo de mortalidad. Sin embargo, en los últimos años las modernas técnicas de diálisis, unas diálisis más eficientes o el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) han reducido la frecuencia de esta complicación.

MECANISMOS IMPLICADOS

La diátesis hemorrágica en la uremia es debida a una alteración de la homeostasia primaria de origen multifactorial. La alteración del funcionalismo plaquetario, que incluye defectos intrínsecos de la plaqueta y una interacción plaqueta-subendotelio anómala, es uno de los factores determinantes del sangrado urémico. Se han descrito alteraciones complejas de la función plaquetaria que podrían contribuir a esta disfunción: un contenido y liberación disminuidos de ADP y serotonina por los gránulos α plaquetarios, aumento de AMPc intracelular, disminución de la generación de tromboxano A2, alteraciones del metabolismo del calcio citosólico plaquetario, entre otras. Además, se han descrito alteraciones en la expresión o función de los receptores plaquetarios de adhesión o agregación GPIb y GPIIb/IIIa y del ensamblaje del citoesqueleto plaquetario. Las toxinas urémicas también son capaces de alterar la función plaquetaria.

La anemia, a través de mecanismos reológicos, también contribuye a ella, ya que con hematocritos normales los hematíes se desplazan centralmente en la columna de sangre, desplazando las plaquetas radialmente, lo que facilita su contacto con el subendotelio vascular lesionado. Además, los hematíes facilitan la formación de trombo a través de la liberación de ADP y la inactivación de la prostaciclina y el óxido nítrico. Un aumento de la producción de prostaciclina y óxido nítrico, dos potentes agentes antiagregantes, la disminución de los niveles de multímeros de alto peso molecular de factor von Willebrand (FVW) o la alteración funcional de este factor, que contribuye a la interacción plaqueta-subendotelio, también han sido implicados en esta diátesis hemorrágica. Asimismo, se ha postulado que el hiperparatiroidismo secundario (la hormona paratiroidea inhibe la agregación plaquetaria *in vitro*) podría jugar un papel, aunque se desconoce si es clínicamente relevante en la trombopatía urémica. Además, estos pacientes reciben frecuentemente tratamiento antiagregante/anticoagulante como prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular o para evitar la trombosis del acceso vascular; y los pacientes en hemodiálisis se ven sometidos a anticoagulación periódica durante la sesión, factores que pueden potenciar la diátesis hemorrágica. En estos pacientes la sensibilidad a la aspirina está aumentada, ya que la prolongación del tiempo de sangría tras su administración es mayor que en sujetos normales. Otros fármacos pueden tener un efecto antiagregante leve, pero ser capaces de prolongar el tiempo de

sangría en la uremia (penicilina y derivados, cefalosporinas, diazepam, clordacepóxido, difenhidramina).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Esta diátesis hemorrágica se manifiesta en forma de púrpura, equimosis o sangrados en las zonas de punción, o como consecuencia de traumatismos o procedimientos invasivos (biopsia hepática o renal) o cirugía mayor. Menos frecuentes son las epistaxis, el sangrado gingival o la hematuria. Más raramente pueden aparecer hemorragias graves (sangrado gastrointestinal, hemopericardio, hemotórax, hematoma subdural, sangrado retroperitoneal, etc.).

Las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de cefalina y tiempo de trombina) son normales, salvo que exista una coagulopatía coexistente, y el recuento plaquetario es normal o ligeramente disminuido. Tradicionalmente se ha dicho que el tiempo de sangría es el parámetro que mejor se relaciona con la diátesis hemorrágica, aunque no existen estudios prospectivos amplios que hayan demostrado una asociación entre el tiempo de sangría prolongado y el riesgo de sangrado, espontáneo o asociado a procedimientos invasivos. Por otro lado, es una técnica que consume tiempo, es incómoda y cruenta. El tiempo de sangría normal es de 4-5 minutos, considerando en el límite alto valores entre 6-9 minutos, dependiendo del equipo y la técnica. Cuando el tiempo de sangría es superior a 10-15 minutos, se considera que hay riesgo de hemorragia. Recientemente se ha sustituido el tiempo de sangría por el tiempo de oclusión (PFA-100®). Se trata de un sistema *in vitro* que trata de reproducir la circulación de alto estrés de cizallamiento, e implica el ligado de FVW, y la adhesión, activación y agregación plaquetarias. Los tiempos de oclusión en el PFA-100® se determinan en dos tipos de cartuchos Col/Epi y Col/ADP, y los valores normales son entre 100-150 seg y 85-120 seg, respectivamente. En los pacientes con hemorragia y ERC los tiempos de oclusión pueden superar los 200 seg. Aunque la correlación de estos datos de laboratorio con el sangrado clínico en estos pacientes tampoco ha sido demostrada, sí se ha comprobado un acortamiento de los tiempos de oclusión con desmopresina o diálisis, y parece ser más sensible que la agregación plaquetaria o el tiempo de sangría. También se han descrito alteraciones de la agregación plaquetaria *in vitro*, pero estas son inconstantes, no guardan relación con la clínica hemorrágica y no son técnicas diagnósticas habituales.

TRATAMIENTOS DISPONIBLES

En pacientes asintomáticos no se requiere ninguna terapéutica específica, pero es aconsejable mejorar la hemostasia primaria en pacientes con sangrado activo o que van a someterse a un procedimiento quirúrgico o invasivo. Existen diversas estrategias para tratar esta entidad que varían en su inicio y duración de acción.

Corrección de la anemia

Una medida importante en la profilaxis y el tratamiento del sangrado urémico es el mantenimiento de unas cifras de hematocrito iguales o superiores al 30 %. Esta medida puede conseguirse de forma aguda, mediante la transfusión de concentrados de hematíes (aconsejable en casos de sangrado activo importante) o más lentamente mediante el tratamiento con AEE. Además, los AEE mejoran la disfunción plaquetaria en los pacientes urémicos por un efecto directo e independiente del aumento del hematocrito. Entre los mecanismos potencialmente implicados en la mejoría de la función plaquetaria inducida por los AEE destacan: una mejoría de la señalización plaquetaria a través de la fosforilación de tirosina, un aumento de las plaquetas jóvenes y metabólicamente más activas o una mejoría en la señalización del calcio plaquetario. La mejoría de la hemostasia persistirá mientras el hematocrito se mantenga por encima del umbral del 30 %.

Desmopresina

La **desmopresina** o DDAVP es un análogo sintético de la hormona anti-diurética con escasa actividad vasopresora, que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas de la uremia. Su mecanismo de acción es poco conocido y probablemente multifactorial (aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII-FVV y de fibronectina, favorece la liberación de multímeros de alto peso molecular de FVV o induce la expresión de factor tisular por la célula endotelial, entre otros efectos). Su efecto hemostático es rápido (dentro de la primera hora de administración), aunque la duración de su acción es corta (4-8 horas). Además, presenta taquifilaxia y pierde su eficacia hemostática después de la segunda dosis consecutiva, probablemente debido a la depleción de los depósitos endoteliales.

La **desmopresina** por vía endovenosa (Minurin[®], Ferring) se presenta en ampollas de 1 ml que contienen 4 µg del fármaco. La dosis aconsejada es 0,3 µg/kg de peso. La administración se realiza por **vía endovenosa lenta, disuelto en 50 ml de suero salino administrado en 20-30 minutos**. Como precaución durante su administración debe tomarse la tensión arterial cada 10 minutos por el riesgo de hipotensión.

También existe en el hospital la **desmopresina** por vía intranasal (Minurin[®], Ferring, frasco de 5 ml de solución para aerosol nasal con 0,1 mg/ml de principio activo) y puede administrarse por esta vía en dosis de 3 µg/kg de peso.

Los efectos secundarios más importantes son: hipotensión arterial, rubor facial o cefalea, náuseas, taquicardia leve y reacción local. Raramente se ha descrito hiponatremia grave, retención hídrica, así como casos aislados de angina o infarto, por lo que se aconseja que sea administrada con precaución en pacientes con enfermedad coronaria. Su uso está contraindicado en la insuficiencia cardíaca.

El empleo de **desmopresina** en esta indicación no está contemplado en la ficha técnica del fármaco, por lo que es preciso obtener el consentimiento informado del paciente y dejar constancia en su historia clínica del tratamiento en condiciones especiales fuera de aprobación, según Real

Decreto 1015/2009 sobre la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Crioprecipitados

El **crioprecipitado** es un derivado plasmático rico en factor VIII, FVII, fibrinógeno y fibronectina que se ha utilizado con éxito en el tratamiento del sangrado urémico, aunque su uso no se ha extendido dada la existencia de fármacos eficaces y por el riesgo que entraña la utilización de derivados hemáticos. Por ello, solo debe ser utilizado en sangrados graves rebeldes al tratamiento con DDAVP y transfusiones. Su efecto se inicia a la hora y dura de 4 a 24 horas. No presenta taquifilaxia, por lo que su administración puede repetirse. La dosis habitual es 10 U de crioprecipitado cada 12-24 horas.

Estrógenos

Los **estrógenos conjugados** acortan el tiempo de sangría y son útiles para cohibir sangrados en los enfermos urémicos, aunque su mecanismo de acción es todavía desconocido. Su efecto hemostático comienza a las 24 horas de la administración, alcanza su efecto máximo después del séptimo día y su duración es de 14 días. Por ello, los estrógenos conjugados son de utilidad cuando se requiera un efecto hemostático prolongado o en la profilaxis de cirugía mayor programada. El efecto es dependiente de la dosis y está mediado primariamente por el estradiol, que actúa a través de los receptores estrogénicos. Su mecanismo de acción no es bien conocido. Su uso prolongado está limitado por los efectos secundarios relacionados con estos fármacos.

El nombre comercial de los **estrógenos conjugados** es Premarin® (Pfizer). La dosis aconsejada es de 0,6 mg/kg/día durante cinco días administrados por vía intravenosa lenta. Dado que no están comercializados en España, deben solicitarse como medicación extranjera, **con el consiguiente informe médico y petición expresa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de su importación**. También se ha descrito una mejoría de la disfunción plaquetaria con estrógenos conjugados por vía oral (Equin®, Aldo Union, 0,625 mg/comp). Alternativamente, podrían considerarse los parches de **estradiol transdérmico** 50-100 µg/día dos veces por semana (Estraderm TTS 50-100 µg®; Novartis). La experiencia con los estrógenos conjugados orales y los parches transdérmicos es menor que con los estrógenos conjugados endovenosos. Asimismo, **el uso de estrógenos para esta indicación no está contemplado en la ficha técnica de estos fármacos**, con las consiguientes implicaciones legales previamente mencionadas del Real Decreto 1015/2009 (ver desmopresina).

Diálisis

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal mejoran parcialmente la hemostasia primaria en estos pacientes. La diálisis peritoneal o la hemodiálisis sin heparina pueden ser de elección en estos pacientes al evitar la necesidad de anticoagulación. Otras opciones son la hemodiálisis con heparinización regional, la heparinización en dosis bajas y el uso de **prostaciclina** o de **citrato** regional, que reducen el riesgo de sangrado respecto a la heparinización convencional, pero tienen sus propias dificultades técnicas, limitaciones y complicaciones.

Otros tratamientos

Ácido tranexámico (Amchafibrin[®], Rottapharm, ampollas de 500 mg). El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico que inhibe competitivamente el paso de plasminógeno a plasmina. Este fármaco podría ser un tratamiento coadyuvante o alternativo al DDAVP en el tratamiento del sangrado rebelde en pacientes con ERC. Varios estudios de casos clínicos, estudios piloto o caso-control han demostrado una respuesta clínica o de laboratorio positiva a este fármaco en pacientes con ERC y sangrado por diversas causas (hematuria en poliquistosis renal, sangrado gastrointestinal, angiodisplasia de colon o hematoma subdural). También se ha descrito su eficacia en monoterapia en el tratamiento de la hematuria rebelde en pacientes con poliquistosis renal, aunque existe el riesgo de obstrucción de la vía urinaria por coágulos, que pueden resolverse con sondaje o catéteres en J. Sin embargo, no hay mucha experiencia de uso en estos pacientes y las dosis y la vía de administración varían de un estudio a otro. Además, su excreción es fundamentalmente renal, por lo que las dosis deben reducirse y ha de evitarse su uso prolongado para evitar su acumulación en esta población. La reducción de la dosis recomendada en los pacientes con deterioro de la función renal sería: creatinina sérica de 120-250 $\mu\text{mol/l}$ (1,36-2,83 mg/dl), 10 mg/kg intravenosos dos veces al día; creatinina sérica de 250-500 $\mu\text{mol/l}$ (2,83-5,66 mg/dl), 10 mg/kg intravenosos una vez al día; creatinina sérica $\geq 500 \mu\text{mol/l}$ (5,66 mg/dl), 10 mg/kg intravenosos cada 48 horas. Una aproximación sería una dosis inicial de 20 mg/kg/día administrada por vía intravenosa (0,5-1 g intravenoso/8-12 horas, Amchafibrin[®] solución inyectable 500 mg/5 ml administrada en 10-15 minutos), seguida de una dosis de 10 mg/kg/48 horas vía oral (ácido tranexámico, Amchafibrin[®], Rottapharm, comprimidos de 500 mg) en pacientes con ERC estadio 5. Sus efectos adversos son principalmente gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Según la ficha técnica, su uso está contraindicado en insuficiencia renal grave, historia de trombosis arterial o venosa, y antecedentes de convulsiones. La utilización combinada con DDAVP podría potencialmente incrementar el riesgo de eventos trombóticos en esta población de alto riesgo cardiovascular, lo que debe considerarse. Asimismo, **su uso para esta indicación no está contemplado en la ficha técnica de este fármaco**, con las consiguientes implicaciones legales previamente mencionadas del Real Decreto 1015/2009 (ver desmopresina).

PREVENCIÓN DEL SANGRADO URÉMICO

Cirugía menor, extracciones dentarias, biopsias o cirugía urgente

El tratamiento de elección es la desmopresina en las dosis expuestas anteriormente, dada su rapidez de acción.

Cirugía mayor programada

Es aconsejable mantener un hematocrito $> 30 \%$ e, inmediatamente antes de la cirugía, administrar desmopresina. Puede plantearse la administración de estrógenos conjugados desde la semana previa en pacientes de alto riesgo (ver esquema terapéutico).

Tratamiento con anticoagulantes

En pacientes en tratamiento con antiagregantes (especialmente si presentan un tiempo de sangría prolongado) debe valorarse el riesgo-beneficio de su suspensión.

La decisión de continuar el tratamiento con **aspirina** o ácido acetilsalicílico no debe reflejar el balance riesgo hemorrágico frente al riesgo de complicaciones cardiovasculares perioperatorias. Las guías del American College of Chest Physicians sugieren continuar el tratamiento en pacientes con riesgo moderado-alto de eventos cardiovasculares que son sometidos a cirugía no cardíaca. En los pacientes de bajo riesgo pueden parar 7-10 días antes de la intervención quirúrgica (IQ). Debe pararse previamente a la IQ en pacientes en los que una hemorragia perioperatoria puede ser muy grave o condicionar el éxito de la cirugía (por ejemplo, cirugía intracraneal, cirugía intramedular, del oído medio o cámara posterior del ojo). Se puede seguir el tratamiento con aspirina en pacientes con cirugía de cataratas o procedimientos dentales o dermatológicos menores. La **aspirina** puede reiniciarse a las 24 horas de la IQ, si no hay contraindicación. En caso de tomar inhibidores del receptor P2Y₁₂, se ha de valorar también el riesgo beneficio. Si deben suspenderse, **clopidogrel** y **ticagrelor** han de pararse al menos cinco días antes y **prasugrel** al menos siete días antes.

En pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, estos deben suspenderse unos cinco días antes de la intervención y reintroducirse al día siguiente de la intervención para conseguir el INR deseado, si no hay contraindicación. Tras parar el **acenocumarol**, generalmente se tarda 2-3 días en conseguir un INR < 2, y 4-6 días en normalizarse, aunque podría retrasarse más en pacientes con ERC avanzada. En caso de precisar mantener la anticoagulación (pacientes con válvula mecánica, ACxFA o tromboembolismo venoso), se aconseja pasar a perfusión de heparina sódica hasta que pueda reintroducirse el **acenocumarol**, dadas su menor semivida de eliminación, la no acumulación en presencia de insuficiencia renal y la facilidad de monitorizar su efecto, respecto a las heparinas de bajo peso molecular.

TRATAMIENTO DEL SANGRADO URÉMICO

Deben considerarse dos situaciones: a) sangrados leves (por ejemplo, sangrado de fístula arteriovenosa interna, pericatóter, de una herida quirúrgica, epistaxis, gingivorragias o posextracciones dentarias, etc.), y b) sangrados graves (hemorragia digestiva alta o baja, hemorragia retroperitoneal, intracraneal, etc.).

En el primer caso, el fármaco de elección es la **desmopresina**, ya que con ella se consigue resolver la mayoría de las complicaciones hemorrágicas leves.

En el caso de sangrados moderados-graves, deben tomarse varias medidas: mantener un hematocrito superior al 30 % y administrar **desmopresina**, dada su rapidez de acción. Sin embargo, su efecto hemostático es de corta duración y su administración repetida crea taquifilaxia. En casos de sangrado rebelde a la **desmopresina**, puede intentarse la administración de **crioprecipitados**, y **plasma fresco** si se sobreañade una coagulopatía de consumo. En aquellas situaciones en las que se prevea un sangrado prolongado y que por

ello requieran un efecto hemostático más duradero, es aconsejable iniciar la administración de **estrógenos conjugados**, a pesar de que su efecto no se inicia hasta las 24 horas de la administración y su efecto máximo no se alcanza hasta después de varios días. Los **concentrados de plaquetas** no han demostrado su utilidad en el sangrado urémico, excepto si se asocian con una plaquetopenia grave, ya que las plaquetas se vuelven rápidamente disfuncionantes en presencia de un medio urémico.

En sangrados graves es importante solicitar unas pruebas de coagulación completas para descartar otras causas de sangrado (tiempos de protrombina o cefalina prolongados, plaquetopenia, CID, etc.), en cuyo caso se procederá a corregir estas situaciones.

HEMODIÁLISIS Y DIÁTESIS HEMORRÁGICA

Se realizará una sesión de hemodiálisis el día anterior a la intervención quirúrgica con heparina mínima y, en caso de cirugía mayor, se pospondrá la siguiente sesión a 1-2 días después de la intervención (si es posible). En caso de tener que realizar una hemodiálisis inmediatamente antes de una intervención quirúrgica, se hará sin heparina. Asimismo, las hemodiálisis inmediatamente posteriores a la intervención (24-48 horas) serán sin heparina o con heparinización mínima (preferiblemente, heparina sódica, ya que la coagulación se normaliza a las 4 horas de cesar su administración).

Ante sangrados graves, en principio, siempre es aconsejable posponer la hemodiálisis hasta que el sangrado haya cesado. En caso de no ser posible y tener que realizarse, se programará una hemodiálisis sin heparina o con heparinización mínima (preferiblemente, heparina sódica).

ESQUEMA TERAPÉUTICO

Profilaxis

- IQ menores o urgentes: DESMOPRESINA.
- IQ mayores programadas: DESMOPRESINA y valorar ESTRÓGENOS CONJUGADOS en los cinco días previos. Corregir el hematocrito ($> 30\%$).
- Hemodiálisis con heparinización mínima el día anterior (sin heparina si es inmediatamente antes de la IQ) y posponer la siguiente sesión 1-2 días tras la IQ.

Terapéutica

Sangrado leve: DESMOPRESINA.

Sangrado grave o rebelde:

- a) DESMOPRESINA.
- b) Mantener hematocrito $> 30\%$.
- c) CRIOPRECIPITADOS (plantear si no responde a la corrección de la anemia).

- d) ESTRÓGENOS CONJUGADOS (plantear simultáneamente a la corrección de la anemia).
- e) Solicitar pruebas de coagulación completas y descartar otras causas de posible sangrado (plaquetopenia, coagulopatía de consumo, CID, etc.).

Hemodiálisis sin heparina (o heparinización mínima).

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersson L, Eriksson O, Hedlund PO, Kjellman H, Lindqvist B. Special considerations with regard to the dosage of tranexamic acid in patients with chronic renal diseases. *Urol Research* 1978;6:83-8.
2. Berns J, Coutre S. Platelet dysfunction in uremia. Up to Date. Disponible en: www.uptodate.com
3. Downey P, Tagle R, Pereira J, Mezzano D. Tranexamic acid and uremic bleeding: evidence-based treatment recommendations. *Nature Clin Pract Nephrol* 2007;3:E2.
4. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al.; American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e326S-50S.
5. Escolar G, Diaz-Ricart M, Cases A. Uremic platelet dysfunction: Past and present. *Curr Hematol Reports* 2005;4:359-67.
6. Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients. *Semin Dialysis* 2009;22:279-86.
7. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti J. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nature Clin Pract Nephrol* 2007;3:138-53.
8. Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Reviews* 2011;25:271-8.
9. Peces R, Aguilar A, Vega C, Cuesta E, Peces C, Selgas R. Tratamiento con ácido tranexámico de la hematuria incoercible en la poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología* 2012;32:160-5.
10. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE de 20 julio de 2009; nº 174, sec I, Pag 60904. Disponible em: www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf.

ANEXO

Anexo 1. Riesgo de sangrado

Ver también protocolo de hemodiafiltración predilucional y riesgo de sangrado.

Clasificamos los pacientes de riesgo de sangrado como:

Riesgo MEDIO:

- Pericarditis.
- Hemorragia reciente (< 48 horas).
- Cirugía menor (< 72 horas).
- Cirugía mayor o cirugía ocular.

Riesgo ALTO:

- Hemorragia que pueda comprometer la vida del paciente (hemorragia activa).
- Hepatopatía grave que causa déficit de factores de coagulación, trastorno agudo de los factores de coagulación, o uso de anticoagulantes orales, heparinización sistémica, trombocitopenia grave, se realiza la técnica convencional sin añadir otro anticoagulante.
- Hemorragia intracraneal (los últimos 7 días).

Anexo 2. Tipos de hemodiálisis en pacientes con riesgo de sangrado medio-alto

1) Hemodiálisis sin heparina:

- Cebado convencional de las líneas (evitar burbujas de aire).
- Prescripción de filtros FX-60 o FX-80.
- Utilizar flujos altos de Qb.
- Lavados con suero fisiológico 150 ml cada 20 minutos.

2) Hemodiálisis con heparina mínima:

- Cebado convencional de líneas (evitar burbujas de aire).
- Prescripción de filtros FX-60 o FX-80.
- Utilizar flujos altos de Qb.
- Heparina sódica inicio 500 UI y después 250 UI/h.

3) Hemodiafiltración predilucional:

- Cebado convencional de las líneas (evitar burbujas de aire).
- Prescripción de filtros FX-60 o FX-80.
- Utilizar flujos altos de Qb.
- Pauta de líquido de infusión de 200 ml/min.
- En caso de aumento de presión venosa (PV) o detección de coágulo, realizar lavados con suero fisiológico.

En todos los casos se vigilará estrechamente la sesión, con especial atención en las PV, presión arterial (PA) y presión transmembrana (PTM), y el estado de las líneas y del dializador, que deberá quedar reflejado en el programa Nefrolink, así como en la hoja de seguimiento de las sesiones.

En pacientes con catéter y riesgo de sangrado medio-alto, se ha de valorar la heparinización de las luces del catéter al finalizar la sesión con heparina al 1 % (en lugar del 5 %) durante la fase de mayor riesgo de sangrado.

PERICARDITIS URÉMICA

DIÁLISIS

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

INDICACIONES DEL ECOCARDIOGRAMA

TRATAMIENTO DE LA PERICARDITIS URÉMICA

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Albert Torras Rabasa

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La sospecha clínica de pericarditis tiene lugar con base en dolor torácico compatible, con o sin roce pericárdico, excluyendo razonablemente causas infecciosas y enfermedades sistémicas, como por ejemplo LES.

Existen dos tipos:

- a) **Pericarditis urémica:** en enfermos con insuficiencia renal crónica avanzada en situación de prediálisis o de inicio reciente de tratamiento renal sustitutivo. Se presenta en el 6-10 % de estos enfermos y suele responder bien al tratamiento con diálisis.
- b) **Pericarditis asociada a diálisis:** en pacientes con tratamiento sustitutivo crónico. El 13 % de estos enfermos tiene pericarditis con manifestaciones clínicas. Pequeños derrames pericárdicos (< 100 ml) son más frecuentes.

La etiología no está bien determinada, aunque se considera que son determinantes la uremia (o diálisis inadecuada) o la hiperhidratación. No siempre responden al tratamiento con diálisis.

INDICACIONES DEL ECOCARDIOGRAMA

Urgente: ecocardiograma de inmediato y de acuerdo con el cardiólogo. Se debe solicitar ante la firme sospecha de taponamiento cardíaco con base en:

1. *Inestabilidad hemodinámica* (presión arterial [PA] sistólica < 90 mmHg), que es un *criterio indispensable* y se acompaña de ingurgitación yugular o de PVC elevada (> 15 cm agua); también se puede evidenciar:
 - Taquicardia.
 - Disminución de los ruidos cardíacos (no es habitual percibir roce si existe derrame pericárdico).
 - Pulso paradójico: disminución significativa de la PA sistólica (> 10 mmHg) durante la inspiración mantenida.

Además, hace falta uno de los dos criterios siguientes:

2. *Aumento del tamaño cardíaco* por la radiografía de tórax (cardiomegalia).
3. *Electrocardiograma (ECG) compatible* (bajos voltajes generalizados son habituales; la elevación difusa del ST-T no es constante).

Preferente: ecocardiograma en un término máximo de 48 horas. Se debe solicitar ante la sospecha de pericarditis sin signos de taponamiento con base en: *roce pericárdico o dolor torácico compatible*, que puede acompañarse de algunos de los signos siguientes:

- Aumento reciente del tamaño cardíaco.
- ECG compatible: trastorno de la repolarización difuso.
- Ingurgitación yugular, insuficiencia cardíaca derecha.

Programado: ecocardiograma de seguimiento. Se debe solicitar en relación con enfermos previamente explorados con criterios de «urgente» o «preferente» con las siguientes finalidades:

1. *Seguimiento del taponamiento pericárdico* con buena evolución hemodinámica: ecocardiograma al 3.^{er}, 9.^o y 15.^o día del primer ecocardiograma.

2. *Control* de una pericarditis con derrame inicial pero sin taponamiento previo: ecocardiograma al 15.º día del primero.
3. *Control ecocardiográfico cada siete días si persiste derrame* moderado o grave.

TRATAMIENTO DE LA PERICARDITIS URÉMICA

Hemodiálisis intensiva

Es la primera opción para el tratamiento de la pericarditis urémica.

Objetivo:

- a) Aumento de la depuración «urémica».
- b) Control de la hiperhidratación.

Plan:

- a) Seis sesiones de hemodiálisis (HD) por semana durante dos semanas consecutivas (12 HD en 14 días).
- b) Si a los 14 días de HD intensiva el derrame es nulo o leve, se seguirá con HD según el régimen convencional. Se aconseja una pérdida progresiva de peso a razón de 0,5 kg respecto al peso de salida de la diálisis del día anterior.
- c) Si a los 14 días de HD intensiva persiste un derrame pericárdico grave, se planteará la colocación de un catéter intrapericárdico o se efectuará una ventana pleuropericárdica (pericardiectomía).

Tipo de HD:

- Duración: 3 horas.
- $K_{\text{líquido}} = 3 \text{ mEq/l}$ si $K_{\text{plasmático}} < 4 \text{ mEq/l}$.
- Heparinización mínima:
 - inicio = 0,5 ml heparina 1 %.
 - Seguimiento = bomba 1,5 ml/hora.
 - (5 ml heparina 1 % con 15 ml suero fisiológico)
 - (alternativamente HD sin heparina)
- Reducción de peso continuada de acuerdo con la tolerancia hemodinámica y clínica.
- Filtro HD de alta eficacia y biocompatible.
- Modalidad de hemodiafiltración (HDF) y HDF *on-line* cuando sea posible. Para realizar diálisis sin heparina se recomienda la infusión predilucional durante estas dos semanas de tratamiento de la pericarditis urémica.

Drenaje quirúrgico

Se indicará si existe:

- a) Taponamiento pericárdico con inestabilidad hemodinámica.
- b) Derrame pericárdico grave después de 14 días de diálisis intensiva.

Tipo:

- *Pericardiocentesis* por punción (cardiólogo) o pericardiectomía subxifoidea (cirugía torácica) con catéter intrapericárdico, si el

derrame es superior a 250 ml. Se deja el catéter intrapericárdico de drenaje hasta que el drenaje sea inferior a 50 ml/día. Durante dos días se puede instilar en la cavidad pericárdica 50 mg de triamcinolona cada 6 horas.

- *Pericardiectomía* (ventana pleuropericárdica), con anestesia general. Se indica en caso de fallo del procedimiento anterior o de drenaje insuficiente del catéter de pericardiocentesis.

Ante un taponamiento pericárdico con grave inestabilidad hemodinámica se pueden perfundir expansores de plasma (por ejemplo, seroalbúmina al 20 % 100 ml en 30-60 min) mientras se prepara y efectúa el drenaje mecánico del contenido pericárdico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alpert MA, Ravencraft MD. Pericardial involvement in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003;325:328-36.
2. Bakirci T, Sasak G, Ozturk S, Akcay S, Sezer S, Haberal M. Pleural effusion in long-term hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2007;39:889-91.
3. Banerjee A, Davenport A. Changuin patterns of pericardial disease in patients with end-stage renal disease. *Hemodial Int* 2006;10:249-55.
4. Lundin AP. Recurrent uremic pericarditis: A marker of inadequate dialysis. *Sem Dial* 1990;3:5.
5. Rostand SG, Rutsky EA. Pericarditis in end-stage renal failure. *Cardiol Clin* 1990;8:701-7.
6. Rutsky EA. Treatment of uremic pericarditis and pericardial effusion. *Am J Kidney Dis* 1987;10:2-8.
7. Wood JE, Mahnensmith RL. Pericarditis associated with renal failure: evolution and management. *Semin Dial* 2001;14:61-6.

ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y DIÁLISIS

DIÁLISIS

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

DIAGNÓSTICO

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

BIBLIOGRAFÍA

Dr. Aleix Cases Amenós

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada o terminal presentan anemia. Se trata de una anemia normocítica y normocrómica, y con una distribución eritrocitaria normal. Es hiporregenerativa, puesto que la médula ósea muestra hipoplasia eritroide. Su gravedad suele ser proporcional al grado de insuficiencia renal. La prevalencia de una concentración de hemoglobina (Hb) < 11 g/dl aumenta cuando el filtrado glomerular estimado (FGe) desciende por debajo de 30 ml/min (estadio 4 de la ERC). En los pacientes diabéticos, la aparición y gravedad de la anemia suele manifestarse en estadios más precoces de la ERC (FGe < 45 ml/min; estadio 3b). Si no se trata, la anemia de la ERC se asocia con una disminución de la liberación y utilización de oxígeno tisular, aumento del gasto cardíaco, dilatación e hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia cardíaca, disminución de la capacidad cognitiva, alteración de los ciclos menstruales, alteración de la respuesta inmune, etc. Estas alteraciones conducen a una disminución de la calidad de vida, así como a un aumento de la morbimortalidad en estos pacientes. Asimismo, la anemia se ha asociado con una progresión más rápida de la ERC.

La causa principal de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica es la producción insuficiente de eritropoyetina (EPO) a nivel renal. Otros factores que pueden contribuir a la presencia de anemia en ellos son: el déficit de hierro, una vida media de los hematíes acortada, las pérdidas sanguíneas debidas a extracciones repetidas, pérdidas sanguíneas gastrointestinales o a través de las líneas y dializadores (esta última, en pacientes en hemodiálisis), procesos inflamatorios agudos o crónicos, una diálisis inadecuada, déficit de folato o vitamina B₁₂, el hiperparatiroidismo grave, otras comorbilidades (neoplasia, mieloma múltiple, malnutrición, hemoglobinopatías), fármacos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II), toxicidad por aluminio, etc.

El hierro es esencial para la formación de Hb. Su estatus debe ser evaluado en el paciente con ERC y asegurar unos depósitos adecuados para optimizar la eritropoyesis y antes iniciar el tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) para garantizar una adecuada respuesta, tanto al inicio del tratamiento, como durante el tratamiento con AEE, ya que con los AEE las demandas de hierro por la médula ósea exceden frecuentemente la cantidad de hierro disponible para la eritropoyesis.

El tratamiento con AEE reduce las necesidades transfusionales y la hospitalización, y mejora la calidad de vida de los pacientes. En estos momentos se dispone de varios AEE en el hospital: EPO recombinante humana alfa (Eprex[®], Janssen-Cilag, o Epopen[®], Pensa) y beta (Neo-Recormon[®], Roche); darbepoetina alfa (Aranesp[®], Amgen), una variante hiperglicosilada de la EPO que le confiere una media más prolongada y permite intervalos de dosificación más prolongados; y metoxipolietilenglicol epoetina beta (Mircera[®], Roche), que es una epoetina beta pegilada con una vida media más prolongada que los AEE previos, que permite la administración en intervalos mensuales. Recientemente se han comercializado en España AEE biosimilares de epoetina alfa (actualmente no están disponibles en el hospital).

Esta guía pretende servir de orientación para los médicos del Hospital Clínic de Barcelona en el manejo de la anemia renal, especialmente con el uso de hierro y AEE, a partir de la ficha técnica de los productos y de diversas guías clínicas y recomendaciones de expertos nacionales e internacionales. El tratamiento con AEE, los niveles objetivo de Hb que se han de conseguir y las dosis máximas de AEE son actualmente un tema de amplio debate en la comunidad nefrológica y objeto de continua revisión a partir de las evidencias disponibles. Este protocolo pretende aportar una visión integradora de las diferentes guías disponibles, adaptada a nuestra realidad.

DIAGNÓSTICO

Debe evaluarse la presencia de anemia en todos los pacientes con ERC, independientemente del estadio y la etiología. La presencia de anemia debe considerarse cuando la concentración de Hb está por debajo del valor percentil 95 de la población normal, ajustado para la edad y el sexo, y basados en la población europea:

- < 13,5 g/dl en varones adultos (< 13,2 en mayores de 70 años)
- < 12 g/dl en mujeres adultas

Periodicidad de las determinaciones de hemoglobina

En pacientes sin anemia, los niveles de Hb deben medirse cuando esté clínicamente indicado y:

- Al menos anualmente en pacientes con ERC estadio 3.
- Al menos dos veces al año en pacientes con estadio 4-5 en no diálisis.
- Al menos cada tres meses en pacientes con estadio 5 en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

En pacientes con anemia y no tratados con AEE deben medirse los niveles de Hb cuando esté clínicamente indicado y:

- Al menos cada tres meses en pacientes con ERC estadios 3-5 no diálisis o estadio 5 en diálisis peritoneal.
- Mensualmente en pacientes en hemodiálisis.

En los pacientes en hemodiálisis la muestra de sangre debe obtenerse antes de iniciar la sesión de hemodiálisis. Ello es así porque, aunque los niveles de Hb al final de la sesión de hemodiálisis se relacionan mejor con el peso seco del paciente, la experiencia y los datos de la literatura se refieren siempre a los valores prediálisis.

En la evaluación de la anemia en el paciente con ERC deben medirse:

- Hb.
- Índices de los hematíes: VCM y HCM.
- Recuento reticulocitario.
- Recuento de leucocitos (recuento diferencial) y plaquetas.
- Parámetros del metabolismo férrico:
 - Índice de saturación de transferrina (IST), porcentaje de hematíes hipocromos (hierro funcional disponible).

- Ferritina (depósitos de hierro).
- Vitamina B₁₂ y ácido fólico.

En situaciones especiales en que se sospechen causas más complejas de anemia, puede considerarse evaluar también: proteína C reactiva, dosis de diálisis (en pacientes en diálisis), test de pérdidas ocultas en heces, hormona paratiroidea, test de hemólisis (haptoglobina, LDH, bilirrubina, test de Coombs), electroforesis en plasma y orina/inmunofijación, electroforesis de hemoglobinas, aspirado medular, o niveles de aluminio o de EPO.

El diagnóstico de anemia renal es un **diagnóstico de exclusión**. Se pueden sospechar otras causas de anemia si: la gravedad de la anemia es desproporcionada al estadio de ERC, hay evidencia de déficit de hierro, ácido fólico o vitamina B₁₂; leucopenia o trombocitopenia, o trombocitosis, etc. Si en el estudio de la anemia no se detecta otro origen y existe una alteración significativa de la función renal, la causa más probable es una producción deficiente de EPO.

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

Debe considerarse el tratamiento de la anemia en los siguientes casos:

- Pacientes con ERC no en diálisis.
- Pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- Pacientes trasplantados renales.

Los objetivos del tratamiento de la anemia de la ERC serían: reducir los requerimientos transfusionales, mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuir la morbimortalidad cardiovascular y retrasar la progresión de la ERC.

El tratamiento de la anemia de la ERC incluye:

- Ferroterapia (oral o intravenosa).
- AEE.
- Tratamientos alternativos de la anemia renal.
- Transfusiones de sangre.

Ferroterapia

En el tratamiento de la anemia de la ERC, **antes de plantearse iniciar el tratamiento con AEE, así como al inicio y durante el tratamiento con AEE, deben asegurarse unos depósitos de hierro adecuados**. En pacientes con ERC no en diálisis o diálisis peritoneal, el tratamiento con hierro oral puede ser suficiente para mantener unos depósitos adecuados. En pacientes en hemodiálisis la vía de elección es la intravenosa, debido a la malabsorción de hierro oral en ellos, la intolerancia gastrointestinal, sus mayores requerimientos y la fácil accesibilidad de la vía endovenosa. En pacientes con ERC no en diálisis y anemia leve-moderada debe iniciarse hierro por vía oral como terapia de primera línea durante al menos tres meses, si no hay intolerancia gástrica, a fin de preservar el árbol venoso para un posible acceso vascular futuro. En caso de anemia grave, intolerancia gastrointestinal o ineffectividad de la vía oral, se puede utilizar la vía endovenosa en los pacientes con ERC no en hemodiálisis.

Los parámetros para evaluar el estatus de hierro y los niveles recomendados antes de iniciar el tratamiento con AEE se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Parámetros férricos, significado y objetivos en pacientes anémicos con enfermedad renal crónica

Parámetro	Significado	Ferropenia	Niveles recomendados
Ferritina sérica	Depósitos tisulares	< 100 µg/l	200-500 µg/l
Índice de saturación de transferrina	Hierro funcional	< 20 %	30 %
% hematíes hipocromos	Hierro incorporado a los hematíes	> 10 %	< 2,5 %
Hemoglobina reticulocitaria (pg/célula)	Hierro funcional	> 29	~ 35

Objetivos de parámetros férricos que se han de conseguir en pacientes con ERC y anémicos, según la situación del paciente:

- En pacientes con ERC prediálisis, trasplante renal o en diálisis peritoneal, los objetivos deben ser: ferritina > 100 ng/ml e IST > 20 %. En pacientes en hemodiálisis, los objetivos deben ser: ferritina > 200 ng/ml e IST > 20 %.
- No superar intencionadamente niveles de ferritina > 500 µg/l o IST > 30 %.

Podemos distinguir dos formas de déficit de hierro: 1) déficit absoluto de hierro (ferritina < 100 ng/ml e IST < 20 %); y 2) el déficit funcional de hierro. En este último existen unos depósitos adecuados de hierro, pero una limitación de la capacidad de movilización desde el hígado y otros depósitos para mantener la eritropoyesis (ferritina normal-alta, pero IST < 20 %). Esta última forma de ferropenia debe distinguirse del bloqueo del hierro por inflamación, que también cursa de forma similar, pero que no responde a la administración de hierro.

Las formulaciones orales son más sencillas de administrar y económicas, aunque no son suficientes en algunos pacientes debido a la absorción limitada del hierro oral, especialmente en presencia de inflamación, o en pacientes con mayores requerimientos (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis). Además, con frecuencia se asocian con intolerancia gastrointestinal, que es dependiente de la dosis, y es difícil asegurar el cumplimiento terapéutico. **La administración de hierro parenteral podría ser superior a las formulaciones orales para aumentar los niveles de Hb en pacientes con ERC no en diálisis, tratados o no con AEE, y en un porcentaje de casos permite conseguir unos niveles de Hb adecuados sin necesidad de AEE.** Por otro lado, debe evitarse un acúmulo excesivo de hierro, por lo que se aconseja cesar su administración si los niveles de ferritina son > 500 µg/l o el IST > 30 %. En el hospital, las formas de hierro parenteral disponibles son: el hierro sacarosa y el hierro carboximaltosa. Existen diferencias estructurales, de estabilidad y fisicoquímicas entre los distintos compuestos, que pueden resultar en regímenes de dosis diferentes, así como en el perfil de tolerancia y seguridad (tabla 2). Entre los efectos secundarios del hierro parenteral, destacan: las reacciones anafilácticas (especialmente con hierro dextrano) y anafilactoides (debidas al hierro no ligado a transferrina o hierro lábil, por

ejemplo, hipotensión). A largo plazo, entre los riesgos **potenciales** del hierro parenteral destacan: el aumento del estrés oxidativo, de la susceptibilidad a infecciones, del riesgo cardiovascular y mortalidad, así como la sobrecarga de hierro. Por otro lado, destaca la ausencia de estudios de seguridad a largo plazo de la utilización de hierro parenteral en los pacientes con ERC. En todo caso, **no debe administrarse hierro parenteral en presencia de una infección activa.**

En pacientes en hemodiálisis se priorizará la administración de hierro sacarosa por razones económicas. En pacientes no en diálisis, trasplantados o en diálisis peritoneal, se preferirá el hierro carboximaltosa (mayor dosis por sesión, menos visitas en el hospital de día, etc.).

A fin de asegurar el mantenimiento de unos depósitos óptimos de hierro en pacientes con ERC durante el tratamiento con AEE, se aconseja medir los niveles de ferritina e IST al menos trimestralmente, e intervalos más frecuentes (cada 1-2 meses) al inicio o al aumentar la dosis de AEE, o al evaluar la respuesta a una tanda de hierro endovenoso.

Tabla 2. Compuestos de hierro parenteral disponibles en el hospital y pauta de dosificación

	Dosis habitual y dosis máxima	Tiempo de administración	Dosis prueba
Hierro sacarosa (Venofer®-Feriv®)	100 mg 200 mg	30 minutos	Sí
Hierro carboximaltosa (Ferinject®)	500 mg 1000 mg (15 mg/kg)	15-30 minutos	No

Agentes estimuladores de la eritropoyesis

Si el paciente tiene unos parámetros férricos adecuados, persiste una anemia con unos niveles de Hb < 10-11 g/dl **determinados en al menos dos ocasiones**, y siempre que se hayan descartado otras causas de anemia, debe considerarse el tratamiento con AEE. En general, los niveles de Hb no han de caer < 10 g/dl.

La decisión de iniciar el tratamiento con AEE **debe individualizarse** considerando la tasa de caída de la Hb, la respuesta previa al hierro, el riesgo de precisar transfusiones, los riesgos relacionados con el tratamiento con AEE y la presencia de clínica asociada a la anemia. Respecto al riesgo del tratamiento, deben considerarse la historia previa de accidente vascular cerebral (AVC) y la presencia de neoplasia activa o historia previa, aunque, siguiendo recomendaciones de la European Renal Best Practice, esta no es una contraindicación absoluta y debe discutirse con el paciente. Tampoco debe iniciarse el tratamiento con AEE si existe una causa temporal y potencialmente reversible de la anemia.

Respecto al objetivo de Hb en pacientes tratados con AEE, en general se recomienda que su nivel se mantenga entre 10 y 12 g/dl, sin sobrepasar intencionalmente 13 g/dl. Se recomienda **individualizar** el nivel óptimo de Hb tomando en consideración los beneficios potenciales (mejoría en

la calidad de vida y reducción del riesgo de transfusiones) y los riesgos (efectos adversos como AVC, hipertensión arterial [HTA], trombosis del acceso vascular). En pacientes diabéticos o con enfermedad cardiovascular, pueden ser aconsejables niveles de Hb entre 10-11 g/dl (sin sobrepasar 12 g/dl). En los demás pacientes, especialmente si llevan una vida activa, pueden considerarse niveles de Hb entre 11-12 g/dl, sin sobrepasar intencionadamente los 13 g/dl.

No hay evidencias clínicas que justifiquen mantener los niveles de Hb por encima de 13 g/dl. De hecho, los estudios aleatorizados en pacientes en diálisis y no en diálisis no han demostrado ventajas de «normalizar» los niveles de Hb en estos pacientes sobre eventos relevantes (morbimortalidad, reducción de la hipertrofia ventricular izquierda), e incluso en algunos estudios ello se ha asociado con un aumento de riesgo cardiovascular, mortalidad y eventos trombóticos. Un reciente metaanálisis ha revelado que la normalización de los niveles de Hb con AEE se asocia con un mayor riesgo de HTA, ictus y trombosis del acceso vascular, sin mejorar la mortalidad total o cardiovascular, ni la progresión de la ERC.

Respecto a la vía de administración en pacientes con ERC, trasplantados o en diálisis peritoneal, la preferida será la subcutánea, y en pacientes en hemodiálisis la intravenosa.

El tratamiento de la anemia con AEE puede dividirse en dos fases: una de corrección y otra de mantenimiento.

Fase de corrección

La EPO alfa y beta presenta una vida media relativamente corta y requiere administrarse dos o tres veces por semana, especialmente si es por vía intravenosa, aunque hay numerosas evidencias de su eficacia en dosis única semanal en pacientes con ERC prediálisis administrada por vía subcutánea. Darbepoetina alfa puede administrarse semanalmente o cada 15 días (en pacientes no en diálisis) en fase de corrección. Mircera® puede administrarse cada 15 días o mensualmente (en pacientes no en diálisis) en fase de corrección (tabla 3).

Durante esta fase, los niveles de Hb deben monitorizarse al menos cada cuatro semanas. Durante el primer mes de tratamiento, el aumento de Hb debería situarse entre 1-2 g/dl y un cambio inferior a 1 g/dl puede indicar la necesidad de aumentar la dosis en un 25 %.

Cambios superiores a 2 g/dl/mes aconsejan la reducción de la dosis de AEE un 25-50 %, ya que aumentos mayores se han asociado con HTA, convulsiones y un incremento del riesgo cardiovascular y los eventos tromboembólicos.

Cuando los niveles de Hb se han estabilizado en el objetivo de Hb (fase de mantenimiento), se aconseja que su monitorización se realice cada mes en pacientes en hemodiálisis y al menos cada 2-3 meses en otros pacientes.

Se aconseja utilizar la menor dosis posible de AEE para alcanzar o mantener el nivel de Hb objetivo, y no escalar repetidamente la dosis si la respuesta al tratamiento con AEE es inadecuada, tanto en la fase de corrección como en la de mantenimiento.

Fase de mantenimiento

Durante la fase de mantenimiento el tratamiento (dosis e intervalo) se ajustará para mantener los niveles de Hb entre los intervalos referidos anteriormente. En esta fase la epoetina puede administrarse tres veces por semana por vía intravenosa o una vez a la semana por vía subcutánea. Darbepoetina puede administrarse cada dos semanas por vía subcutánea o intravenosa, e incluso cada cuatro semanas en pacientes seleccionados, y Mircera® puede administrarse mensualmente tanto por vía endovenosa como subcutánea (tabla 3).

Tabla 3. Posología de los agentes estimuladores de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia de la enfermedad renal crónica, según la ficha técnica

Fármaco	Posología
Epoetina alfa (Eprex®, Epopen®)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Corrección:</i> HD/prediálisis 50 UI/kg 3 v/sem. En DP 50 UI/kg 2 v/sem • <i>Mantenimiento:</i> HD dosis semanal total 75-300 UI/kg. Prediálisis 17-33 UI/kg 3 v/sem. Dosis máxima 200 UI/kg 3 v/sem. En DP, 25-50 UI/kg 2 v/sem. Niveles de Hb 10-12 g/dl
Epoetina beta (Neo Recormon®)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Corrección:</i> 20 UI/kg 3 v sem (s.c.) o 40 UI/kg 3 v sem (i.v.). Dosis máxima 720 UI/kg/sem • <i>Mantenimiento:</i> de inicio la mitad de la anterior. Ajustes posteriores. Vía s.c. puede darse en administración semanal y, si está estable, administración cada 2 sem. Niveles de Hb 10-12 g/dl
Darbepoetina alfa (Aranesp®)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Corrección:</i> HD/DP, 0,45 µg/kg/sem i.v. o s.c. Prediálisis 0,75 µg/kg 1 v/2 sem s.c. • <i>Mantenimiento:</i> HD/DP, administración 1 v/sem o 1 v/2 sem. En prediálisis: hasta 1 v/mes en pacientes estables 1 v/2 sem. Niveles de Hb 10-12 g/dl
Metoxipolietilenglicol epoetina beta (CERA, Mircera®)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pacientes no tratados:</i> dosis inicial 0,6 µg/kg 1 v/2 sem i.v. o s.c. Tras Hb > 11 g/dl, pasar a 1 v/4 sem. Pacientes con IRC no diálisis: iniciar a 1,2 µg/kg/mes s.c. • <i>Pacientes tratados previamente con AEE:</i> administración 1 v/4 sem (dosis calculada en función del AEE que estuvieran utilizando). Niveles de Hb 10-12 g/dl

Eprex®/Epopen® pueden administrarse por vía subcutánea si no se dispone de acceso vascular.

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis; DP: diálisis peritoneal; Hb: hemoglobina; HD: hemodiálisis; IRC: insuficiencia renal crónica; i.v.: vía intravenosa; s.c.: vía subcutánea.

Modificación de la dosis de agentes estimuladores de la eritropoyesis según la respuesta clínica

- Si los niveles de Hb descienden por debajo de los objetivos, se ha de aumentar la dosis un 25 %.

- Si la Hb es superior a 12 g/dl, se ha de reducir la dosis de AEE en un 25 %. Si la Hb es superior a 13 g/dl, la ficha técnica aconseja interrumpir el tratamiento hasta que descienda a menos de 12 g/dl y, luego, reiniciar el tratamiento con AEE en una dosis un 25 % inferior a la previa.
- Es importante, al modificar las dosis, no solo tener en cuenta los niveles aislados de Hb de una determinación, sino también **examinar la tendencia** de esta en el tiempo para evitar grandes fluctuaciones en los niveles de Hb.

Conversión entre agentes estimuladores de la eritropoyesis (de eritropoyetina a darbepoetina alfa o Mircera®)

Los pacientes que reciban EPO 2-3 veces por semana pasarán a recibir darbepoetina una vez a la semana, y aquellos que reciban EPO una vez a la semana, a darbepoetina quincenal. El factor de conversión para el inicio del tratamiento es: 200 UI de EPO equivalen a 1 µg de Aranesp®. En el caso de Mircera®, el factor de conversión según la ficha técnica se refleja en la tabla 4. Sin embargo, se ha demostrado que el factor de conversión no es lineal y que, en dosis más altas, los AEE de vida media más larga tienen un factor de conversión más favorable, por lo que puede considerarse la sustitución de un AEE de vida media corta por uno de vida media larga si el paciente requiere dosis altas de AEE, ya que se conseguirían los mismos niveles de Hb con menores dosis de AEE, que es lo que se recomienda en las guías.

Tabla 4. Conversión desde agentes estimuladores de la eritropoyesis de vida media más corta (dosis semanal) a Mircera® mensual

Dosis semanal EPO (UI)	Dosis semanal darbepoetina (µg)	Dosis mensual Mircera® (µg)
< 8000 UI	< 40	120
8000-16 000 UI	40-80	200
> 16 000	> 80	360

EPO: eritropoyetina.

Complicaciones del tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis

Las complicaciones más frecuentes del tratamiento con AEE son la HTA, la cefalea y el síndrome pseudogripal. La presión arterial debe monitorizarse en los pacientes con insuficiencia renal crónica, especialmente al inicio del tratamiento con AEE, ya que en aproximadamente un 23 % de ellos se observa un aumento durante el tratamiento, lo que requerirá el inicio o el reforzamiento del tratamiento antihipertensivo. No debe suspenderse el tratamiento con AEE, salvo que la HTA sea rebelde al tratamiento antihipertensivo o el paciente desarrolle encefalopatía hi-

pertensiva. El aumento del riesgo de trombosis del acceso vascular no precisa un aumento de la vigilancia en pacientes en hemodiálisis que reciben AEE. Aunque en los primeros ensayos clínicos se observó un aumento de la incidencia de convulsiones al inicio del tratamiento, la evidencia posterior no ha demostrado que el tratamiento con AEE aumente su frecuencia, excepto en casos de encefalopatía hipertensiva. En el estudio TREAT, en pacientes diabéticos con ERC el tratamiento con AEE, con el objetivo de normalizar la Hb, se asoció con un incremento del riesgo de ictus, de mortalidad por cáncer en pacientes con historia de neoplasia y de eventos tromboembólicos arteriales y venosos, comparado con placebo.

En pacientes que reciben AEE por vía subcutánea se ha descrito raramente el desarrollo de aplasia pura de células rojas (PRCA) asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes frente a EPO.

Resistencia al tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis

La respuesta a los AEE es muy variable de unos pacientes a otros y ello tiene implicaciones pronósticas. Aquellos pacientes hiporrespondedores presentan un peor pronóstico, aunque no se sabe si ello es debido a una toxicidad intrínseca de las dosis altas de AEE requeridas o a las comorbilidades asociadas. Debe sospecharse una anemia resistente al tratamiento con AEE cuando el paciente precisa, de forma continuada, para mantener las cifras de Hb diana una dosis de epoetina > 300 UI/kg/semana, $1,5$ μ g/kg/semana de darbepoetina o dosis equivalente de CERA.

La causa más frecuente de resistencia a los AEE es un déficit absoluto de hierro debido a pérdidas o agotamiento de los depósitos por el aumento de la eritropoyesis inducido por ellos. En el déficit funcional de hierro también existe una buena respuesta eritropoyética a los suplementos de hierro. La inflamación crónica y el aumento asociado de la producción de citocinas producen un bloqueo de la eritropoyesis y es causa de resistencia a los AEE. La presencia de un trasplante fallido o de infección oculta de un acceso vascular antiguo puede ser causa de inflamación. En estos casos, la trasplantectomía o la exéresis de la prótesis, respectivamente, mejoran la respuesta a los AEE. Una diálisis inadecuada se asocia con una respuesta disminuida a los AEE, por lo que es importante asegurar una dosis de diálisis suficiente. El uso de dializado ultrapuro, la diálisis diaria corta o larga nocturna, la hemodiálisis de alto flujo o la hemodiafiltración *on-line* se han asociado en algunos estudios con una disminución de los requerimientos de AEE, aunque no hay unanimidad en la literatura. Otras causas de resistencia a los AEE están descritas en la tabla 5. Ante un paciente con resistencia a los AEE deben investigarse las posibles causas y corregirlas si es posible, dadas las implicaciones pronósticas y económicas (mayores dosis de AEE).

Tabla 5. Causas de resistencia a los agentes estimuladores de la eritropoyesis

- Déficit absoluto o funcional de hierro
- Infección/inflamación (por ejemplo, trasplante renal fallido, infección oculta del acceso vascular)
- Hiperparatiroidismo grave/osteítis fibrosa
- Hemoglobinopatías (talasemia, anemia de células falciformes)
- Déficits vitamínicos y nutricionales (folato, vitamina B₁₂, carnitina)
- Mieloma múltiple, mielofibrosis, síndrome mielodisplásico
- Neoplasias
- Malnutrición
- Hemólisis
- Dosis de diálisis inadecuada (eKt/V < 1,3)
- Fármacos (inmunosupresores, agentes citotóxicos, IECA/ARA II)
- Aplasia pura de células rojas por anticuerpos anti-EPO
- Hipogonadismo en varones
- Toxicidad por aluminio

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; EPO: eritropoyetina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Debe evitarse el aumento progresivo e ilimitado de las dosis de AEE en los pacientes hiporrespondedores para evitar sus posibles efectos secundarios. En estos pacientes ha de valorarse el incremento del riesgo cardiovascular frente a los posibles beneficios de la corrección de la anemia y plantearse unos objetivos de Hb más modestos.

En los pacientes con ERC no en diálisis, el grupo de anemia de la Sociedad Española de Nefrología aconseja unas dosis máximas de AEE: 40 000 UI/mes de epoetina alfa o beta, 200 µg/mes de darbepoetina alfa o 200 µg/mes de CERA.

Aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos antieritropoyetina

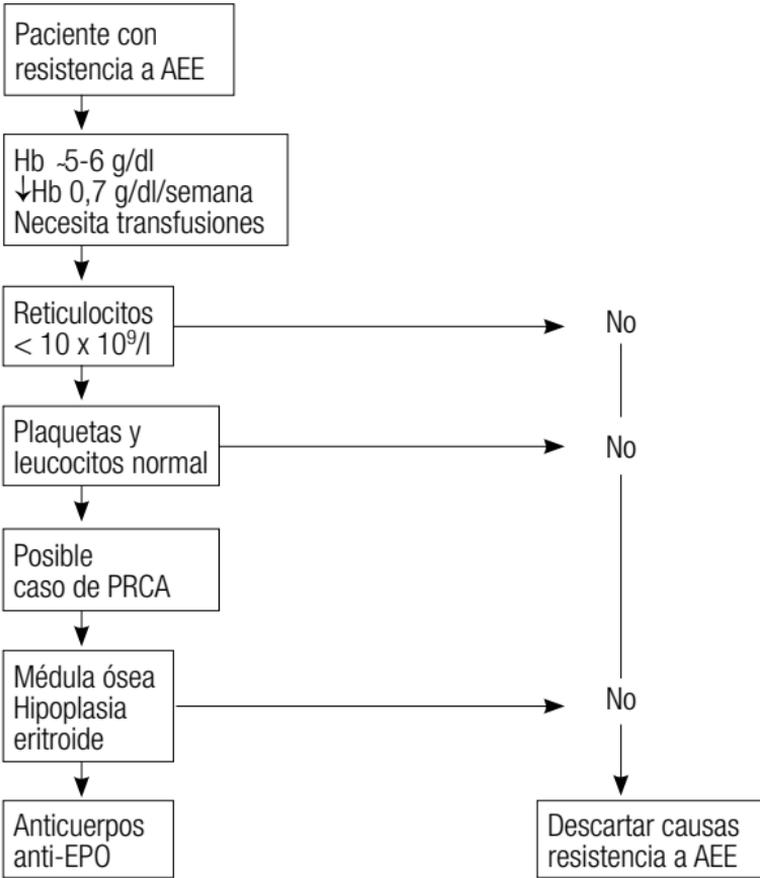
Se debe sospechar PRCA cuando el paciente presenta una caída rápida e importante de la hemoglobina (0,5-1 g/dl/semana) tras recibir tratamiento de forma continua con AEE o precisa transfusión de 1-2 concentrados de hematíes por semana, en ausencia de otras causas que lo justifiquen. Para confirmar el diagnóstico se requiere la presencia de (figura 1):

- Anemia grave no regenerativa, con recuento de plaquetas y leucocitos normal y recuento de reticulocitos < 10 x 10⁹/l.
- Evidencia de hipoplasia eritroide en el aspirado de médula ósea, con < 5 % de eritroblastos.
- Demostrar la presencia de anticuerpos antieritropoyetina.

Tras confirmar su diagnóstico, se debe suspender la terapia con AEE y administrar transfusiones sanguíneas cuando el paciente esté sintomático. Se ha sugerido en publicaciones recientes que el tratamiento con fármacos inmunosupresores, como corticoides, ciclofosfamida y ciclosporina, puede inducir la remisión del cuadro, aunque el trasplante renal parece ser la mejor opción terapéutica. También se ha tratado con éxito a estos pacientes con peginesatide (comercializado ya en Estados Unidos para pacientes en hemo-

diálisis, pero todavía no en Europa), que consigue corregir la anemia y evitar las transfusiones en la mayoría de pacientes.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la aplasia pura de células rojas



EPO: eritropoyetina; AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; Hb: hemoglobina; PRCA: aplasia pura de células rojas.

Tratamientos alternativos de la anemia renal

En pacientes con hiporrespuesta a los AEE se han propuesto tratamientos coadyuvantes para mejorar la respuesta eritropoyética, aunque **no son aconsejables** en la mayoría de los pacientes.

Andrógenos

Los andrógenos fueron empleados antes de la aparición de los AEE para el tratamiento de la anemia renal. Se ha postulado que aumentan la producción de EPO endógena, la sensibilidad de los progenitores eritroides a la EPO y la vida media de los hematíes. Se ha descrito un efecto adyuvante del decanoato de nandrolona con menores requerimientos de AEE en pacientes en hemodiálisis. Aunque se han considerado una alternativa de tratamiento en la anemia renal, solos o en combinación con AEE, su uso no

está justificado por sus potenciales efectos secundarios, como virilización, hirsutismo, acné, priapismo, peliosis hepática o el riesgo de carcinoma hepatocelular.

L-carnitina

Aunque algunos estudios no controlados han descrito que la administración de L-carnitina oral o endovenosa mejora la respuesta a los AEE, la evidencia no es tan clara en estudios controlados y ninguno de ellos se ha realizado en pacientes con resistencia a los AEE. Un metaanálisis demostró que el tratamiento con L-carnitina se asoció con una mejora significativa del hematocrito (Hto) o requerimientos de AEE, con una respuesta beneficiosa en reducción de dosis de AEE en 4 de 6 estudios. Por ello, aunque no existe evidencia suficiente para recomendar su uso, podría considerarse su utilización en pacientes seleccionados resistentes a AEE en dosis de 1 g intravenoso poshemodiálisis durante un período de tiempo limitado (4-6 meses) y cesarlo si no se observa respuesta. No es aconsejable la L-carnitina oral.

Vitamina C

Puede mejorar la respuesta a AEE, especialmente en pacientes hiporespondedores con déficit funcional de hierro, aunque tampoco existen evidencias claras que recomienden el uso de vitamina C de forma rutinaria en el tratamiento de la anemia resistente en la ERC. Sin embargo, puede considerarse probar un tratamiento de 2-6 meses en dosis de 300 mg intravenosos posdiálisis en pacientes seleccionados. Entre los efectos secundarios potenciales está el riesgo de oxalosis, por lo que su uso requiere monitorizar la posible toxicidad.

Vitamina B₁₂ y ácido fólico

El déficit de estas vitaminas debe corregirse si se observa. Pero no hay evidencias de que su administración mejore la respuesta a AEE en ausencia de su deficiencia.

Otros factores

Se han ensayado pentoxifilina, vitamina E, glutatión reducido u otros antioxidantes, estatinas, etc., aunque las evidencias actuales para recomendar su uso son escasas.

Transfusiones

En esta sección se han evaluado las recomendaciones de las diferentes guías y el protocolo de transfusión del hospital (véase el protocolo de transfusión de sangre del Hospital Clínic en la intranet).

Principios generales de la transfusión (según la guía del HCP)

- El único efecto terapéutico demostrado de la transfusión de hematíes es elevar transitoriamente la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre en los pacientes con anemia.

- La etiología de la anemia ha de investigarse siempre. La transfusión debe restringirse a las etiologías que carecen de un tratamiento alternativo (por ejemplo, hierro, ácido fólico, corticoides, etc.) o a los pacientes en quienes la anemia produzca o pueda producir síntomas o signos de hipoxemia.
- No existe un dintel de Hb o Hto que pueda tomarse como desencadenante universal para la transfusión de hematíes. La indicación debe fundamentarse en el buen juicio clínico.
- El resultado de la transfusión deberá evaluarse siempre mediante criterios clínicos (mejoría del síndrome anémico) o analíticos (incremento de la cifra de Hto o Hb).
- Siempre que sea posible, el médico que indica la transfusión informará al paciente sobre sus riesgos y beneficios, así como de las posibles alternativas, y **recabará su consentimiento informado**. El consentimiento informado o la razón por la que no se recabó deberán registrarse en la historia clínica del paciente.
- Habrá de registrarse en la historia clínica la etiología de la anemia, el motivo de la transfusión y la evaluación del resultado. La legislación vigente **obliga a registrar también la fecha y hora de la transfusión, la persona que la administró y el tipo y número de identificación del producto transfundido**.

Indicación de la transfusión

En la indicación de la transfusión de hematíes se ejercerá el mejor juicio clínico en la evaluación de los siguientes factores:

- Etiología de la anemia.
- Volumen de la hemorragia (en el caso de la anemia hemorrágica aguda).
- Intensidad de la anemia, medida por la cifra de Hb o Hto. No obstante, ambos parámetros carecen de valor para medir la intensidad de la anemia secundaria a hemorragia activa.
- Repercusión clínica actual o previsible de la anemia.

La presencia de manifestaciones de hipoxemia (no explicables por hipovolemia) o de factores de riesgo cardiovascular apoyan la indicación de la transfusión de hematíes.

1) Síntomas y signos de hipoxemia:

- Taquicardia (> 100 p/m).
- Síncope o lipotimia.
- Angina.
- Disnea.
- Saturación O₂ < 90 % o PaO₂ < 70 mmHg.

2) Factores de riesgo cardiovascular:

- Edad > 65 años.
- Presencia o antecedentes de:
 - Insuficiencia cardíaca.
 - Cardiopatías isquémica o valvular.
 - Enfermedad cerebrovascular.
- Probabilidad de una nueva hemorragia.

En pacientes con anemia poshemorrágica, la existencia de un riesgo alto de resangrado apoya la indicación de transfusión. Este criterio es aplicable también a los pacientes con anemia crónica no tratable con fármacos que vayan a ser sometidos a intervenciones quirúrgicas con alto riesgo de sangrado.

- Posibilidad de tratamiento farmacológico.
- Riesgo de la transfusión.

Consideraciones en los pacientes con enfermedad renal crónica

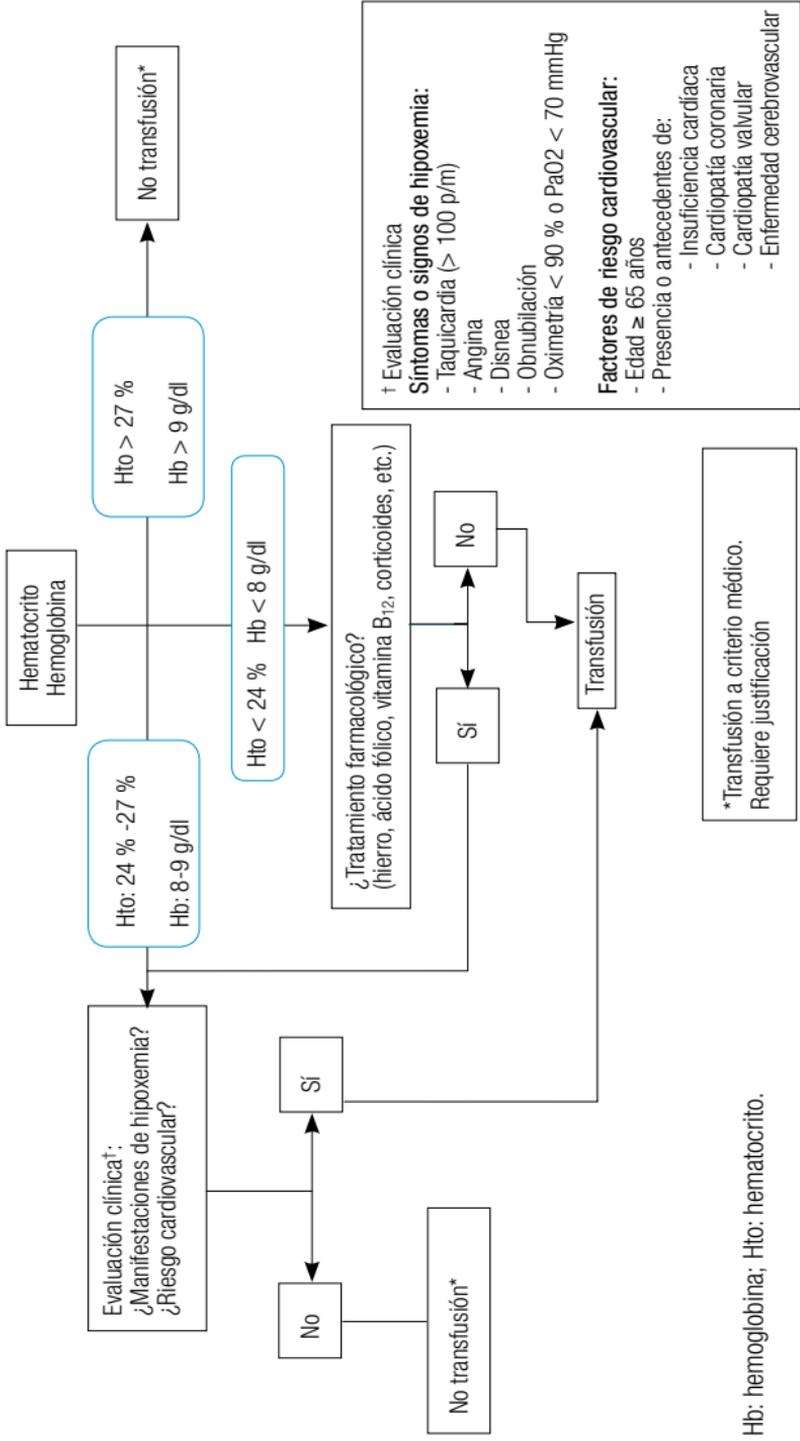
Debe evitarse el uso de transfusiones en los pacientes con ERC, si es posible, especialmente en aquellos en lista de espera de trasplante renal. Dada la disponibilidad de AEE y la respuesta casi universal a ellos en pacientes con ERC, su necesidad actualmente es rara, aunque recientemente se ha aumentado su prescripción, coincidiendo con el descenso de los niveles de Hb objetivo durante el tratamiento con AEE. El tratamiento con AEE consigue los niveles deseados de Hb en 6-12 semanas en la mayoría de pacientes con ERC o en diálisis.

No existe un valor de Hb que indique la necesidad absoluta de transfusión en los pacientes con ERC, por lo que se considerará la estabilidad de la Hb y la condición clínica del paciente. Las transfusiones solo deberían estar indicadas en las siguientes situaciones:

- Anemia sintomática (fatiga, angina, disnea) o factores de riesgo asociados (diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, vasculopatía periférica, etc.).
- Anemización aguda debida a pérdidas sanguíneas (hemorragia, cirugía) o hemólisis.
- Resistencia grave a los AEE por enfermedad hematológica o inflamatoria.

En el paciente individual hemodinámicamente estable, el tratamiento con transfusiones debe considerarse en condiciones restrictivas (niveles de Hb muy bajos, por ejemplo, $Hb \leq 7$ g/dl o valores de $Hb \leq 8$ g/dl en pacientes quirúrgicos durante el posoperatorio o en paciente con enfermedad cardiovascular preexistente), síntomas claros relacionados con la anemia, resistencia a los AEE o riesgo considerable con el tratamiento con AEE. El objetivo de Hb sería unos niveles de $Hb > 10$ g/dl, que son suficientes para mejorar el aporte tisular de oxígeno, maximizar los beneficios cardiovasculares y proporcionar un rango seguro en pacientes con sangrado activo.

Figura 2. Indicación de transfusión de hematies en la anemia sin hemorragia activa (protocolo de transfusión del HCP)



Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adamson JW, Esbach JW. Management of anemia of chronic renal failure with recombinant erythropoietin. *Quart J Med* 1989;73:1093-101.
2. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-90.
3. de Francisco AL, Aljama P, Arias M, Fernández E, Górriz JL, Gómez JM, et al. Corrección de la anemia en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica sin tratamiento sustitutivo: enseñanzas del estudio TREAT. *Nefrología* 2010;30:15-20.
4. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al.; for the CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2(4):279-335.
6. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007;50:471-530.
7. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:348-52.
8. Locatelli F, Aljama P, Canaud B, Covic A, de Francisco A, Macdougall IC, et al.; Anemia working group of European Renal Best Practice (ERBP). Target hemoglobin to aim for with erythropoiesis stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2846-50.
9. Locatelli F, Barany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al.; on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1346-59.
10. Macdougall IC, Eckardt KU. Hematological disorders. En: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, et al. (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press; 2005. pp. 1806-27.
11. Macdougall IC. Iron supplementation in the non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD) patient: oral or intravenous? *Curr Med Res Opin* 2010;26:473-82.
12. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:1131-8.
13. NKF-K/DOQI. Clinical Practice guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(Suppl 3):S17-238.

14. Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: Causes, diagnosis, treatment. *Cleve Clin J Med* 2006;73:289-97.
15. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010;153:23-33.
16. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al.; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-32.
17. Pollock C, Johnson DW, Hörl WH, Rossert J, Casadevall N, Schellekens H, et al. Pure red cell aplasia induced by erythropoiesis-stimulating agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:193-9.
18. Comisión de Transfusiones del Hospital Clínic de Barcelona. Protocolo general de transfusión de hematíes. Disponible en: http://www.intra.csc.es/cdb/PROTOCOLO_GRAL_TRANSFUSION_HEMATIES.pdf
19. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al.; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 2:ii1-47.
20. Sargent JA, Acchiardo SR. Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif* 2004;22:112-23.
21. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al.; for the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
22. Volkova N, Arab L. Evidence-based systematic literature review of haemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006;47:24-36.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

DIÁLISIS

ÍNDICE

DEFINICIÓN

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y TÉCNICAS DE IMAGEN

VALORES BIOQUÍMICOS RECOMENDADOS

PERIODICIDAD DE LAS DETERMINACIONES

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

RECOMENDACIONES SEGÚN ESTADIOS

TRASPLANTE RENAL

PARATIROIDECTOMÍA

CALCIFILAXIS (ARTERIOLOPATÍA URÉMICA CALCIFICANTE)

ANEXOS

Dr. Josep Vicens Torregrosa Prats

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

DEFINICIÓN

«Osteodistrofia renal» ha sido un término empleado tradicionalmente para referirse a las alteraciones del metabolismo óseo-mineral de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Recientemente, se han propuesto nuevas definiciones y un sistema de clasificación más integrado, que ha relegado el término tradicional de «osteodistrofia renal» a las alteraciones de la morfología y la arquitectura ósea propias de la ERC.

La actual terminología, «alteración óseo-mineral asociada a la ERC» (en inglés, CKD-MBD por «*chronic kidney disease-mineral bone disorder*»), integra todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC.

Anormalidades del calcio, fósforo, hormona paratiroidea y vitamina D

Son secundarias a la pérdida progresiva de masa y función renal y conllevan desde fases precoces de la ERC:

Retención de fósforo (P), que:

- Disminuye la síntesis de calcitriol, directa o indirectamente, a través de un aumento del FGF-23.
- Aumenta la hormona paratiroidea (PTH).

Descenso del calcitriol (1,25(OH)₂D₃), discreto pero significativo, que:

- Disminuye la absorción intestinal de calcio (Ca) y P.
- Disminuye la resorción ósea de Ca y P.
- Estimula la PTH.
- Estimula el FGF-23.

Disminución de la calcemia, secundaria al descenso del calcitriol, que:

- Estimula la PTH.

Incremento de los valores séricos de PTH, secundario a:

- Retención de P.
- Déficit de calcitriol.
- Hipocalcemia.

Aumento del FGF-23, que:

- Disminuye el calcitriol.
- Aumenta la eliminación de P y disminuye la fosfatemia.
- Descenso de la PTH.

Se conocen, en las glándulas paratiroides, dos receptores clásicos a través de los que se canalizan los efectos de las moléculas y hormonas que modulan la síntesis y secreción de PTH. Estos dos receptores de las glándulas paratiroides son:

- Receptor de vitamina D, es un receptor citosólico.
- Receptor-sensor de calcio, situado en la membrana celular.

Alteraciones del remodelado, mineralización y volumen (tabla 1)

Pueden conducir a las siguientes situaciones:

Tabla 1. Alteraciones del remodelado, mineralización y volumen óseo

Remodelado	Mineralización	Volumen
Bajo	Anormal	Bajo
Normal	Normal	Normal
Alto		Alto

El remodelado óseo bajo corresponde a la enfermedad ósea de bajo remodelado y puede acompañarse de:

- Mineralización anormal: **osteomalacia**.
- Mineralización normal: **enfermedad ósea adinámica**.

El remodelado óseo alto corresponde a la **osteítis fibrosa**.

El volumen óseo bajo corresponde a la **osteoporosis** y el alto, muy difícil de observar, a la **osteopetrosis**.

También nos podemos encontrar lesiones mixtas.

Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos

Incluyen la calcinosis tumoral y la calcifilaxis.

La calcifilaxis es una alteración vascular rara aunque grave, con una elevada tasa de morbimortalidad. Su diagnóstico es esencialmente clínico, confirmado por biopsia cutánea. Si el diagnóstico clínico es evidente, se puede evitar la biopsia de la lesión cutánea, ya que a veces la biopsia puede precipitar su ulceración y posterior infección, con el consecuente riesgo de septicemia. No obstante, si se practica con cautela esto no suele suceder.

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y TÉCNICAS DE IMAGEN

Los parámetros bioquímicos básicos que se deben manejar son: la calcemia, la fosfatemia, los valores séricos de PTH, y también nos serán de ayuda las fosfatasas alcalinas (FA) totales. En pacientes con ERC no en diálisis se añade la calciuria y la fosfaturia. La determinación de calcidiol (25(OH)D₃) debería ser general.

Una consideración especial para los pacientes en hemodiálisis es que la extracción se debería realizar en el período corto, es decir, prediálisis a mitad de semana.

Es importante resaltar que, en el momento de tomar decisiones terapéuticas, deberíamos tener en cuenta las «tendencias» más que los «datos aislados», que pueden ser puntualmente discordantes.

Calcio y fósforo

Para el Ca total es aconsejable ajustar para los niveles de albúmina en caso de hipoalbuminemia:

$$\text{Ca total corregido (mg/dl)} = \text{Ca total (mg/dl)} + 0,8 [4\text{-albúmina (g/dl)}]$$

Fosfatasa alcalina

La FA total puede ser útil, junto con la PTH, como predictora del recambio óseo. Una FA elevada con PTH elevada es predictora de enfermedad ósea de alto remodelado, así como una FA baja con PTH baja lo es de enfermedad ósea de bajo remodelado.

Hormona paratiroidea

- Deberíamos conocer el método de determinación, pues existe variabilidad entre los existentes.
- Para los pacientes en diálisis, valores séricos de PTHi > 450-500 pg/ml (o equivalente) suelen indicar enfermedad ósea de alto remodelado y excluyen prácticamente la enfermedad de bajo remodelado.
- Valores séricos de PTHi < 100-120 pg/ml (o equivalente) se suelen asociar a enfermedad ósea de bajo remodelado (forma adinámica u osteomalacia).

25(OH) Vitamina D (calcidiol)

Es aconsejable la medición de los niveles de vitamina D (calcidiol) para prevenir y tratar su frecuente insuficiencia o deficiencia.

Aluminio

Su determinación es obligada en pacientes que reciben captadores con contenido aluminico.

Magnesio

Se debería determinar en pacientes que reciben captadores que contengan magnesio.

Calciuria-fosfaturia

La determinación de la calciuria nos puede ayudar a monitorizar la potencial sobrecarga de Ca en pacientes con ERC. También la fracción de excreción de P puede ser un marcador precoz de sobrecarga de P.

Radiografía simple

Una radiografía simple basal (antero-posterior de pelvis, columna dorso-lumbar lateral y, a ser posible, manos) debería practicarse en todos los pacientes con ERC para valorar las calcificaciones vasculares.

Mediante un simple *score* (*score* de Kaupila o *score* de Adragao), la radiología de manos, pelvis y columna lumbar lateral nos puede ayudar a calcular la gravedad de las calcificaciones vasculares y tiene importancia pronóstica (anexos 1 y 2).

La radiología de columna lateral dorso-lumbar para detectar fracturas vertebrales se debería practicar en todos los pacientes, pero está especialmente indicada en pacientes sintomáticos (dolor) o con riesgo de fractura. Se valora con la clasificación de Genant, en la que una reducción de más del 20 % ya se considera patológica (anexo 3).

Densitometría ósea

La absorciometría de rayos X dual es actualmente el método estándar para determinar la densidad mineral ósea (DMO) en la población general.

Se determina habitualmente en el cuello femoral y en la columna vertebral (proyecciones antero-posteriores y laterales), aunque en pacientes con PTH elevada la determinación en el radio distal nos puede ser útil para valorar el efecto negativo del hiperparatiroidismo (HPT) sobre el hueso cortical.

- Proporciona información de cambios en el contenido mineral óseo, pero no del tipo de enfermedad ósea subyacente.
- Se expresa como desviaciones estándar respecto a población de la misma edad (*z-score*) y respecto a población joven (momento de pico máximo de masa ósea o *t-score*).
- Para los pacientes en diálisis aconsejamos guiarnos por la *z-score*, mientras que para los pacientes con ERC no en diálisis o trasplantados nos guiaremos por la *t-score*.
- La relación de la DMO con el riesgo de fractura en la población con ERC todavía no está establecida, aunque el riesgo aumenta con el descenso de la DMO.

VALORES BIOQUÍMICOS RECOMENDADOS

Calcemia

Todos los estadios *8,4-9,5 mg/dl* (tolerancia hasta 10 mg/dl)

Fosfatemia

Todos los estadios *2,5-4,5 mg/dl*

PTH

Hasta estadio 4 *< 70 pg/ml*

Estadio 4-5 *70-120 pg/ml* (tolerancia hasta 150 pg/ml)

Estadio 5D *150-300 pg/ml* (evitar < 100 y > 500)

Calcidiol (25(OH)D)

Todos los estadios *20-60 ng/ml* (óptimo 30-40 ng/ml)
 (evitar > 60 ng/ml
 y sobre todo > 100 ng/ml)

Aluminio

Todos los estadios *< 20 µg/l* (óptimo < 5 µg/l)

Magnesio

Todos los estadios *< 3 mg/dl*

PERIODICIDAD DE LAS DETERMINACIONES

Ca/P y FA

Estadios 3-5 (no en diálisis)	<i>En cada visita</i>
Estadio 5 (diálisis)	<i>Mensual</i>
Trasplante renal	<i>En cada visita</i>

PTH

Estadios 3-5 (no en diálisis)	<i>Anual</i>
Si PTH > 70 pg/ml	<i>Semestral o con cada cambio de tratamiento*</i>
Estadio 5 (diálisis)	<i>Trimestral</i>
Si PTH > 500 o < 100 o cambio de tratamiento*	<i>Mensual</i>
Trasplante renal	<i>Anual</i>
Si PTH > 500 o < 60 o cambio de tratamiento*	<i>Semestral</i>

*Cambio de tratamiento se refiere a: inicio/final o cambio de dosis de metabolitos activos o análogos de vitamina D o calcimimético.

25(OH)D (calcidiol)

En todos los estadios	<i>Semestral</i>
-----------------------	------------------

1-25(OH)D (calcitriol)

No está indicado en la práctica clínica habitual, en ningún caso.

Otros marcadores de remodelado óseo, incluido FGF-23

No están indicados en la práctica clínica habitual, en ningún caso.

Radiografía simple (pelvis, lateral dorsal y lumbar, y manos)

En todos los estadios	<i>Bienal</i>
-----------------------	---------------

Densitometría ósea

Si existen factores de riesgo (mujer mayor de 50 años, varón de más de 65 años, antecedentes de fracturas o recibiendo esteroides).

En todos los estadios	<i>Bienal</i>
-----------------------	---------------

Si recibe tratamiento para osteoporosis

Anual

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Vitamina D3 (colecalfiferol) o 25(OH)D3 (calcidiol)

Calcifediol (Hidroferol®) (ampollas bebibles de 266 µg = 16 000 UI). La administración de calcifediol será con periodicidad quincenal o mensual.

También disponemos de:

- *Vitamina D₃* (Kern Pharma) en forma de gotas (frascos de 10 ml = 20 000 UI/frasco); 1 gota = 66 UI.
- Administración diaria de entre 10 y 15 gotas.

Captoreos de fósforo

Captoreos metálicos:

- Hidróxido de aluminio (Al).
- Carbonato de lantano.

Captoreos cálcicos:

- Carbonato cálcico.
- Acetato cálcico.
- Combinación Ca + Mg.

Polímeros:

- Sevelamer.

Todos los captoreos se han mostrado efectivos para disminuir los valores séricos de fósforo, aunque con algunas pequeñas diferencias en cuanto a potencia y seguridad. No se ha demostrado de forma convincente cuál debe ser el captor de primera elección.

Todos se deben ingerir durante las comidas.

Captoreos metálicos

a) *Hidróxido de aluminio*:

La cantidad segura de captoreos con Al se desconoce. En los pacientes que reciben captoreos con Al se debería determinar el Al sérico cada seis meses. En pacientes con depleción de hierro, el riesgo de incorporación tisular de Al es mayor y deberíamos ser más prudentes. En cualquier caso, no deberíamos exceder la dosis de 1 g de Al al día.

La alternativa más frecuente es el **Pepsamar®**, comprimidos de 233 mg de hidróxido de Al.

b) *Carbonato de lantano (Fosrenol®)*:

Se presenta en comprimidos masticables de 500, 750 y 1000 mg.

Para ejercer su efecto es importante que los comprimidos se mastiquen exhaustivamente o se trituren.

Captoreos cálcicos

Con un poder captor similar, el carbonato cálcico es el que más Ca elemento aporta (40 % de Ca elemento) frente al acetato cálcico (24 % de Ca elemento).

Deberíamos evitar dosis superiores a 1 g de Ca elemento al día.

a) *Carbonato cálcico*:

- **Mastical®**, comprimidos masticables de 1250 mg (500 mg de Ca elemento).
- **Caosina®**, sobres de 2500 mg (1000 mg de Ca elemento).
- **Natecal®**, comprimidos masticables de 500 mg (600 mg de Ca elemento).

b) *Acetato cálcico*:

- **Royen®**, cápsulas de 500 mg (127 mg de Ca elemento).

c) *Asociación de acetato Ca y carbonato de Mg*:

- **Osvaren®**, comprimidos de 435 mg de acetato cálcico (110 mg de Ca elemental) + 235 mg de carbonato de Mg (60 mg de Mg elemental).

Polímeros

Sevelamer: es un polímero que se une al fósforo en el intestino e impide su absorción. Disponemos de:

- **Renagel®**, cápsulas de 800 mg de clorhidrato de sevelamer. Evitar en prediálisis por acidosis.
- **Renvela®**, sobres de 2400 mg de carbonato de sevelamer y comprimidos de 800 mg de carbonato de sevelamer.

Metabolitos activos y análogos de la vitamina D

Existen distintas alternativas, tanto orales como endovenosas:

- a) *Calcitriol*, es la vitamina D activa. En la actualidad solo disponemos de la presentación oral.
 - **Rocaltrol®**, comprimidos de 0,25 µg/0,50 µg.
- b) *Alfa-calcidol*, es el 1-alfa-calcidiol y necesita hidroxilación hepática para su activación.
 - **Etalpha®**, comprimidos de 0,25 µg/0,50 µg.
 - **Etalpha®**, inyectables de 1 µg y 2 µg.
- c) *Paricalcitol*, es el 19-nor-25-vitamina D₂; se trata de un análogo de vitamina que provoca algo menos de hipercalcemia e hiperfosfatemia.
 - **Zemplar®**, comprimidos de 1 µg.
 - **Zemplar®**, inyectables de 2 y 5 µg.

Calcimiméticos

Se unen al receptor del Ca y lo modifican alostéricamente de manera que lo hace más sensible a las acciones del Ca extracelular, con lo que reducen significativamente los valores de PTH. Se acompañan de descensos más o menos significativos de calcemia y fosfatemia. Disponemos de:

- **Cinacalcet (Mimpara®)** en comprimidos de 30, 60 y 90 mg.

Bifosfonatos

Son análogos del pirofosfato, utilizados ampliamente para el tratamiento de la osteoporosis (tabla 2). Dado que se eliminan por filtración glomerular y secreción tubular, hay que tener cautela en nuestros pacientes para evitar, por un lado, la toxicidad renal y, por el otro, la acumulación del fármaco y por tanto un excesivo efecto sobre el hueso.

Con la administración oral no se ha descrito afectación renal. Con la administración endovenosa es importante mantener e incluso alargar el tiempo de infusión para evitar efectos secundarios.

Pueden estar indicados en osteoporosis intensa (*t-score* o *z-score* < -2,5) y fracturas de estrés.

Antes de iniciar su prescripción hay que valorar la PTH y sopesar cuidadosamente su indicación ante sospecha de EOA (PTH < 100 pg/ml con FA en el rango bajo de la normalidad).

Aunque es muy excepcional, se ha descrito osteonecrosis de mandíbula asociada al tratamiento con bifosfonatos. En consecuencia y como medida preventiva, se deberían evitar o suspender unos tres meses antes en los pacientes

que presenten patología periodontal o vayan a ser subsidiarios de extracción dental o de cirugía máxilo-facial.

Tabla 2. Bifosfonato

Bifosfonato	Presentación	Nombre comercial	Dosificación
Alendronato	Oral (semanal)	Fosamax®	70 mg
Risendronato	Oral (semanal) Oral (mensual)	Actonel® Acrell®	35 mg 75 mg
Etidronato	Oral (diario)	Difosfen®	200 mg
Ibandronato	Oral/endovenosa	Bonviva®	150 mg/3 mg
Pamidronato	Endovenosa	Aredia®	30 mg
Zolendronato	Endovenosa	Aclasta®	5 mg

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal (análogo de la osteoprotegerina) de reciente introducción para el tratamiento de la osteoporosis. No necesita ajuste de dosis en pacientes con ERC, aunque existe muy poca experiencia. Disponemos de:

- *Denosumab (Prolia®)*, inyectable subcutáneo de 60 mg cada seis meses.

Hormona paratiroidea

Si existen sospechas de enfermedad ósea adinámica por la coexistencia de valores repetidamente bajos de PTH o en un paciente con hipocalcemia por paratiroidectomía, se puede considerar el tratamiento con PTH sintética. Disponemos de dos alternativas.

- *PTH sintética (PreoTact®)*, inyectable subcutáneo 100 µg/día.
- *Teriparatide (Forsteo®)*, inyectable subcutáneo 20 µg/día.

RECOMENDACIONES SEGÚN ESTADIOS

Estadios 1-2 (> 60 ml/min/1,73 m²)

No se recomienda ningún tratamiento en estos estadios.

Dieta

La dieta podría comenzarse con una ingesta de 1 g de proteínas/peso corporal ideal/día.

25(OH)D3 (calcidiol)

En la actualidad, y a falta de mayores evidencias, la deficiencia o insuficiencia de vitamina D se debería reponer. Para ello hay que seguir el mismo esquema del apartado dedicado al trasplante renal.

Calcio

La cantidad diaria de Ca en la dieta recomendada varía según la edad y el sexo entre 1000 y 1300 mg/día.

Bifosfonatos

En pacientes con estadios 1-2 con osteoporosis o riesgo alto de fractura se recomiendan las dosis habituales.

Denosumab

En pacientes con estadios 1-2 con osteoporosis o riesgo alto de fractura se recomiendan las dosis habituales.

Estadio 3 (< 60 ml/min/1,73 m² y > 30 ml/min/1,73 m²)

Dieta

La restricción proteica será discretamente más intensa (0,9 g/kg de peso/día), con el fin de evitar el aporte de P y la hiperfiltración.

Captore de fósforo

Con este grado de función renal y la dieta, no es difícil mantener una fosfatemia normal. Si no fuera así, se puede comenzar con captore de P. Si no fuera suficiente, se puede utilizar hidróxido de Al.

En pacientes con calcemia elevada o índice elevado de calcificaciones vasculares, sería más aconsejable el carbonato de lantano y el carbonato de sevelamer.

Metabolitos activos y análogos de la vitamina D

Si la PTH aumenta progresivamente por encima de los valores recomendados, se puede aplicar tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D.

La dosis recomendada inicial de calcitriol es de 0,25 µg cada 24-48 horas, la de α-calcidol de 0,25 µg cada 24-48 horas y la de paricalcitol 1 µg cada 24-48 horas.

Estas dosis no suelen provocar aumentos de calcemia o fosfatemia, pero deben ajustarse con controles bioquímicos periódicos.

Bifosfonatos

Podemos resumir que, en los pacientes con ERC avanzada o en diálisis, los bifosfonatos solo están indicados ante la presencia de osteoporosis (*t-score* o *z-score* inferiores a -2,5), fracturas de estrés y un remodelado óseo normal-alto (PTH como mínimo > 150 pg/ml).

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal (análogo de la osteoprotegerina) de reciente introducción para el tratamiento de la osteoporosis. No necesita ajuste de dosis en pacientes con ERC, aunque existe poca experiencia.

Si se administra, se debe vigilar la calcemia y la PTH unos 15 días después de la primera dosis por el riesgo de hipocalcemia e incremento agudo de la PTH.

En caso de hipocalcemia, se debe iniciar vitamina D y calcio oral, y controlar. Disponemos de:

- Denosumab (Prolia®): inyectable subcutáneo de 60 mg cada 6 meses.

Estadios 4-5 (< 30 ml/min/1,73 m² y > 5 ml/min/1,73 m²)

El manejo es similar al estadio anterior. Se puede ser más estricto con la dieta y, de hecho, la restricción proteica podría ser de hasta 0,8 g/kg de peso/día.

El resto de las alternativas son las mismas que en el apartado anterior.

Estadio 5D (diálisis)

Control del fósforo

Hasta el momento, no hay ningún trabajo que demuestre de forma convincente cuál debe ser el captor de primera elección.

Nuestra recomendación es utilizar, como primera elección, captadores cálcicos en dosis moderadas. También se puede emplear el hidróxido de Al en dosis bajas.

Quedan como segunda opción, en pacientes que no responden a los anteriores fármacos, con hipercalcemia o excesivas calcificaciones, los otros tipos de captadores.

En cuanto a la diálisis, la duración idónea es un tema muy controvertido. La duración de la diálisis debe individualizarse de acuerdo a los requerimientos de cada paciente.

En términos generales, un incremento del tiempo y la frecuencia de la diálisis mejora el control del fósforo.

Control del calcio

El calcio en los pacientes debe mantenerse en el rango normal.

La ingesta total de calcio elemento no debe ser superior a 1 g/día, que incluya tanto el calcio de la dieta como el de los captadores del fósforo.

Si es posible, se debe individualizar el contenido de calcio en el líquido de diálisis, de acuerdo a las características de cada paciente.

En pacientes con PTH baja, el líquido de diálisis con Ca de 2,5 mEq/l puede estar indicado para estimular la secreción de PTH y evitar la enfermedad ósea adinámica.

La concentración recomendable en situación de normocalcemia y PTH controlada parece ser de 3 mEq/l.

Control de la hormona paratiroidea

Se han de seguir los esquemas del anexo 4.

En cuanto a los metabolitos o análogos de la vitamina D, se debe minimizar o suspender el tratamiento si se observan cifras elevadas de calcio (> 10 mg/dl) o de fósforo (> 5,5 mg/dl) o si la PTH equivalente es inferior a 100 pg/ml.

Respecto a los calcimiméticos:

- Valorar riesgo/beneficio de iniciar el tratamiento con cinacalcet en pacientes con calcemia inferior a 8,5 mg/dl.
- La dosis inicial recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día, que deberá ajustarse cada 2-4 semanas, sin superar la dosis máxima de 180 mg una vez al día.
- Entre los efectos secundarios destaca la intolerancia gastrointestinal, que suele mejorar con la administración *después* de la comida o en dosis divididas.
- Los niveles de PTH se han de evaluar al menos 12 horas después de la ingesta del fármaco.
- En caso de producirse hipocalcemia (cifras inferiores a 7,5 mg/dl), deberíamos asociar o aumentar las dosis de los metabolitos o análogos de vitamina D y reducir la dosis del cinacalcet o interrumpir su administración.

TRASPLANTE RENAL

Después del trasplante renal es frecuente la persistencia del HPT, a lo que hay que sumar el efecto nocivo de los esteroides sobre el hueso y la continuación de diferentes grados de insuficiencia renal. Todo ello se traduce, básicamente, en los siguientes problemas.

Hiperparatiroidismo secundario

El HPT secundario persistente se encuentra en un 15-50 % de los pacientes después del primer año del trasplante.

Hoy en día, desde la introducción del cinacalcet, el porcentaje de pacientes en diálisis que acceden al trasplante con PTH controlada ha aumentado notablemente, con lo que se presenta un nuevo problema como es la decisión de suspender o no el cinacalcet en el momento del trasplante, debido al efecto rebote que suele observarse sobre todo en pacientes que reciben dosis elevadas de cinacalcet en diálisis (> 60 mg/día) (figura 1).

Lo más prudente puede ser esperar la evolución, manteniendo un control estrecho de los valores séricos de calcio, fósforo y PTH.

La persistencia del HPT es un factor de riesgo de hipercalcemia, hiperfosfatemia, deterioro de la función renal y pérdida de masa ósea.

Las alternativas de tratamiento son dos:

- **Calcimiméticos** (cinacalcet). Se ha mostrado efectivo en la normalización de la hipercalcemia y la hiperfosfatemia secundarias al HPT persistente.
- **Paratiroidectomía**. La paratiroidectomía podría quedar reservada para los pacientes que no responden al tratamiento con cinacalcet, al menos durante 6 meses.

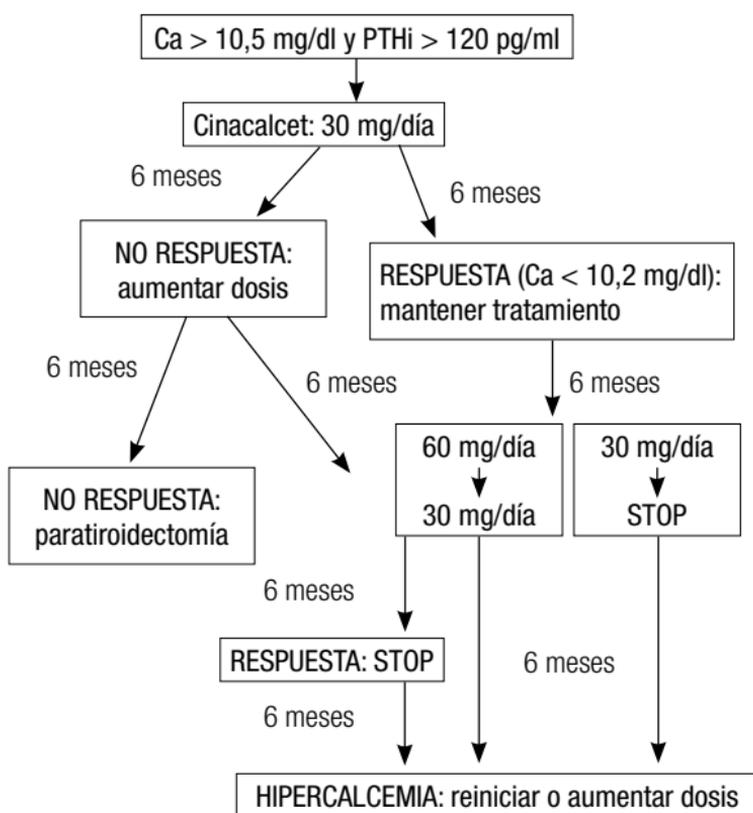
Pérdida de masa ósea y fracturas

Diferentes estudios prospectivos han demostrado que en los seis primeros meses del trasplante renal ocurre una pérdida rápida de la DMO que

afecta principalmente al hueso esponjoso, aunque también es significativa la pérdida en el hueso cortical. Esta disminución de DMO se estabiliza o tiende a recuperarse después de los 12 meses, pero condiciona una incidencia y prevalencia elevada de fracturas.

Recomendamos la práctica de una densitometría ósea y de una radiografía lateral de columna dorsal y lumbar durante la hospitalización del postrasplante en los receptores con más riesgo de fracturas (mujeres > 50 años y varones > 65 años con antecedentes de fracturas espontáneas o que hayan recibido dosis altas de esteroides).

Figura 1. Protocolo de manejo de la hipercalcemia postrasplante renal



Recomendaciones para la prevención de la pérdida de masa ósea y fracturas postrasplante renal

La prevención de la pérdida ósea y de las fracturas comienza en el momento del trasplante.

- **Inmunosupresores**

Minimizar las dosis de corticosteroides y suspenderlos desde que se considere seguro.

- **Suplementos de vitamina D y calcio**

La administración de suplementos de calcio oral (0,5 g/día) más vitamina D (vitamina D3 400-800 UI/día) puede prevenir la pérdida de masa ósea en los primeros meses del trasplante. Se recomienda siempre que el paciente esté recibiendo una dosis de esteroides igual o superior a 7,5 mg/día.

- **Bifosfonatos**

Todos los bifosfonatos, tanto el pamidronato intravenoso como el ibandronato oral mensual, el risedronato oral semanal o el alendronato oral semanal, se han mostrado igual de eficaces.

Con una DMO que muestre *z-score* inferior a 2,5 se puede emplear cualquiera de ellos.

- **PTH**

No existe evidencia de su efectividad en el trasplante renal para prevenir la pérdida de masa ósea.

El esquema del manejo terapéutico figura en la tabla 3.

Tabla 3. Esquema de manejo (orientativo)

1.º	<p>25(OH) < 10 ng/ml <i>Calcidiol</i> 1 amp/15 días</p> <p>25(OH) > 15 ng/ml y < 30 ng/ml <i>Calcidiol</i> 1 amp/mensual</p> <p>Posteriormente, si 25(OH) > 60 ng/ml Disminuir la dosis a la mitad (o disminuir la frecuencia)</p> <p>25(OH) > 100 ng/ml <i>Stop calcidiol</i></p>
2.º	<p>Ca > 10,5 mg/dl y PTH > 100 pg/ml <i>Cinacalcet</i> 30 mg/día</p> <p>Aumentar las dosis hasta 60 mg/día en función de la respuesta</p>
3.º	<p>P < 1,5 mg/dl y PTH > 100 pg/ml <i>Cinacalcet</i> 30 mg/día</p> <p>P < 1,5 mg/dl y PTH < 100 pg/ml <i>Fosfato monosódico</i></p>
4.º	<p>PTH > 150 pg/ml y todos los demás parámetros correctos <i>Alfa-calcidol</i> 0,25-0,50 µg/día <i>Calcitriol</i> 0,25-0,50 µg/día</p> <p>Si aumenta la calcemia y/o la fosfatemia, junto con los anteriores, se puede valorar: <i>Paricalcitol</i> 1-2 µg/día</p>
5.º	<p>Si DMO con <i>t-score</i> < 2,5 y factores de riesgo de fractura Iniciar <i>bifosfonatos</i></p>

DMO: densidad mineral ósea; PTH: hormona paratiroidea.

PARATIROIDECTOMÍA

Hoy en día, con la introducción de las nuevas alternativas de tratamiento médico, las indicaciones podrían quedar reducidas a:

- HPT secundario con hipercalcemia no iatrogénica o hiperfosfatemia (HPT terciario) resistente a las alternativas médicas (fundamentalmente calcimiméticos).
- HPT primario en pacientes con ERC (especialmente jóvenes).
- Pacientes con calcifilaxis y PTHi superior a 500 pg/ml que no responden rápidamente al tratamiento con calcimiméticos.
- Complicaciones asociadas, como ruptura tendinosa, dolor óseo intenso o anemia refractaria.

Solicitar gammagrafía MIBI y eco-Doppler cervical previo a considerar la paratiroidectomía.

CALCIFILAXIS (ARTERIOLOPATÍA URÉMICA CALCIFICANTE)

La calcifilaxis es una alteración vascular rara aunque grave, con una elevada tasa de morbimortalidad. Su diagnóstico es esencialmente clínico.

La alternativa terapéutica que consideramos más eficaz es la administración de:

- **Bifosfonatos**

Son el tratamiento de elección y se deberían aplicar lo más precozmente posible, incluso antes de la confirmación histológica. Las dosis aconsejadas son: ibandronato 6 mg por vía intravenosa con otra dosis repetida a las 15 días, seguido de cualquier otro bifosfonato oral: ibandronato mensual 150 mg una vez al mes, alendronato semanal 70 mg por vía oral una vez por semana o risedronato semanal una dosis oral de 35 mg una vez por semana.

Otras medidas terapéuticas que han resultado eficaces, aunque de forma irregular son:

1. **Normalización de calcemia, fosfatemia y producto fosfo-calcio.** Fundamentalmente con el empleo de captadores no cálcicos, bajas concentraciones de calcio en el baño de diálisis y evitar el uso de metabolitos activos de vitamina D.
2. **Control del HPT secundario.** Si existen PTH elevadas se emplearán con calcimiméticos o se reeefectuará una paratiroidectomía si no hay respuesta a los calcimiméticos.
3. **Cura tópica de las úlceras con antiséptico, sin desbridar.**

Si las lesiones son muy graves o la respuesta muy pobre, se puede intentar el empleo de:

- **Tiosulfato sódico endovenoso:** se administra como solución de tiosulfato sódico al 25 %, 25 g/l/1,73 m² a pasar durante una hora al final de cada sesión de hemodiálisis. Se debería administrar hasta la resolución del cuadro.

ANEXOS

Anexo 1. Cálculo del índice de Adragao



Pelvis score = 4

Manos score = 4

Score de calcificación vascular

Radiografía de pelvis y manos: 4 secciones (íliaca, femoral, radial y digital)

Presencia de calcificación = 1

Ausencia de calcificación = 0

Anexo 2. Cálculo del índice de Kaupila

No calcificaciones = 0

< 1/3 de la pared = 1

> 1/3 y < 2/3 de la pared = 2

> 2/3 de la pared = 3

score máximo = 24



	Pared posterior (0-3)	Pared anterior (0-3)	Anterior + Posterior (0-6)
L1			
L2			
L3			
L4			
Total			

Anexo 3. Diagnóstico de fractura vertebral

DIAGNÓSTICO DE FRACTURA VERTEBRAL

Clasificación de Genant

Aplastamiento

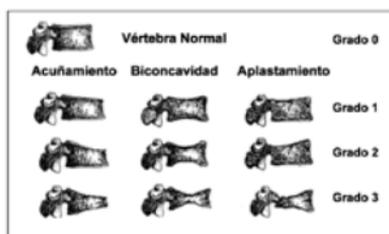
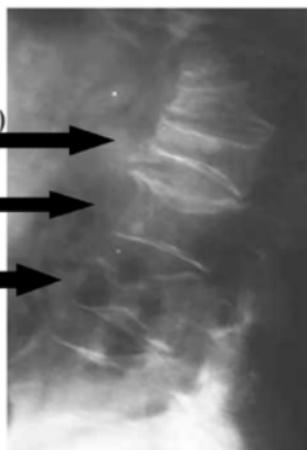
(disminución altura anterior y posterior)

Biconcavidad

(disminución altura central)

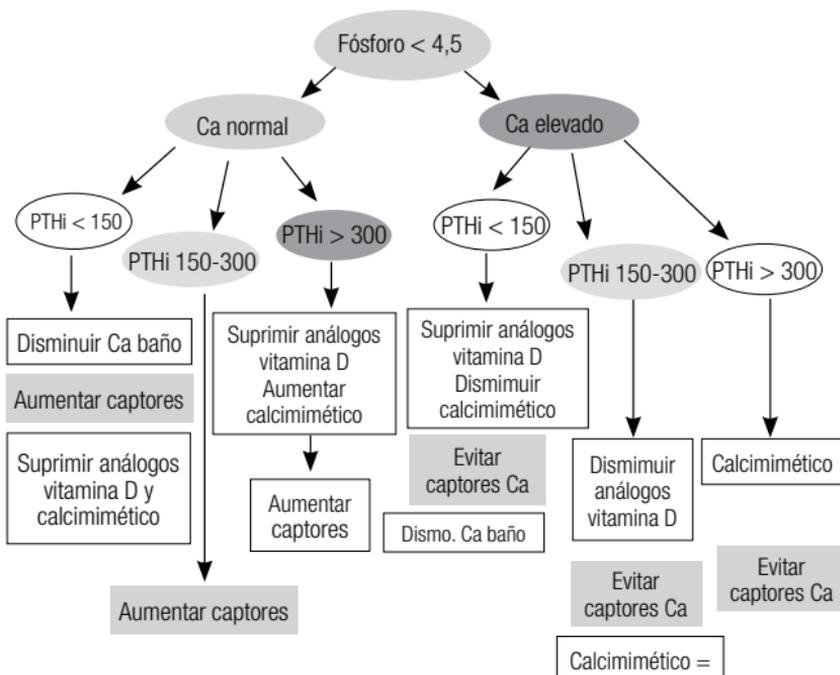
Acuñaamiento

(disminución altura anterior)

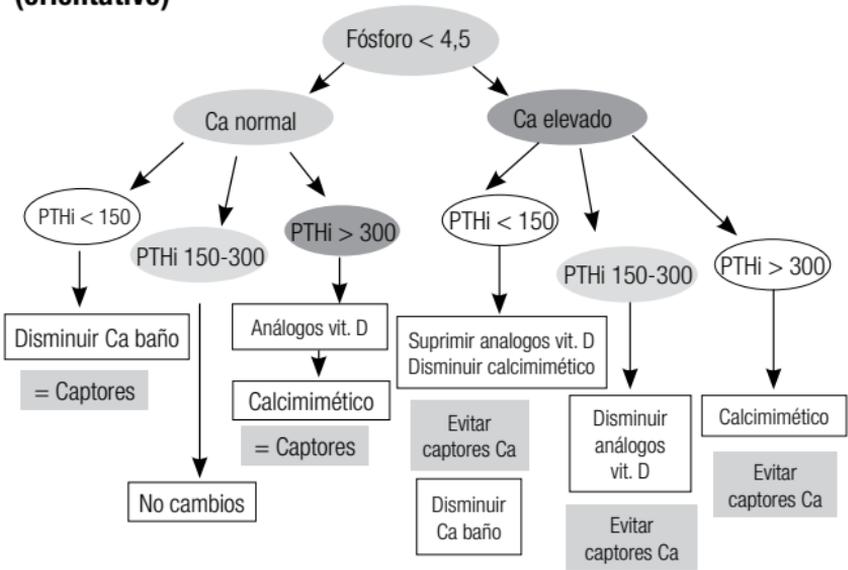


Grado I: 20-25 %
Grado II: 25-40 %
Grado III: > 40 %

Anexo 4. Algoritmo de tratamiento en diálisis (orientativo)



Anexo 4. (continuación). Algoritmo de tratamiento en diálisis (orientativo)



PARADA CARDIORRESPIRATORIA EN LA UNIDAD DE DIÁLISIS

DIÁLISIS

ÍNDICE

OBJETIVO

PROTOCOLO EN LA UNIDAD GENERAL DE DIÁLISIS

PROTOCOLO EN LA UNIDAD AgsHB DE DIÁLISIS

PROTOCOLO EN EL DIRAC

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

Dr. Manel Vera Rivera

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

OBJETIVO

El objetivo de este protocolo es unificar la actuación en la unidad de diálisis ante una situación de parada cardiorrespiratoria (PCR) o situación clínica crítica.

Al elaborar este protocolo, se han tenido en cuenta las siguientes premisas:

- 1) Existencia de distintos unidades de diálisis con número de pacientes, personal sanitario y ubicaciones diferentes.
 - **Sede Villarroel:**
 - *Unidad general: ubicada en la escalera 10, 5.º piso.*
 - *Unidad AgsHB: ubicada en el pasillo existente entre la escalera 8 y la escalera 6, 5.º piso.*
 - **Sede del Centre de Diàlisi i Recerca Aplicada Clínic (DIRAC):**
 - Ubicado en la calle Manso n.º 29-31 de Barcelona.
- 2) Disponibilidad de equipo de parada cardíaca intrahospitalaria; esta situación se da tan solo en la sede Villarroel.
- 3) Unificar el material necesario en cada una de las unidades y establecer mecanismos que aseguren su revisión periódica.

PROTOCOLO EN LA UNIDAD GENERAL DE DIÁLISIS

Enfermera A: identifica la situación crítica.

1. Compruebe la existencia de órdenes del paciente E.I.
2. Evalúe la respuesta del paciente moviéndole suavemente los hombros y pregunte en voz alta:
 - *¿Se encuentra bien?* (valoración del nivel de conciencia).
3. Si responde: averigüe el problema y revalúelo con regularidad.
4. Si no responde:
 - *Avisé a las enfermeras B y C de la situación de PCR.*
 - Asegúrese de que el paciente está en posición decúbito supino (poner la cama o el sillón en posición horizontal).
 - Abra la vía aérea usando la maniobra frente-mentón:
 - a) Coloque su mano sobre la frente e incline suavemente su cabeza hacia atrás.
 - b) Con la yema de sus dedos bajo el mentón del paciente, elévelo para abrir la vía aérea (eliminar los restos que pueda haber en la faringe, así como las prótesis dentales).
 - c) Manteniendo abierta la vía aérea, observe, escuche y sienta la respiración:
 - Observe el movimiento del pecho.
 - Escuche en la boca del paciente los ruidos respiratorios.
 - Sienta el aire en su mejilla.
 - Decida si la respiración es normal, anormal o no existe.

En los primeros minutos de una parada cardíaca, el paciente puede estar respirando apenas o presentar boqueadas, lentas y ruidosas. No con-

funda esto con la respiración normal. *Observe, escuche y sienta durante no más de 10 segundos para determinar si el paciente está respirando normalmente.* Si tiene alguna duda acerca de si la respiración es normal, actúe «como si no fuese normal».

5. *Si la respiración no es normal o está ausente:*

Inicie la compresión torácica como sigue:

- a) Coloque el talón de una mano en el centro del pecho del paciente (mitad inferior del esternón).
- b) Coloque el talón de la otra mano encima de la primera.
- c) Entrelace los dedos de sus manos y asegúrese de que la presión no se aplica sobre las costillas del paciente. Mantenga sus brazos rectos. No haga presión sobre la parte alta del abdomen o la parte final del esternón.
- d) Colóquese verticalmente sobre el pecho de la víctima y presione hacia abajo sobre el esternón al menos 5 cm (pero no más de 6 cm).
- e) Después de cada compresión, libere toda la presión sobre el pecho sin perder contacto entre sus manos y el esternón; repita a una velocidad de al menos 100 por minuto (pero no más de 120 por minuto).
- f) La compresión y descompresión deben durar el mismo tiempo.

Combine las compresiones torácicas con respiraciones de rescate:

- a) Después de 30 compresiones, abra la vía aérea de nuevo usando la maniobra frente-mentón.
- b) Colocar el tubo de Mayo (*enfermera C*).
- c) Iniciar ventilación con mascarilla *AMBÚ* con dos insuflaciones seguidas y asegurar que el tórax se eleva en cada una. Es básico confirmar que la mascarilla se ajuste de manera hermética alrededor de la nariz y de la boca del enfermo, y comprobar siempre la ausencia de fugas de aire. Se habrá conectado a la toma de oxígeno con el caudalímetro a 12 litros/minuto (*enfermera C*).
- d) *Continúe con las compresiones torácicas y las respiraciones de rescate en una relación de 30:2.*
- e) Pare para reevaluar al paciente solo si comienza a despertarse: se mueve, abre los ojos y respira normalmente. En otro caso, no interrumpa la resucitación.

Si la respiración de rescate inicial no hace que el pecho se eleve como en una respiración normal, entonces, antes de su siguiente intento, mire dentro de la boca del paciente y resuelva cualquier obstrucción; revalúe que la maniobra frente-mentón es adecuada, así como la colocación de la mascarilla *AMBÚ*. No intente más de dos respiraciones cada vez antes de volver a las compresiones torácicas.

Para evitar la fatiga, cada 2 minutos debe reemplazarse a la persona que realice las compresiones torácicas.

Enfermera B: avisa al personal médico:

1. Acciona el timbre de alarma (señal acústica que se oye en toda la unidad de diálisis).
2. Avisa al equipo de PCR intrahospitalaria:

**BUSCA 11-111 anunciando:
PARO EN DIÁLISIS. ESCALERA 10-5 (repetir dos veces)**

3. Avisa al nefrólogo *siempre* al:

BUSCA 380-179 y en horario laboral también al 380-186

4. Da soporte a la enfermera A y C si es necesario y controla el resto de la sala.

Enfermera C: lleva el equipo de emergencia al cabezal de la cama:

- Maletín de emergencia.
- Tabla y taburete, asegurándose de que la tabla se coloca entre la espalda del paciente y el colchón.
- Equipo de aspiración.
- Desconecta al paciente del monitor de diálisis, devolviendo el contenido del circuito *excepto* si hay sospecha de hemólisis, sin quitar las agujas en caso de FAV o prótesis.
- Junto con la enfermera A realiza las maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) básicas.

Cuando llegue el equipo de parada cardíaca intrahospitalaria o el nefrólogo, las actividades del personal de enfermería de la unidad quedarán supeditadas a sus indicaciones.

PROTOCOLO EN LA UNIDAD AgsHB DE DIÁLISIS

Enfermera A: identifica la situación crítica:

1. Compruebe la existencia de órdenes del paciente E.I.
2. Evalúe la respuesta del paciente moviéndole suavemente los hombros y pregunte en voz alta:
 - *¿Se encuentra bien?* (valoración del nivel de conciencia).
3. Si responde, averigüe el problema y revalúelo con regularidad.
4. Si no responde:
 - *La auxiliar de clínica activa la señal acústica de alarma* (señal acústica que se oye en toda la unidad de diálisis).
 - *La enfermera B de la unidad general se traslada a la unidad Ags-HB y avisa al equipo de PCR intrahospitalaria:*

**BUSCA 11-111 anunciando:
PARO EN PASILLO *entre* ESCALERA 6 y 8 PLANTA 5.^a (repetir dos veces)**

- Avisa al nefrólogo *siempre* al:

BUSCA 380-179 y en horario laboral también al 380-186

- Asegúrese de que el paciente está en posición decúbito supino (poner la cama o el sillón en posición horizontal).

- Abra la vía aérea usando la maniobra frente-mentón:
 - a) Coloque su mano sobre la frente e incline suavemente su cabeza hacia atrás.
 - b) Con la yema de sus dedos bajo el mentón del paciente, eleve el mentón para abrir la vía aérea (eliminar los restos que pueda haber en la faringe, así como las prótesis dentales).
 - c) Manteniendo abierta la vía aérea, observe, escuche y sienta la respiración:
 - Observe el movimiento del pecho.
 - Escuche en la boca de la víctima los ruidos respiratorios.
 - Sienta el aire en su mejilla.
 - Decida si la respiración es normal, anormal o no existe.

En los primeros minutos de una parada cardíaca, el paciente puede estar respirando apenas o presentar boqueadas, lentas y ruidosas. No confunda esto con la respiración normal. *Observe, escuche y sienta durante no más de 10 segundos para determinar si el paciente está respirando normalmente.* Si tiene alguna duda acerca de si la respiración es normal, actúe como si no fuese normal.

5. *Si la respiración no es normal o está ausente:*

Inicie la compresión torácica como sigue:

- a) Coloque el talón de una mano en el centro del pecho del paciente (mitad inferior del esternón).
- b) Coloque el talón de la otra mano encima de la primera.
- c) Entrelace los dedos de sus manos y asegúrese de que la presión no se aplica sobre las costillas del paciente. Mantenga sus brazos rectos. No haga presión sobre la parte alta del abdomen o la parte final del esternón.
- d) Colóquese verticalmente sobre el pecho del paciente y presione hacia abajo sobre el esternón al menos 5 cm (pero no más de 6 cm).
- e) Después de cada compresión, libere toda la presión sobre el pecho sin perder contacto entre sus manos y el esternón; repita a una velocidad de al menos 100 por minuto (pero no más de 120 por minuto).
- f) La compresión y descompresión debieran durar el mismo tiempo.

Combine las compresiones torácicas con respiraciones de rescate:

- a) Después de 30 compresiones, abra la vía aérea de nuevo usando la maniobra frente-mentón.
- b) Colocar el tubo de Mayo (*enfermera B*).
- c) Iniciar ventilación con mascarilla *AMBÚ* con dos insuflaciones seguidas y asegurar que el tórax se eleva en cada insuflación. Es básico comprobar que la mascarilla se ajuste de manera hermética alrededor de la nariz y de la boca del enfermo, para evitar siempre las fugas de aire. Se habrá conectado a la toma de oxígeno con el caudalímetro a 12 litros/minuto (*enfermera B*).
- d) *Continúe con las compresiones torácicas y las respiraciones de rescate en una relación de 30:2.*

e) Pare para reevaluar a la víctima solo si comienza a despertarse: se mueve, abre los ojos y respira normalmente. En otro caso, no interrumpa la resucitación.

Si su respiración de rescate inicial no hace que el pecho se eleve como en una respiración normal, entonces, antes de su siguiente intento: mire dentro de la boca del paciente y resuelva cualquier obstrucción; revalúe que la maniobra frente-mentón es adecuada, así como la colocación de la mascarilla *AMBÚ*. No intente más de dos respiraciones cada vez antes de volver a las compresiones torácicas.

Para evitar la fatiga, cada 2 minutos debe reemplazarse a la persona que realice las compresiones torácicas.

Enfermera B: se traslada rápidamente al anexo AqsHB:

1. Desconectar al paciente del monitor de diálisis, devolviendo el contenido del circuito *excepto* si hay sospecha de hemólisis, *sin quitar* las agujas en caso de FAV o prótesis.
2. Junto con la enfermera A, realiza las maniobras de RCP básicas.

Auxiliar de clínica: lleva el equipo de emergencia al cabezal de la cama:

1. Maletín de emergencia.
2. Tabla y taburete, asegurándose de que la tabla se coloca entre la espalda del paciente y el colchón.
3. Equipo de aspiración.
4. Da soporte a las enfermeras A y B si es necesario y controla el resto de la sala.

Cuando llegue el equipo de parada cardíaca intrahospitalaria o el nefrólogo, las actividades del personal de enfermería de la unidad quedarán supeditadas a sus indicaciones.

PROTOCOLO EN EL DIRAC

El elemento diferenciador es su ubicación *extrahospitalaria* y la no disponibilidad del equipo de parada cardíaca.

Enfermera A: identifica la situación crítica:

1. Compruebe la existencia de órdenes del paciente E.I.
2. Evalúe la respuesta del paciente moviéndole suavemente los hombros y pregunte en voz alta: *¿Se encuentra bien?* (valoración del nivel de conciencia).
3. Si responde, averigüe el problema y revalúelo con regularidad.
4. Si no responde:
 - *Avisé a las enfermeras B y C y a la auxiliar de la situación de PCR.*
 - Asegúrese de que el paciente está en posición decúbito supino (poner la cama o el sillón en posición horizontal).
 - Abra la vía aérea usando la maniobra frente-mentón:
 - a) Coloque su mano sobre la frente e incline suavemente su cabeza hacia atrás.
 - b) Con la yema de sus dedos bajo el mentón del paciente, elévelo para abrir la vía aérea (eliminar los restos que pueda haber en la faringe, así como las prótesis dentales).

c) Manteniendo abierta la vía aérea, observe, escuche y sienta la respiración:

- Observe el movimiento del pecho.
- Escuche en la boca del paciente los ruidos respiratorios.
- Sienta el aire en su mejilla.
- Decida si la respiración es normal, anormal o no existe.

En los primeros minutos de una parada cardíaca, el paciente puede estar respirando apenas o presentar boqueadas, lentas y ruidosas. No confunda esto con la respiración normal. *Observe, escuche y sienta durante no más de 10 segundos para determinar si el paciente está respirando normalmente.* Si tiene alguna duda acerca de si la respiración es normal, actúe «como si no fuese normal».

5. Si la respiración no es normal o está ausente:

Inicie la compresión torácica como sigue:

- a) Coloque el talón de una mano en el centro del pecho del paciente (mitad inferior del esternón).
- b) Coloque el talón de la otra mano encima de la primera.
- c) Entrelace los dedos de sus manos y asegúrese de que la presión no se aplica sobre las costillas del paciente. Mantenga sus brazos rectos. No haga presión sobre la parte alta del abdomen o la parte final del esternón.
- d) Colóquese verticalmente sobre el pecho de la víctima y presione hacia abajo sobre el esternón al menos 5 cm (pero no más de 6 cm).
- e) Después de cada compresión, libere toda la presión sobre el pecho sin perder contacto entre sus manos y el esternón; repita a una velocidad de al menos 100 por minuto (pero no más de 120 por minuto).
- f) La compresión y descompresión debieran durar el mismo tiempo.

Combine las compresiones torácicas con respiraciones de rescate:

- g) Después de 30 compresiones, abra la vía aérea de nuevo usando la maniobra frente-mentón.
- h) Colocar el tubo de Mayo (*enfermera C*).

- i) Iniciar ventilación con mascarilla *AMBÚ* con dos insuflaciones seguidas, asegurando que el tórax se eleva en cada insuflación. Es básico confirmar que la mascarilla se ajuste de manera hermética alrededor de la nariz y de la boca del enfermo, y comprobar siempre la ausencia de fugas de aire. Se habrá conectado a la toma de oxígeno con el caudalímetro a 12 litros/minuto (*enfermera C*).

- j) *Continúe con las compresiones torácicas y las respiraciones de rescate en una relación de 30:2.*
- k) Pare para reevaluar al paciente solo si comienza a despertarse: se mueve, abre los ojos y respira normalmente. En otro caso, no interrumpa la resucitación.

Si su respiración de rescate inicial no hace que el pecho se eleve como en una respiración normal, entonces, antes de su siguiente intento: mire dentro de la boca de la víctima y resuelva cualquier

obstrucción; revalúe que la maniobra frente-mentón es adecuada, así como la colocación de la mascarilla *AMBU*. No intente más de dos respiraciones cada vez antes de volver a las compresiones torácicas.

Para evitar la fatiga, cada 2 minutos la enfermera debe reemplazarse a la persona que realice las compresiones torácicas.

Enfermera B: avisa al personal médico:

1. Preferentemente por vía telefónica. Ha de evitar *gritar* para no transmitir situación de pánico al resto de los pacientes de la sala.
2. Contacta telefónicamente con el *Sistema d'Emergències Mèdiques* (teléfono: 112) para avisar de la situación de PCR.
3. Controla el resto de la sala y da soporte puntual a las enfermeras A y C.

Auxiliar de clínica:

1. Traslada el carro de paros al cabezal de la cama.
2. Coloca la tabla entre la espalda del paciente y el colchón.
3. Conecta el sistema de oxígeno y de aspiración a las tomas correspondientes.
4. Da soporte a las enfermeras A y C.

Enfermera C:

1. Coloca los parches del DEA y los electrodos del monitor del carro de parada y prepara los pegados para desfibrilar, por si fueran necesarios.
2. Desconecta al paciente del monitor de diálisis, devolviendo el contenido del circuito *excepto* si hay sospecha de hemólisis, sin quitar las agujas en caso de FAV o prótesis.
3. Junto con la enfermera A realiza las maniobras de RCP básicas. Cuando llegue el nefrólogo/equipo del *Servei d'Emergències Mèdiques*, las actividades del personal de enfermería de la unidad quedarán supeditadas a sus indicaciones.

Cuando el paciente esté estabilizado, se trasladará con la ambulancia medicalizada al Hospital Clínic.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Resuscitation 2010;81:1219-76.

ANEXOS

Anexo 1. Material de los maletines de parada cardíaca de la unidad general y AgSHB

Ambú (con mascarilla incluida)

Tubos de intubación endotraqueales (7, 7,5, 8, 8,5)

Laringoscopio (+ pilas y bombilla de recambio)

Adrenalina (3)

Atropina (3)

Riviotril (3)
 Prolongador de tubo de oxígeno
 Caudalímetro
 Equipo de aspiración
 Sondas de aspiración
 Tubos de Mayo (2 naranjas, 2 verdes, 2 rojos)
 Conexiones en Y
 Aspirador
 Monaghan
 Mascarillas de oxígeno (2)
 Equipos de sueroterapia (3)
 Llaves de tres pasos (2)
 Aleudrina (3)
 Bicarbonato 1 M (6)
 Glucobionato cálcico (3)
 Lidocaína (3)

Anexo 2. Material de carro de parada cardíaca del DIRAC

<u>1.º cajón</u>	Unidades
Adrenalina	15
Aleudrina	20
Amiodarona 300 mg	5
Atropina	9
Magnesio sulfato	2
Lidocaína 2 %	4
Cloruro Ca ⁺⁺ 10 %	8
Salbutamol	3
Procainamida	2
Propanolol	4
Anectine - <i>nevera</i>	3
Diazepán inyectable	3
Ampollas bicarbonato Na ⁺ 1 M	10
Ampollas fisiológico	10
Maquinilla para rasurar	2
Kocher	1
Venda grande/pequeña	2
Esparadrapo papel	1
Esparadrapo plástico	1
Smarch	1
Steri-strip	1
<u>2.º cajón</u>	
Agujas endovenosas	10
Jeringa 20 cc	10
Jeringa 5 cc	10
Jeringa 2 cc	10
Llave de tres pasos	2

Paquetes gasas	9
Cánula venosa n.º 18	2
Cánula venosa n.º 20	2
Alcohol	1
Lentes de aumento	1

3.º cajón

Suero glucosado 40 %	2
Suero bicarbonato 1/6 M	2
Tubo Guedel 3 calabaza	2
Tubo Guedel 4 rojo	2
Tubo Guedel 5 amarillo	2
Sonda duodenal Levin n.º 14	2
Sonda duodenal Levin n.º 16	2
Sonda aspiración	10

4.º cajón

Parches desfibrilador automático	1
Parches desfibrilador	2
Electrodos con pasta	6
Gel desfibrilador	1
Papel registro	1
Equipo de suero	2
Suero glucosado 5 %	1
Suero fisiológico 500 cc	1
Microgotero	2
Mascarilla Monaghan	3

5.º cajón

Laringo	1
Ambú	1
Tubo endotraqueal n.º 8	2
Tubo endotraqueal n.º 8 1/2	2
Tubo endotraqueal n.º 7	2
Yankaver	2
Tubo en T	2
Tubo en Y	2
Canister aspiración	1
Bolsa aspiración azul	1
Bolsa aspiración blanca	1

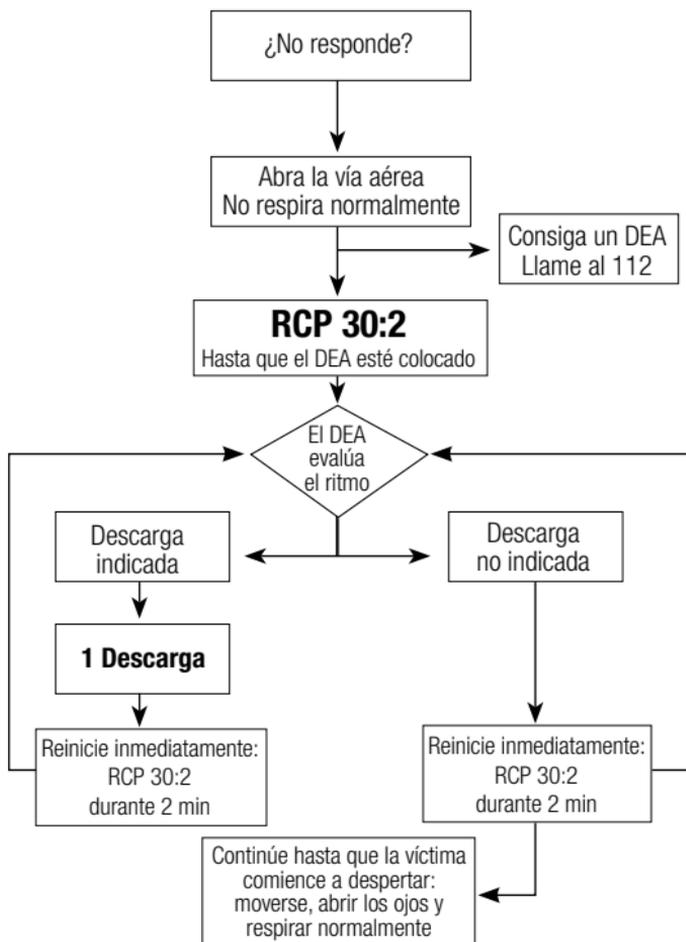
Cesta lateral derecha

Dispositivo DEA	1
Parches DEA	2

Anexo 3. Protocolo de reanimación cardiopulmonar avanzado por el DIRAC

(No disponibilidad de equipo de parada cardíaca intrahospitalaria)

1. Algoritmo de desfibrilación externa automática



RCP: reanimación cardiopulmonar.

2. Consideraciones generales

Para obtener el máximo rendimiento de la RCP avanzada, se debe asegurar que:

- Las maniobras de RCP básica se hacen de manera adecuada.
- La desfibrilación se hace con la máxima premura posible.
- La intubación se realiza sin interrumpir demasiado tiempo las maniobras de reanimación cardiovascular básica (< 30 seg).
- Se mantiene una vía endovenosa adecuada.
- Se efectúa el tratamiento farmacológico con unas dosis y secuencias adecuadas.

Las últimas directrices de reanimación cardiovascular avanzada dividen las paradas cardíacas en dos tipos principales, según la actitud terapéutica que se debe adoptar.

A) Fibrilación ventricular (FV) o taquicardia ventricular (TV) sin pulso:

Se deberá intentar (antes de obtener una vía intravenosa o intubar) *la cardioversión eléctrica lo antes posible, ya sea con el DEA (lo ideal) o con sistema manual* hasta tres veces, administrando 200, 300, 360 J (sin sincronizar con el electrocardiograma).

- Intubación: si se está familiarizado con la técnica, se procederá a la intubación orotraqueal (tubo 7 o 7,5), recordando que entonces la secuencia de número de ventilaciones/compresiones torácicas se modifica (5 compresiones/2 insuflaciones). Si no se está familiarizado o se tienen dudas, mejor no hacerlo y continuar con la ventilación con mascarilla AMBÚ y tubo de Mayo. Lo importante es asegurar una oxigenación adecuada.
- Administración de bicarbonato sódico a razón de 1 mEq/kg.
- Si después de tres intentos el paciente no responde, habrá que administrar adrenalina (1 ampolla = 1 mg) y seguir con maniobras de RCP básica durante un minuto. Si al minuto persiste, intentar nuevamente la cardioversión eléctrica (3 intentos a 360 J). Se repetirá la secuencia cada minuto hasta revertir la FV o la TV.
- Si después de 10 minutos de RCP no se consigue revertir o si esta recidiva, administraremos *bolos de amiodarona de 300 mg intravenosos* (se pueden repetir bolos de 150 mg cada 3-5 minutos, máximo 2200 mg/24 horas). Si sospechamos de causa isquémica subyacente, el fármaco de elección es la *lidocaína con dosis de 1 mg/kg, dosis habitual 60 mg cada 3 minutos* (máximo 3 bolos).
- Podemos utilizar la *procainamida*, sobre todo si la causa subyacente no es la isquemia coronaria aguda y en la FV refractaria, en dosis de 100 mg/minuto hasta un máximo de 1 g.
- El *sulfato de magnesio* lo utilizaremos en las *torsades de pointes*, sospecha de hipomagnesemia o FV refractaria. La dosis es de 1-2 g intravenoso en bolos, seguido de perfusión intravenosa a una velocidad de 2-20 mg/minuto.
- Después de la administración de cada dosis de cada fármaco, se deberá aplicar una *cardioversión* no sincronizada a 360 J.

DIÁLISIS PERITONEAL

DIÁLISIS

ÍNDICE

COLOCACIÓN DEL CATÉTER PERITONEAL

PERITONITIS

TRATAMIENTO

CRITERIOS DE INGRESO

PROFILAXIS DE LAS PERITONITIS

HEMOPERITONEO

INFECCIÓN AGUDA DEL ORIFICIO DE INSERCIÓN DEL CATÉTER

PAUTAS DE DIÁLISIS

SOLUCIONES DE DIÁLISIS PERITONEAL DISPONIBLES

Dr. Manel Vera Rivera

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

COLOCACIÓN DEL CATÉTER PERITONEAL

En la mayoría de los casos el procedimiento se realizará en régimen de cirugía mayor ambulatoria (CMA) mediante **laparoscopia convencional**. Solo en los casos en los que la situación clínica del paciente lo requiera o en los que sea necesaria la reparación simultánea de hernias u otras anomalías de la pared abdominal, el procedimiento se realizará en régimen de hospitalización convencional y también por **laparoscopia convencional**.

El paciente ingresará en la unidad de CMA dos horas antes del procedimiento.

La noche previa de la colocación el paciente realizará:

- Depilación con crema depilatoria de la zona de inserción del catéter en caso de ser necesario (no rasurar para evitar microtraumatismos).
- Enema de limpieza (tipo Casen[®]).
- Ducha con jabón germicida (por ejemplo, Topionic Scrub Solución Jabonosa[®]).
- Asegurar un ritmo de deposiciones correcto desde un principio (por ejemplo, Emportal[®] 1 sobre/12 horas). Es aconsejable que el tratamiento laxante se inicie tres días antes de la implantación del catéter.

Antes del ingreso el paciente realizará:

- Enema de limpieza (tipo Casen[®]).
- Ducha con jabón germicida (por ejemplo, Topionic Scrub Solución Jabonosa[®]).

En el momento del ingreso se comprobará lo siguiente:

- Existencia en la historia del paciente del consentimiento informado firmado.
- Existencia del estudio preoperatorio (radiografía de tórax, electrocardiograma, pruebas de coagulación y la valoración de anestesia).

Previo a la intervención:

- Micción espontánea de vejiga.
- Profilaxis antibiótica:
 - *Cefazolina* 1 g intravenosa 30 min antes de la intervención. Si alergia, *ciprofloxacino* 400 mg 30 min antes de la intervención.
- Profilaxis del sangrado:
 - *Minurin*[®] 1 ampolla (4 µg) por cada 10 kg de peso en 100 ml de suero fisiológico 45 min antes de la intervención.

En el posoperatorio inmediato:

- Se realizará radiografía de abdomen (frente y perfil) para asegurar la posición correcta del catéter.
- Reposo en sillón abatible/cama durante 6-24 horas.
- Inicio de la dieta oral a las 6 horas de la intervención.
- No retirar el apósito en las primeras 24 horas, excepto si hay un sangrado importante o fuga de líquido.
- En la analgesia, se deben evitar los antiinflamatorios no esteroideos. Pautar *paracetamol* o *dipirona magnésica*.
- Si no hay complicaciones, a las 10-24 horas el paciente recibe el alta.

A las 96 horas de la colocación:

- El paciente acude de forma ambulatoria a la unidad de diálisis peritoneal, donde *la enfermera responsable de la diálisis peritoneal* retirará el apósito y hará una cura de la herida.
- Se hará un primer lavado de la cavidad peritoneal, introduciendo 300-500 ml de *líquido de diálisis* (glucosa 1,5 %) con *heparina* al 1 % (1 ml) para limpiar los restos hemáticos. Si el líquido sale turbio y tenemos dudas, se realizará un recuento de células y un cultivo. Si el lavado sale muy hemático, se repetirá el lavado cada 24 horas.
- Posteriormente se citará al paciente cada 3-4 días.

A los 15-20 días de la colocación:

- Inicio del aprendizaje de la técnica a nivel ambulatorio en la unidad de diálisis peritoneal.

PERITONITIS

Criterios diagnósticos

Presencia en el efluente peritoneal (con un mínimo de 4 horas de permanencia en la cavidad peritoneal) de leucocitos $> 100/\text{mm}^3$ y con $> 50\%$ de polimorfonucleares.

Procedimientos

- Recuento celular del líquido efluente (al menos de 4 horas de permanencia).
- Muestras de líquido peritoneal para cultivo, en botes de hemocultivo siempre con resinas.
- Muestras de líquido peritoneal para realizar una tinción de Gram urgente.
- Hemocultivos.
- Frotis nasal.
- Frotis del orificio de inserción independiente de la presencia o no de supuración.

TRATAMIENTO

Si el paciente está en la modalidad de diálisis peritoneal automatizada (DPA), pasará a la modalidad de **diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA)**.

Pauta de **antibiótico empírico**; en principio siempre por vía intraperitoneal (IP), excepto si se requiere suplementación por vía intravenosa en caso de sepsis (a la espera del antibiograma).

Vancomicina + tobramicina
INTRAPERITONEAL

Dosis de carga (permanencia mínima de 8 horas)

En caso de dolor abdominal intenso, antes se habrán hecho lavados rápidos de la cavidad abdominal, con glucosa 1,5 % con un volumen de 2 litros. Se repetirán hasta que haya mejoría del dolor abdominal o el líquido se haya aclarado.

TOBRAMICINA: 100 mg
VANCOMICINA: 1,5 g
Heparina 1 % 1000 UI/litro

Estos antibióticos se pondrán en una bolsa de líquido de 2 l.

Se pueden usar en cualquier concentración de glucosa.

No se recomienda el uso de icodextrina soluciones de aminoácidos.

Dosis de mantenimiento

1. **Tobramicina:** 50 mg/día. Se pondrá en el intercambio de máxima permanencia (nocturna).
2. **Vancomicina:** 1 g al tercer día y posteriormente seguir con 1 g cada cinco días. Se pondrá en el intercambio de máxima permanencia. Si hay función renal residual, será necesario monitorizar los niveles de vancomicina (se aconseja niveles valle de 15 µg/ml).
4. **Heparina 1 %:** 1 ml/litro en cada intercambio hasta que el efluente no sea turbio.
5. **Fluconazol 50 mg/24 h por vía oral, para prevenir sobreinfecciones por hongos.** Se mantendrá hasta que se finalice el tratamiento antibiótico.

Será preciso realizar recuento del efluente peritoneal cada 24 horas y siempre del mismo intercambio.

Esta pauta de mantenimiento se mantendrá hasta disponer de cultivos.

Una vez identificado el germen pautar el tratamiento según la tabla 1.

Tabla 1. Tipo de germen y pauta de tratamiento

Germen identificado (grampositivo)	Pauta
<i>Estafilococo aureus</i>	Mantener vancomicina IP (1 g al tercer día y posteriormente 1 g/5 días), suspender tobramicina Mantener el tratamiento 21 días Añadir rifampicina 600 mg v.o. durante 8 días
<i>Estafilococo epidermidis</i>	Mantener vancomicina IP (1 g al tercer día y posteriormente 1 g/5 días), suspender tobramicina Mantener el tratamiento 21 días Añadir rifampicina 600 mg v.o. durante 8 días
Enterococo y estreptococo <i>faecalis</i>	Vancomicina IP (1 g cada 5 días) y tobramicina IP (50 mg en el intercambio de máxima permanencia) Mantener el tratamiento durante 21 días Si hay resistencia a la vancomicina, se puede valorar el uso de linezolid 600 mg/12 horas (v.o. o i.v.) o teicoplanina 400 mg/12 horas i.v. (3 días) y seguir con 400 mg/72 horas i.v.

Otros estreptococos o listeria	Continuar solo con ampicilina (125 mg/l) IP en cada intercambio durante 21 días
<i>Corynebacterium sp.</i>	Vancomicina IP (1 g cada 5 días) durante 21 días
Germen identificado (grampositivo)	Pauta
<i>E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus</i>	Si la evolución es correcta, continuar manteniendo solo tobramicina durante 21 días Si la evolución es incorrecta, añadir ofloxacino, ceftazidima o cefotaxima Si no hay respuesta, cambiar a imipenem o cefepime
<i>Pseudomonas</i>	Tobramicina IP (50 mg en el intercambio de máxima permanencia) + ceftazidima IP (dosis de carga de 250 mg/l y seguir con 125 mg/l de mantenimiento en cada intercambio durante 21 días) Si hay resistencia, imipenem Si no hay respuesta, retirada del catéter
<i>Stenotrophomonas</i>	Cotrimoxazol v.o. 21 días
<i>Serratia SP</i>	Ofloxacino v.o. + tobramicina IP 21 días
Infección polimicrobiana	Ampicilina + cefotaxima + metronidazol (pensar siempre en patología intraabdominal)
Hongos	Pauta
	Se recomienda la retirada del catéter en todos los casos de manera precoz. A la espera de su retirada, se recomienda fluconazol 50 mg/l de carga y 25 mg/l de mantenimiento, también en la permanencia más prolongada. Tras la retirada del catéter, se recomienda mantener el tratamiento antifúngico con fluconazol i.v. o v.o. durante un mes
Cultivo negativo	Pauta
	Descartar causas de infecciones: líquido de diálisis de icodextrina (<i>eosinófilos en el efluente > 10 %</i>)
	Descartar micobacterias y hongos (nuevas muestras y medios de cultivos específicos por los anteriores)
	Si hay buena evolución, mantener el tratamiento antibiótico empírico inicial durante 14 días
	Si hay resistencia al tratamiento y ausencia de evidencia de hongos/micobacterias, retirar el catéter
Peritonitis tuberculosa	Pauta
Predominio linfocitario en el efluente peritoneal. Si se sospecha, pedir PCR de micobacterias en líquido para evitar la demora del Lowenstein	Tratamiento: isoniacida 300 mg/día v.o. + rifampicina 600 mg/día v.o. + pirazinamida 1,5 g/día v.o. Piridoxina 100 mg/día v.o. durante 12 meses
A menudo hace falta laparoscopia/laparotomía exploradora con toma de muestras para cultivo	No siempre es obligatoria la retirada del catéter

CRITERIOS DE INGRESO

1. Afectación grave del estado general (parámetros clínicos y analíticos de sepsis).
2. El número de células en el líquido por sí mismo **no** es criterio de ingreso.
3. Imposibilidad de ser remitido al día siguiente a la unidad de diálisis peritoneal (festivos).
4. El objetivo ha de ser que el paciente se pueda controlar en régimen ambulatorio por parte de la unidad de diálisis peritoneal desde el principio.

PROFILAXIS DE LAS PERITONITIS

Errores en la manipulación de las líneas/conexiones de la diálisis peritoneal

Cefazolina 1 g intravenosa y después seguir con 1 g de cefazolina IP en el intercambio de mayor permanencia durante 48 horas (total: 2 dosis IP).

En caso de alergia, se ha de administrar ciprofloxacino 400 mg intravenoso y seguir durante tres días ciprofloxacino 500 mg por vía oral cada 24 horas durante tres días.

Prevención de las peritonitis fúngicas (en contexto de tratamiento antibiótico prolongado)

Fluconazol 50 mg/48 h.

Para la prevención de las peritonitis en el contexto de manipulaciones invasivas, seguir las indicaciones de la tabla 2.

Tabla 2. Prevención de las peritonitis en el contexto de manipulaciones invasivas

Procedimiento (¡siempre con el peritoneo vacío!)	Pauta para seguir
Manipulación vías urinarias (≠ cistografía)	Ampicilina 2 g i.v. + gentamicina 1,5 mg/kg i.v. (máximo 120 mg) 30 min antes de la intervención A las 6 h del inicio de la intervención: ampicilina 1 g i.v. dosis única o amoxicilina 1 g v.o. dosis única (si existe alergia a penicilina, sustituir ampicilina por vancomicina 1-2 g a pasar en 1 h)
Cistografía	Levofloxacino 500 mg v.o. el día anterior a la exploración y seguir con 250 mg/día v.o. durante 2 días más
I.Q. ginecológicas con manipulación uterina	Ampicilina 2 g i.v. + gentamicina 1,5 mg/kg i.v. (máximo 120 mg) 30 min antes de la intervención
I.Q. colónicas	Ampicilina 2 g i.v. + gentamicina 1,5 mg/kg i.v. (máximo 120 mg) 30 min antes de la intervención + metronidazol 500 mg i.v. antes de la prueba

Procedimiento (¡con peritoneo lleno!)	Pauta para seguir
I.Q. odontológicas	Espiramicina + metronidazol (Rodhogil®) cada 8 horas, durante 3 días, iniciando el día previo a la exploración
I.Q. colónicas	Ampicilina 1 g IP + gentamicina 100 mg IP + fluconazol 200 mg IP + metronidazol 500 mg IP en el intercambio previo
I.Q. ginecológicas	Ampicilina 1 g IP + gentamicina 100 mg IP + fluconazol 200 mg IP en el intercambio previo
I.Q. vías urinarias	Ampicilina 1 g IP + gentamicina 100 mg IP + fluconazol 200 mg IP

IP: intraperitoneal; i.v.: intravenoso; v.o.: vía oral.

Prevención de las peritonitis en portadores nasales de estafilococo aureus

- Tratamiento con mupirocina nasal cada 8 horas durante siete días.
- Control a los tres meses repitiendo el ciclo si hace falta.
- El frotis nasal se hará previo a la implantación del catéter y posteriormente cada seis meses, coincidiendo con las visitas de seguimiento, excepto si es positivo.

HEMOPERITONEO

1. En caso de sexo femenino, se ha de tener siempre en cuenta la posible asociación con la menstruación, siempre que el sangrado sea cíclico coincidiendo con la ovulación.
2. En caso de sexo masculino u otra situación, se debe valorar:
 - Traumatismos.
 - Cirugía.
 - Trastornos de la coagulación/heparina sistémica.
 - Decúbito del catéter.
 - Procesos inflamatorios/neoplásicos intraperitoneales.
 - Rotura quística.
 - Peritonitis esclerosante.
3. Manejo clínico:
 - Intercambios con el líquido de diálisis a temperatura ambiente o incluso fría.
 - Heparina 1000 U/l IP para evitar la formación de coágulos/fibrina dentro de la cavidad abdominal.
4. Establecer el diagnóstico etiológico.

INFECCIÓN AGUDA DEL ORIFICIO DE INSERCIÓN DEL CATÉTER

Infeción aguda del orificio:

- Cultivo de la secreción.
- Lavado del orificio dos veces al día con solución hipertónica (NaCl 20 %).

- Inicio de tratamiento de manera empírica: **levofloxacino 500 mg** y seguir con 250 mg cada 24 horas (si existe función renal residual) o cada 48 horas en caso de no existir.
- Posteriormente se ajustará el tratamiento de acuerdo con el antibiograma.
- El tratamiento se deberá prolongar un total de **15 días**.
- En función de la evolución se puede plantear la asociación de dos antibióticos, y en algún caso será necesaria la vía intravenosa.

PAUTAS DE DIÁLISIS

La pauta de diálisis peritoneal se ha de individualizar en función de las características propias de cada paciente (diuresis residual, características funcionales del peritoneo).

No obstante, se pueden proponer unas pautas «iniciales».

Volumen de infusión en cada intercambio (4 diarios):

- Superficie corporal $< 1,7 \text{ m}^2 \rightarrow 2000 \text{ ml}$.
- Superficie corporal $1,7\text{-}2 \text{ m}^2 \rightarrow 2500 \text{ ml}$.
- Superficie corporal $> 2 \text{ m}^2 \rightarrow 3000 \text{ ml}$.

Al inicio se pueden utilizar volúmenes de infusión más pequeños para ayudar a la adaptación o en pacientes con diuresis residuales importantes. Asimismo, también se pueden realizar combinaciones de volúmenes, por ejemplo, volúmenes más elevados en los intercambios nocturnos.

Diálisis peritoneal continua ambulatoria

Día: 3 permanencias de glucosa monohidrato 1,5 % (las permanencias serán entre 4-6 horas).

Noche: 1 permanencia de glucosa monohidrato 2,5 % (permanencia de 8 horas).

En función de la tasa de ultrafiltración, se ajustarán posteriormente las concentraciones de glucosa y la necesidad de recurrir a otros agentes (**icodextrina**, soluciones de aminoácidos).

Diálisis peritoneal automatizada

Día: 1 permanencia de glucosa monohidrato 2,5 %. En función del perfil de ultrafiltración se puede recurrir a la **icodextrina** (permanencia de 12-14 horas).

Noche: 4-7 permanencias de glucosa monohidrato 1,5 %. En los transportadores rápidos pueden ser necesarias hasta 9-10 permanencias (9 horas totales).

SOLUCIONES DE DIÁLISIS PERITONEAL DISPONIBLES

En la tabla 3 se exponen las soluciones de diálisis peritoneal comercializadas en España.

Tabla 3. Soluciones de diálisis peritoneal

Fabricante	Bajo nivel de PDG	Glucosa %	Tampón	Calcio mmol/l
BAXTER	-----	-----	-----	-----
Dianeal®	No	1,36-2,27-3,86	Lactato	1,25/1,75
Physioneal®	Sí	1,3-2,2-3,86	Lactato/ bicarbonato	1,25/1,75
Extraneal®	Sí	Maltosa	Lactato	1,75
Nutrineal®	Sí	Aminoácidos	Lactato	1,25
FRESENIUS	-----	-----	-----	-----
Stay-safe	No	1,5-2,5-4,25	Lactato	1,25/1,75
Bicavera®	Sí	1,5-2,5-4,25	Bicarbonato	1,25/1,75
Balance®	Sí	1,5,-2,5-4,25	Lactato	1,25/1,75
Trio® (antigua Gambro-PD)	Sí	1,5-2,5-3,9	Lactato	1,35/1,75

PDG: productos de degradación de la glucosa.

Además otros elementos comunes en las distintas soluciones son: glucosa anhidra, cloruro sódico, cloruro magnésico, agua.

Se dispone de distintos volúmenes (2000 ml, 2500 ml, 4500 ml, 5000 ml), que se optimizan en función de la superficie corporal y la modalidad de tratamiento, así como formatos para DPCA y DPA.

Icodextrina® y Nutrineal®: solo volumen de 2000 ml.

TRASPLANTE RENAL: MANEJO CLÍNICO

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE: REALIDAD ACTUAL

LEGISLACIÓN DEL TRASPLANTE: ASPECTOS PRÁCTICOS

TIPOS DE TRASPLANTE RENAL

INDICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL

CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL

GUÍA CLÍNICA: EVALUACIÓN INMUNOLÓGICA EN EL TRASPLANTE RENAL

GUÍA CLÍNICA: EVALUACIÓN DEL RECEPTOR PARA ENTRAR EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE RENAL

DONANTE DE ÓRGANOS

CONTRAINDICACIONES DEL DONANTE CADÁVER

EVALUACIÓN DEL DONANTE CADÁVER

GUÍA CLÍNICA: ACTUACIONES QUE SEGUIR EN EL AVISO DE TRASPLANTE Y VALORACIÓN DEL DONANTE CADÁVER

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL RECEPTOR

GUÍA CLÍNICA: ACTUACIONES QUE SEGUIR EN LA SELECCIÓN DEL RECEPTOR PARA TRASPLANTE

GUÍA CLÍNICA: EVALUACIÓN PREOPERATORIA DEL RECEPTOR PARA TRASPLANTE

TÉCNICA QUIRÚRGICA: ASPECTOS GENERALES

GUÍA CLÍNICA: CIRUGÍA DEL TRASPLANTE RENAL

GUÍA CLÍNICA: MONITORIZACIÓN POSTRASPLANTE RENAL

GUÍA CLÍNICA: DESARROLLO PRÁCTICO

TABLAS Y FIGURAS

Dr. Frederic Cofán Pujol

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE: REALIDAD AC

En el momento actual el trasplante renal (TR) es la terapia de elección de la insuficiencia renal crónica (IRC) terminal (siempre que no exista alguna contraindicación), debido a los mejores resultados en comparación con las técnicas de diálisis tanto en términos de supervivencia como de calidad de vida. En España se realizan anualmente más de 2000 TR. Esta actividad se ha ido estabilizando en los últimos años (figura 1). El programa de TR se realiza prácticamente en todas las comunidades autónomas (tabla 1). En el Hospital Clínic de Barcelona se realizó en 1965 el primer TR del Estado. Desde entonces hasta febrero de 2012 nuestro centro ha realizado más de 3200 TR.

Cuando se analiza la actividad de TR por millón de población, se puede comparar con otros países y observar como en España existe una de las más altas tasas de TR del mundo, superior a los 47 pmp (figura 2). Ello es debido a la elevada tasa de donación del país, fruto del alto grado de solidaridad de la sociedad y sin cuya colaboración sería imposible desarrollar un programa de trasplante. En Cataluña se realiza el 22 % de todos los TR del Estado (figura 3). La gran expansión del TR ha coincidido con la existencia de equipos de coordinación de trasplante en hospitales tanto trasplantadores como generadores de órganos. No obstante, la tendencia en los últimos años ha sido hacia la estabilización de la donación, dado el elevado grado de optimización de los donantes (figura 4). Esto ha motivado que se expandan otros programas de TR, como es el TR de donante vivo (figura 5), que ha sufrido un incremento espectacular en los últimos años, y el TR de donante en asistolia (figura 6). En el Hospital Clínic ha habido una apuesta decidida en este sentido, de modo que en 2011 se realizaron 60 TR de donante vivo, lo que supone el 45 % de toda la actividad de TR de ese año. Este incremento ha sido posible gracias al desarrollo de la nefrectomía laparoscópica.

No obstante, y a pesar del elevado número de TR, todavía existe un número muy importante de pacientes en lista de espera (4434 pacientes en España). En nuestro centro tenemos más de 300 pacientes en lista de espera (figura 7). Este desequilibrio entre el número de donantes y el de pacientes en lista de espera condiciona que el tiempo en lista de espera haya ido aumentando progresivamente, el cual en nuestro centro se sitúa en torno a los 3-4 años.

LEGISLACIÓN DEL TRASPLANTE: ASPECTOS PRÁCTICOS

En nuestro país el proceso de donación y trasplante está regulado por ley. La normativa legal en la que se fundamenta es:

Real Decreto 1825-2009 Estatuto de la Organización Nacional de Trasplantes	28/11/2009	BOE núm. 287 de 28 de noviembre de 2009	RD 1825/2009 por el que se aprueba el estatuto de la Organización Nacional de Trasplantes
--	------------	---	---

Real Decreto 1301/2006	10/11/2006	BOE núm. 270 de 11 de noviembre de 2006	Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos
Real Decreto 2070/1999	30/12/1999	BOE núm. 3 de 4 de enero de 2000	Real Decreto 2070-1999 por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos
Ley 30-1979 Extracción y Trasplante de Órganos	27/10/1979	BOE núm. 266 de 6 de noviembre de 1979	Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos

La Ley de Trasplantes 30/1979 considera donante de órganos a cualquier persona siempre que en vida no se haya manifestado en contra de la donación. Sin embargo, en España, los coordinadores de trasplante siempre solicitan el consentimiento expreso y firmado de la familia directa del fallecido o de sus allegados presentes. En relación con los menores y las personas con una discapacidad psíquica, se debe respetar la voluntad de quienes tienen la patria potestad (en donación de cadáver). No obstante, no pueden ser donantes vivos de órganos para trasplante.

TIPOS DE TRASPLANTE RENAL

En la tabla 2 aparecen los diferentes tipos de trasplante en función del tipo de donante, la localización del implante, el número de implantes o las combinaciones con otros órganos. El más frecuente en nuestro medio ha sido hasta hace poco el trasplante de donante cadáver, simple y de implante heterotópico. No obstante, en el Hospital Clínic la mayoría de los TR procede actualmente de donante vivo.

INDICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL

El TR representa el tratamiento de elección de la IRC debido a la mejor calidad de vida en relación con los procedimientos de diálisis y una mayor supervivencia. El TR está indicado en pacientes con IRC en diálisis (hemo-

diálisis o diálisis peritoneal) o con IRC irreversible preterminal (TR prediálisis) con un aclaramiento de creatinina generalmente por debajo de 15 ml/min.

CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL

El TR, a pesar de ser el tratamiento de elección de la IRC, no puede realizarse a todos los pacientes que se encuentran en diálisis, sino que debe efectuarse una correcta evaluación del paciente. En la tabla 3 están las contraindicaciones absolutas. Las contraindicaciones relativas son las más frecuentes y requieren una valoración individual, ya que dependerán de la experiencia del equipo médico-quirúrgico (tabla 4).

GUÍA CLÍNICA: EVALUACIÓN INMUNOLÓGICA EN EL TRASPLANTE RENAL

En la tabla 5 se muestra la evaluación inmunológica que se realiza en el proceso de donación y trasplante. Los avances ocurridos en la inmunología han contribuido de forma esencial a mejorar los resultados del trasplante. A continuación se expondrán nociones muy prácticas de inmunología (sistema HLA y respuesta inmunológica) y la evaluación inmunológica básica en el TR.

Sistema HLA

El sistema HLA es la estructura antigénica destinada a identificar todas las células del organismo y diferenciarlas de las no propias o extrañas. Este sistema nos defiende de las infecciones, pero también es el responsable de identificar como extraño un TR y desencadenar la respuesta inmunológica que llevará a su rechazo. Los genes que codifican las proteínas que forman parte del sistema HLA se encuentran en el cromosoma 6. Los más importantes son los antígenos de clase I (locus A, B y C) y los de clase II (locus DR, DQ y DP), cada uno con dos alelos. Este complejo tiene un gran polimorfismo genético, de modo que da lugar a un gran número de combinaciones posibles, con lo que la probabilidad de que dos individuos tengan los mismos determinantes antigénicos es muy reducida.

Detección de anticuerpos citotóxicos

Tiene como finalidad la detección de una sensibilización previa del receptor a determinados antígenos extraños mediante la determinación de los anticuerpos anti-HLA. La detección de estos anticuerpos anti-HLA se puede realizar mediante técnicas de **citotoxicidad** (técnica clásica) o mediante **ELISA** (Luminex®), que permite la valoración cualitativa de anticuerpos frente a HLA clase I y II. En caso de que el Luminex® sea positivo, puede realizarse la determinación de la especificidad de estos anticuerpos mediante ELISA (*single antigen*). Los anticuerpos anti-HLA se producen debido a transfusiones previas, por embarazos o abortos o por trasplantes previos. La determinación de anticuerpos debe realizarse cada 3-4 meses en

los pacientes estables y de forma más seguida tras una transfusión (a los 15-30 días) o tras la pérdida de un trasplante. Cuando el nivel de anticuerpos es superior al 75 % de los linfocitos del panel, se dice que el paciente está **hiperinmunizado o hipersensibilizado**. Estos pacientes tienen mayor dificultad para encontrar un donante adecuado y además consiguen peores resultados (en estos casos se incluye a los pacientes en programas regionales de intercambio).

Prueba cruzada (*cross-match*)

Es una técnica indispensable y obligatoria antes de realizar el trasplante. Se basa en la detección de anticuerpos preformados del receptor frente al posible donante de riñón. Esta prueba debe ser negativa. En caso de ser positiva, si se realizase el trasplante, se produciría un rechazo hiperagudo con pérdida inmediata del TR. La prueba cruzada se puede realizar mediante **citotoxicidad** (en el TR de donante de cadáver y de vivo) y por **citometría de flujo** (en el TR de donante vivo pre-TR y post-TR en el TR de donante cadáver). Pueden darse las siguientes circunstancias.

Prueba cruzada por citotoxicidad (CDC) positiva sobre linfocitos totales

La prueba cruzada positiva a 22 °C contraindica el trasplante (riesgo de pérdida de injerto en 48 horas superior al 80 %). El trasplante puede no estar contraindicado si existen evidencias de que la positividad es debida a autoanticuerpos IgM. Para ello es preciso que la positividad se negativice después del tratamiento del suero con DTT, no exista evidencia de evento sensibilizante en los últimos 15 días y concorra alguna de las siguientes circunstancias: 1) negatividad en la determinación de cribaje de aloanticuerpos anti-HLA en fase sólida (Luminex®) en un suero que haya sido *cross-match* CDC positivo; 2) evidencias de enfermedad autoinmune (LES, AR, CBP); 3) determinación previa o simultánea de prueba cruzada autóloga pre-DTT por CDC positiva. Si no existe ninguna de estas circunstancias, es aconsejable ampliar el estudio de los anticuerpos de este paciente antes del trasplante.

Prueba cruzada previo positivo-actual negativo

Los criterios de contraindicación anteriores se aplican al suero del día del trasplante o de los dos últimos años. Para sueros de más de dos años pretrasplante se distinguen dos situaciones:

1. PRA máximo < 75 % cabe esperar supervivencias similares a las del *cross-match* previo negativo-actual negativo.
2. PRA máximo > 75 % cabe esperar supervivencias inferiores en un 25 % a las del *cross-match* previo negativo-actual negativo. Valorar la necesidad clínica. En pacientes recientemente desensibilizados o con tratamientos inmunosupresores específicos para esta circunstancia, se establecerán los protocolos pertinentes.

En el caso de *cross-match* CDC positivo en pacientes tratados con suero antilinfocitario (ATG) o anticuerpos monoclonales en los últimos dos meses, se ha de descartar la interferencia de este tratamiento, confirmando el resultado por citometría de flujo o cribaje de anti-HLA por fase sólida.

Prueba cruzada por citometría de flujo positiva

Si la prueba cruzada por citotoxicidad simultánea es positiva, se aplicará el criterio correspondiente. Si la prueba cruzada por citotoxicidad es negativa y la prueba cruzada por citometría es positiva, la probabilidad de supervivencia del injerto al año es inferior a los injertos con prueba cruzada por citometría negativa (primer trasplante: 12 % inferior y retrasplantes: 30 % inferior). En nuestro laboratorio la frecuencia de CDC negativa y citometría positiva está entre las más bajas de la literatura: 2 % para linfocitos T y 6 % para linfocitos B.

Para evaluar la prueba cruzada por citometría se utiliza el cambio en el canal de la mediana de fluorescencia SMCF (de *shift in median channel fluorescence*), que es el resultado de restar al canal de la mediana de fluorescencia del suero problema el canal de la mediana de fluorescencia del control negativo. Los valores de referencia en nuestro laboratorio para el FACS son:

- Para linfocitos -T- (CD3+):
 - SMCF < 25 = negativo.
 - SMCF > 25 y < 100 = positivo débil.
 - SMCF > 100 = positivo.
- Para linfocitos -B- (CD19+):
 - SMCF < 200 = negativo.
 - SMCF > 200 y < 300 = positivo débil.
 - SMCF > 300 = positivo.

GUÍA CLÍNICA: EVALUACIÓN DEL RECEPTOR PARA ENTRAR EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE RENAL

Protocolo básico

En la tabla 6 se muestran los estudios que se realizan en un paciente que acude para valorar su inclusión en lista de espera de TR. Un punto muy importante es la evaluación del riesgo cardiovascular, dado el envejecimiento progresivo de los pacientes.

Evaluación urológica

En nuestro centro la evaluación urológica básica consiste en realizar las siguientes pruebas.

Cistografía miccional (CUMS)

Permite descartar reflujo y valorar la capacidad vesical y la existencia de residuo que orienta a una obstrucción del tramo urinario inferior. No se realiza en personas jóvenes sin patología urológica.

Angio-TAC

Se realiza la reconstrucción vascular. Antiguamente se realizaba la angiografía por sustracción digital endovenosa. Actualmente se prefiere emplear la angio-TAC (tomografía axial computarizada), ya que aporta más

información. Permite valorar los ejes ilíacos (elongaciones, estenosis, aneurismas, calcificaciones). Hay que solicitar la exploración para visualizar el eje aortoiliaco y el tronco celiaco, para visualizar la arteria esplénica en caso de trasplante ortotópico. En caso de alergia al contraste yodado, se debe tomar la decisión de forma individual, aunque en casos graves se puede realizar con una preparación adecuada.

TAC abdominal

Se realiza simultáneamente con la angio-TAC. Ha sustituido a la ecografía abdominal. Permite evaluar los riñones propios (hidronefrosis, tumores, litiasis, quistes).

En pacientes mayores de 50 años hay que hacer un tacto rectal y determinar el PSA. En casos concretos y en función de los hallazgos, se indicarán otras exploraciones (biopsia de próstata, cistoscopia o urodinamia). La nefrectomía del receptor previa al trasplante se realizará en las siguientes situaciones: (1) poliquistosis con riñones gigantes que imposibilitan la colocación del injerto; (2) sospecha de tumor renal; (3) infección urinaria crónica o recidivante (pielonefritis crónica, litiasis, obstrucción urinaria); (4) reflujo vesicoureteral grave con gran ureterohidronefrosis y con infecciones frecuentes; (5) hipertensión arterial (HTA) grave no controlada con múltiples fármacos. En pacientes con alteraciones vesicales intensas (microvejigas por desfuncionalización vesical) o en pacientes con espina bífida y mielomeningocele, habrá que valorar la posibilidad de una derivación urinaria tipo Bricker pre-TR o más frecuentemente durante el TR (en TR de donantes vivos).

Situaciones especiales

Existen determinadas situaciones que deberán tenerse en cuenta cuando se evalúe un paciente.

Edad

La edad cronológica no es un impedimento absoluto, siempre que no haya alguna de las contraindicaciones mencionadas. El estado vascular del paciente es fundamental. A partir de los 70 años la indicación se debe individualizar con extremo cuidado y valorarse el riesgo-beneficio en cada caso.

Historia de neoplasia previa

Debe evaluarse cuidadosamente por el riesgo de recurrencia de la neoplasia. El riesgo de recidiva depende del tipo de tumor, el estadio, la localización y el tiempo de evolución. En general cada caso se ha de valorar de forma individual. Se acepta un tiempo de espera de dos años (tumor renal de pequeño tamaño, tumor vesical de bajo grado) y de cinco años (mama, colon, melanoma o tumores invasivos). El tiempo de latencia no está bien establecido en mielomas o leucemias.

Evaluación del riesgo cardiovascular

Hay que realizar un estudio cardiovascular completo en los pacientes de riesgo, tal como se indica en la tabla 6. En pacientes asintomáticos, la reali-

zación de estas pruebas antes de los 60 años es compleja desde el punto de vista logístico. En casos de miocardiopatía evolucionada está contraindicado el TR, aunque, en estos casos, se puede valorar el trasplante cardiorrenal. La existencia de calcificaciones vasculares graves en las arterias ilíacas con o sin estenosis es una contraindicación para el trasplante heterotópico. En estos casos está indicado el trasplante ortotópico con la arteria esplénica. En los casos con ateromatosis grave aortoiliaca con aneurisma y arteria esplénica no viable se puede realizar una prótesis aortoiliaca previa al trasplante y TR posterior o simultáneo con el *by-pass* (especialmente en casos de trasplante de vivo).

Enfermedades renales con riesgo de recidiva

La recidiva histológica de la enfermedad renal es variable en función de la etiología. Las enfermedades más importantes que pueden repercutir en el injerto son la hialinosis segmentaria y focal, la glomerulonefritis membranoproliferativa (especialmente la tipo II), la hiperoxaluria primaria (en ausencia de trasplante hepático combinado) y el síndrome hemolítico urémico atípico.

Evaluación de pacientes con infección por virus de la hepatitis B y C

La existencia de una hepatitis crónica grave o una cirrosis hepática contraindican de forma absoluta el TR aislado. Sin embargo, en estos casos actualmente se valora el doble trasplante hepatorenal. En casos de infección por virus de la hepatitis C (VHC) se debe determinar RNA-VHC, carga viral, genotipo, biopsia hepática transyugular y estudio hemodinámico hepático. En caso de hepatitis crónica se debe intentar un tratamiento con interferón durante los 6-12 meses previos al trasplante.

DONANTE DE ÓRGANOS

Los donantes son el elemento primordial del TR. Los riñones para trasplante proceden de un donante cadáver (bien en muerte cerebral o en asistolia) o de un donante vivo. El tipo más frecuente actualmente es el donante cadáver en muerte cerebral. Sin embargo, en los últimos años estamos asistiendo en nuestro centro a un incremento progresivo de los donantes vivos. La nefrectomía laparoscópica del donante ha sido determinante, debido a la recuperación clínica más rápida de este y a la menor duración de la hospitalización.

La elevada especialización que requiere el proceso de donación y trasplante ha llevado a la creación de la figura del coordinador de trasplante, dedicado exclusivamente a la obtención de órganos para trasplante. Las funciones del coordinador son: 1) detección e identificación del posible donante; 2) diagnóstico de muerte encefálica; 3) mantenimiento del donante y estudios de viabilidad de los órganos; 4) obtención del consentimiento familiar y judicial para la donación; 5) organización de la extracción y la distribución de los órganos.

CONTRAINDICACIONES DEL DONANTE CADÁVER

Las contraindicaciones absolutas para la donación de órganos se refieren al riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas o de una neoplasia o a la no viabilidad del órgano (tabla 7). En los últimos años se han ido ampliando los criterios de aceptación de los donantes en función de la experiencia y de los resultados de cada centro, y se ha creado el término de «donante con criterios expandidos» (que debe sustituir al término erróneo de «donante subóptimo» o «donante marginal») (tabla 8).

El donante que fallece por un traumatismo craneal, joven, sin antecedentes patológicos y con función renal normal es el donante ideal y el que presenta los mejores resultados a corto y largo plazo. Sin embargo, cada vez hay menos donantes de este tipo y lo que predomina son los donantes con criterios ampliados. Esto obliga a una meticulosa e individualizada evaluación del donante antes de su aceptación y de su implante a receptores adecuados.

EVALUACIÓN DEL DONANTE CADÁVER

La evaluación del donante de órganos debe considerar tres aspectos: (a) garantizar la no transmisión de infecciones o neoplasias al receptor; (b) valorar situaciones clínicas del donante que pueden influir en el funcionamiento del riñón; y (c) asegurar la calidad del órgano (tabla 9).

La biopsia renal proporciona una gran información sobre la calidad del órgano y cada vez se utiliza con mayor frecuencia. Se evalúa la esclerosis glomerular, la fibrosis intersticial, los cambios vasculares en arteriolas y el tipo y grado de infiltrado celular intersticial. A cada uno de estos parámetros se le asigna una puntuación según la gravedad del compromiso y la suma de todos ellos permite calcular un *score* que según el grado de afectación renal decidirá el implante (tabla 10). Actualmente se puede conectar el injerto renal a una máquina de perfusión y calcular el flujo y el índice de resistencia (IR). Esta información complementa la de la biopsia renal. Un IR superior a 0,3-0,4 contraindica la donación. En la práctica, antes de desestimar un injerto habrá que tener toda la información posible: clínica, analítica, macroscópica, histológica y funcional.

Existen características especiales en el donante cadáver que conviene tener en cuenta.

Edad

El límite de edad se ha ido incrementando de forma espectacular en los últimos diez años, como consecuencia del cambio en el tipo de donante. La causa de muerte del donante potencial en el hospital se ha ido modificando, de modo que cada vez hay más donantes potenciales de edad avanzada que fallecen por un accidente vascular cerebral. Los equipos de trasplante se han ido adaptando a esta nueva realidad, optimizando los donantes disponibles. En el momento actual se aceptan incluso donantes con una edad superior a 75 años. La utilización de donantes de edad avanzada ha

sido controvertida, ya que supone emplear riñones con menor masa de nefronas y con alteraciones estructurales propias del envejecimiento renal, lo que puede condicionar los resultados a medio-largo plazo. Sin embargo, en nuestra experiencia, el trasplante de riñones de donantes de edad avanzada (bien seleccionados) utilizando protocolos de inmunosupresión no nefrotóxicos consigue buenos resultados. El empleo de estos riñones está asociado a una mayor frecuencia de necrosis tubular aguda (NTA) y a niveles de creatinina algo más elevados. La política actual implica realizar una biopsia renal a todos los donantes mayores de 60 años. En caso de una biopsia no adecuada, se contraindica la donación renal (tabla 10).

Hipertensión arterial, diabetes mellitus, proteinuria

La HTA, la diabetes o la proteinuria no contraindican de entrada la donación renal. Debe realizarse una biopsia renal en todos los casos, con independencia de la edad, con el fin de analizar la histología del órgano.

Insuficiencia renal aguda

La existencia de inestabilidad hemodinámica en la fase de mantenimiento del donante en muerte cerebral (hipotensión, parada cardíaca, altas dosis de drogas presoras) puede ocasionar una insuficiencia renal aguda (IRA) funcional en el donante que no contraindica la donación, ya que se recupera posteriormente tras el trasplante. No obstante, es necesario realizar una biopsia renal, comprobar que previamente la función renal del donante era óptima y descartar los pacientes con una IRA importante.

Infecciones

La infección bacteriana focal controlada y tratada no contraindica la donación. La sepsis bacteriana tratada de forma adecuada durante un tiempo prolongado y aunque conduzca al fallecimiento del paciente tampoco la contraindica. Únicamente la sepsis no controlada que conduce al fallecimiento rápido del paciente contraindica la extracción por el riesgo de transmisión. La existencia de una infección por VHC o virus de la hepatitis B (VHB) se expone en el apartado «Criterios de selección del receptor».

Neoplasias

La historia de neoplasia previa o actual contraindica de forma absoluta la donación. Es importante realizar en el donante una cuidadosa historia clínica y exploración física, evaluar las exploraciones complementarias realizadas y en última instancia efectuar una adecuada revisión quirúrgica durante la extracción. Cualquier lesión sospechosa se debe biopsiar. No contraindican la donación tres tipos de tumores: el carcinoma de piel localizado no melanoma, el carcinoma de cérvix *in situ* y algunas neoplasias del sistema nervioso central (SNC).

Los tumores del SNC siempre son motivo de controversia. Clásicamente se había considerado que no contraindicaban la donación, dado su escaso poder para producir metástasis. Actualmente la postura adoptada es realizar en la autopsia una revisión extensa con biopsias múltiples y descartar

determinadas estirpes con potencial para producir metástasis (glioblastoma, oligodendroglioma y otros). En cualquier caso, se contraindica la donación cuando ha habido procedimientos terapéuticos previos sobre el tumor (cirugía, radioterapia, colocación de una válvula de derivación).

GUÍA CLÍNICA: ACTUACIONES QUE SEGUIR EN EL AVISO DE TRASPLANTE Y VALORACIÓN DEL DONANTE CADÁVER

La actuación del nefrólogo de la unidad de trasplante renal (UTR) ante el inicio del proceso de un TR procedente de un donante cadáver tiene en consideración lo anteriormente expuesto y consta de las siguientes fases:

- Oferta de un riñón por la coordinación de trasplantes al adjunto de sala o al adjunto de guardia de la UTR.
- El coordinador de trasplantes velará por el cumplimiento de la normativa legal existente en el proceso de donación y asegurará la no existencia de enfermedades neoplásicas o infecciosas transmisibles.
- El nefrólogo de la UTR valorará el donante ofrecido por el coordinador. Se tendrán en cuenta: **tipo de donante** (muerte cerebral o a corazón parado); **parámetros clínicos** (causa de la muerte, edad, sexo, antecedentes médicos del donante, infección frente a VHC o VHB, tratamientos crónicos, factores de riesgo de infecciones transmisibles, peso, talla, tiempo de estancia en unidad de críticos antes del diagnóstico de muerte cerebral); **función renal** (creatinina, proteinuria, sedimento); **estudio morfológico** (ecografía u otras exploraciones de imagen); **situación hemodinámica** (presión arterial, diuresis, drogas presoras, existencia de paro cardíaco previo); **estado infeccioso** (serologías, bacteriología); **tratamiento farmacológico** (antibióticos, fármacos nefrotóxicos, drogas presoras).
- En determinadas circunstancias y para mejorar el conocimiento de la calidad del riñón, se solicitará una **biopsia** previa al trasplante (donantes mayores de 60 años, o entre 40-60 si el fallecimiento es por causa cerebrovascular, traumatismo craneal masivo para descartar necrosis cortical, existencia de una IRA o cualquier otra circunstancia que plantee duda de la calidad del injerto). La interpretación de la biopsia se basa en los criterios de la tabla 10.
- Actualmente en los riñones de donantes de edad > 60 años se conecta el injerto a una máquina de perfusión con el fin de tener información funcional (flujo e IR). Con un IR > 0,3-0,4 se descarta el injerto.
- Con base en los resultados del apartado anterior y según la disponibilidad potencial de receptores en este momento, el nefrólogo de la UTR acepta o rechaza el riñón ofrecido.
- En caso de aceptación del donante, se fija el momento de la **extracción quirúrgica** entre el servicio de urología y coordinación (esta extracción puede ser multiorgánica o de riñón aislado). La biopsia quirúrgica se realizará en este momento.

- Tras finalizar la extracción quirúrgica del riñón, el nefrólogo de la UTR dispondrá de la **información macroscópica** del órgano: tamaño, superficie, estado de la aorta, número de arterias y venas renales, ateromatosis del ostium de la arteria renal, estado de la vía urinaria, cirugía de banco, tumoraciones, incidencias durante la perfusión del riñón.
- El servicio de urología puede rechazar el órgano en caso de considerar que no sea adecuado para su implante tras disponer de la información macroscópica.
- Posteriormente el servicio de anatomía patológica informará del **resultado de la biopsia renal**, que lo proporcionará el coordinador de trasplantes. Los criterios de aceptación de un órgano tienen en consideración el informe patológico junto con los criterios clínicos anteriormente citados. Se valorará: porcentaje de glomeruloesclerosis, grado de fibrosis y arteriosclerosis, y componente de necrosis tubular (tabla 10).
- Con base en los criterios clínicos, morfológicos, macroscópicos, histológicos, funcionales con la máquina de perfusión y de disponibilidad de receptores, se acepta o rechaza definitivamente el órgano.
- A partir de este momento se informa al equipo de guardia de urología de la aceptación del riñón.
- En caso de no aceptación del riñón, el equipo coordinador de trasplantes valorará ofrecer o no el riñón a otros hospitales.
- Coordinación de trasplantes proporcionará al nefrólogo de la UTR el informe escrito de la extracción del riñón por el urólogo y el informe de la biopsia renal por el patólogo.
- En este proceso de aceptación de un riñón para trasplante y en determinadas circunstancias de difícil decisión, se tendrá en cuenta la opinión de otros profesionales del hospital. En caso de duda o disparidad de opiniones, se valorará con los miembros de la UTR.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL RECEPTOR

El proceso de selección de un receptor para TR no siempre es fácil y se deben tener en cuenta muchos factores (aspectos inmunológicos y no inmunológicos). La experiencia del equipo nefrológico e inmunológico es muy importante (tabla 11). La lista de espera no sigue un orden cronológico.

Factores inmunológicos

- Aspectos obligatorios: compatibilidad de grupo sanguíneo y negatividad de la prueba cruzada. En la práctica clínica se busca la identidad de grupo en los trasplantes de donante cadáver y compatibilidad en los de donante vivo.
- En pacientes retrasplantados se recomienda no utilizar un donante que comparta identidades HLA con el primer donante, debido a que el paciente se puede haber sensibilizado frente a estos antígenos (aunque la prueba cruzada sea negativa).

- Evitar incompatibilidad A2. El antígeno HLA A2 es muy inmunógeno y predispone al receptor a tener un elevado riesgo de sensibilizarse.
- Los pacientes hiperinmunizados o retrasplantados con pérdida precoz del primer trasplante por causa inmunológica deben considerarse de riesgo inmunológico alto. En estos casos ha de buscarse una compatibilidad inmunológica elevada e instaurar un tratamiento más potente.
- En general, se busca la mayor compatibilidad HLA posible. La selección HLA prioriza el HLA-DR, después el HLA-B y finalmente el HLA-A. Actualmente con los modernos tratamientos inmunosupresores y los buenos resultados del TR de donante vivo no emparentado se está cuestionando la utilidad de la compatibilidad HLA, especialmente en pacientes no hiperinmunizados.

Factores no inmunológicos

- **Edad.** Hay que adecuar la edad del donante a la del receptor, de modo que los donantes jóvenes se dirigirán a los receptores jóvenes y los donantes mayores a los receptores mayores.
- **Tiempo en diálisis.** A igualdad de identidades, tendrá preferencia el paciente que lleve más años en diálisis.
- **Superficie corporal.** Las grandes series han observado peores resultados con la utilización de donantes de edades muy jóvenes a adultos y de mujeres a varones, o con una desproporción entre el peso del donante y el del receptor. Esto se basa en la teoría de la masa de nefronas, según la cual hay que adecuar el número de nefronas disponibles a los requerimientos metabólicos del receptor para evitar una situación de hiperfiltración que conlleve una pérdida acelerada del injerto. En este sentido se debe realizar un *matching* entre el peso del donante y del receptor siguiendo criterios clínicos razonables.
- **Retrasplante.** Los pacientes que nunca se han trasplantado tienen preferencia sobre los que ya han sido trasplantados previamente (a menos que exista una gran compatibilidad HLA).
- **Riñón con múltiples arterias renales.** La presencia de más de una arteria renal contraindica el trasplante ortotópico.
- **Donante HbsAg +.** El donante HbsAg + puede implantarse a receptores HBsAg + tras haberse descartado la coinfección por virus delta. En estos casos el receptor deberá recibir lamivudina profiláctica.
- **Donante y anti-HBc +.** En general se acepta que los riñones de donantes HBsAg negativos pero anti-HBc + se implanten a pacientes inmunizados frente al VHB de forma natural (anti-HBs +/-anti-HBc +) o mediante vacuna (anti-HBs + con títulos > 10/anti-HBc -) por el riesgo (aunque muy bajo) de transmitir la infección. En caso de implantar un riñón de un donante anti-HBc + a un receptor anti-HBc - y anti-HBs -, se deberá hacer profilaxis con lamivudina.
- **Donante VHC positivo.** En nuestro centro se implanta a receptores VHC + pero con RNA-VHC +.

- **Otras infecciones.** La infección por citomegalovirus (CMV) no contraindica la donación. Sin embargo, el empleo de riñones de donantes IgG-CMV + a receptores IgG-CMV (-) obliga a realizar profilaxis con valganciclovir, dado el elevado riesgo de desarrollar enfermedad por CMV. La infección por el VEB no contraindica la donación. No obstante, la utilización de donantes VEB + a receptores VEB (-) aumenta el riesgo de síndrome linfoproliferativo post-TR, especialmente en la edad pediátrica.

Evaluación clínica actual

Finalmente, el paciente no debe presentar una infección actual o complicación orgánica activa en el momento del trasplante.

GUÍA CLÍNICA: ACTUACIONES QUE SEGUIR EN LA SELECCIÓN DEL RECEPTOR PARA TRASPLANTE

A continuación se exponen las actuaciones asistenciales del equipo de UTR en este proceso del trasplante.

- El proceso de **selección** de un paciente en lista de espera de TR es competencia del equipo nefrológico de la UTR.
- La preselección inicial se realiza a través de una base de datos informatizada, especialmente diseñada y de utilización exclusiva por el equipo de UTR.
- El Servicio de Inmunología del Hospital Clínic realiza de forma urgente el tipaje HLA del donante como elemento en el proceso de selección. Dado que este servicio centraliza todos los receptores de trasplante de Cataluña, el inmunólogo de guardia realiza las sugerencias que cree oportunas e informa de los receptores de nuestra lista con mayor identidad.
- Los factores implicados en el proceso de selección son múltiples, y en ocasiones complejos, y no se basan únicamente en el tipaje HLA.
- Deben tenerse en cuenta los criterios del apartado «Criterios de selección del receptor».
- La información clínica actual se encuentra informatizada en el programa general del Hospital Clínic (SAP) y el programa departamental de la UTR (Nefrolink).
- En caso necesario, se debe contactar con el centro periférico de diálisis para recabar información clínica reciente que ayude en este proceso.
- Localización telefónica del receptor. Se realiza un interrogatorio del paciente para descartar una contraindicación al trasplante por un proceso agudo intercurrente. En caso de no haber contraindicación aparente, se le pide que acuda a la UTR (escalera 12-5.^a) en el plazo más breve posible.
- Por el contrario, en caso de proceso agudo que contraindique el trasplante o por empeoramiento de enfermedades crónicas ya conocidas, se debe desestimar al receptor para trasplante. En casos concretos se puede excluir temporalmente al paciente. En esta situación se le indica que acuda ambulatoriamente y de forma programada a la consulta externa de la UTR para controlar esta situación y revalorar su eventual reinclusión.

GUÍA CLÍNICA: EVALUACIÓN PREOPERATORIA DEL RECEPTOR PARA TRASPLANTE

- Al ingreso del paciente se realiza el estudio preoperatorio:
 - Historia clínica.
 - Exploración física.
 - Análítica urgente: bioquímica, hemograma, coagulación, equilibrio ácido-base.
 - Cultivo de orina (en caso de diuresis).
 - Serología microbiológica. Se guarda para repetir la serología vírica por el laboratorio central.
 - Reserva de sangre.
 - Radiografía de tórax y abdomen.
 - *Cross-match*.
- Historia clínica de ingreso informatizada.
- Se realiza la previsión de la hora del trasplante junto con el servicio de urología (equipo quirúrgico de guardia). Se tendrá en cuenta la hora y las disponibilidades del momento. El funcionamiento actual permite realizar un TR todos los días del año.
- Se informa al equipo de enfermería de la UTR del horario del proceso.
- Un punto importante que se ha de tener en cuenta es la eventual necesidad de dializar al paciente, lo que puede prolongar la preparación y retrasar el trasplante.
- En esta fase y tras disponer de los datos clínicos actuales y de las exploraciones complementarias y con un *cross-match* negativo, se realiza la aceptación definitiva del receptor.
- Se informará puntualmente al equipo de guardia de urología de cualquier incidencia que pueda retrasar o incluso suspender el trasplante.
- Se indica el tratamiento inmunosupresor adecuado para cada tipo de trasplante según los protocolos correspondientes.
- Finalmente se realiza la preparación quirúrgica del paciente para poder bajar al quirófano.
- Se informa al paciente y a sus familiares directos sobre el proceso de trasplante.
- Debe asegurarse tener firmados los consentimientos informados relativos al TR (impresos del TR, biopsia de protocolo y autorización de transfusión).
- En caso de participar en un ensayo clínico, deben rellenarse los formularios ad hoc.
- Tras confirmar todos los pasos, se autoriza el traslado al quirófano.

TÉCNICA QUIRÚRGICA: ASPECTOS GENERALES

La descripción de la técnica quirúrgica escapa a los objetivos de esta guía. No obstante, se describen brevemente las opciones técnicas del TR en sus diferentes modalidades (tabla 12).

Cirugía de banco

Tras la extracción y antes de su implante, se realiza la revisión quirúrgica de la arteria, la vena y la vía urinaria, y se hacen las reparaciones necesarias en caso de pedículos múltiples, lesiones vasculares o de otro tipo.

Trasplante renal heterotópico

Es la técnica de primera elección. Se coloca de forma heterotópica en la fosa ilíaca (preferentemente derecha) a través de un abordaje extraperitoneal. La sutura arterial y venosa se realiza de forma término-lateral preferentemente a la arteria y vena ilíaca externa. La anastomosis de la vía urinaria se realiza mediante ureteroneocistostomía con técnica antirreflujo (en nuestro centro se utiliza la técnica transvesical tipo Leadbeter-Polittano). La diferente disponibilidad en el número, longitud o estado de los vasos renales puede aconsejar modificaciones de la técnica clásica (figura 8).

Trasplante renal ortotópico

Se realiza cuando no es posible colocar el riñón en la fosa ilíaca derecha o izquierda. Sus indicaciones se centran en: (1) lesiones arterioescleróticas graves de los vasos ilíacos (aneurisma, estenosis o calcificación difusa); (2) tercer trasplante; (3) aneurisma aórtico. El riñón se coloca en la fosa lumbar izquierda previa nefrectomía del riñón propio y con anastomosis término-terminal de la arteria renal con la arteria esplénica del receptor y de la vena renal del injerto con la vena renal propia. La vía urinaria se restablece mediante anastomosis piel-piélica. En 1978, Gil-Vernet describió el abordaje extraperitoneal de los vasos esplénicos, que es la técnica actualmente utilizada de forma rutinaria en nuestro centro.

Trasplante renal en bloque

Consiste en el trasplante simultáneo de ambos riñones en la misma fosa ilíaca mediante anastomosis de la aorta y la vena cava directamente a los vasos ilíacos. Es una técnica poco utilizada. Sus indicaciones se reservan a riñones de donantes de edad muy temprana (inferior a tres años) o en el trasplante de riñones en herradura. Hoy en día prácticamente no se utiliza.

Trasplante aortorrenal combinado

Se utiliza un homoinjerto vascular criopreservado o prótesis aortoiliaca con anastomosis del injerto renal simultáneo. Se trata de un trasplante técnicamente muy complejo. Hoy en día prácticamente no se utiliza.

Trasplante aortorrenal y *by-pass* aortofemoral

Se utiliza en pacientes con grave ateromatosis aortoiliaca y con arteria esplénica no apta para el TR ortotópico. Generalmente se realiza en el mismo acto quirúrgico (TR donante vivo).

Trasplante renal dual

Consiste en implantar los dos riñones a un mismo receptor en cada una de las fosas ilíacas (a diferencia del trasplante en bloque). Clásicamente la indica-

ción se reservaba para riñones de donantes de edad avanzada con un porcentaje de glomeruloesclerosis superior al 20 % que contraindica el implante de un solo riñón. El objetivo consiste en implantar una masa de nefronas suficiente para los requerimientos metabólicos del paciente y evitar una situación de hiperfiltración que conlleve la pérdida acelerada del injerto. Actualmente no se realiza.

Trasplante simultáneo renopancreático

Se realiza en pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 1 dependiente de insulina con IRC terminal. La técnica empleada consiste en el trasplante del páncreas completo en situación intraperitoneal (preferentemente en el lado derecho) con anastomosis de la arteria mesentérica superior del injerto (previa cirugía de banco) término-lateral a la arteria ilíaca primitiva y de la vena porta a la vena ilíaca. La secreción exocrina pancreática se deriva actualmente al propio intestino delgado mediante duodenoyeyunostomía. En este caso, la sutura vascular preferida para el páncreas son los vasos ilíacos derechos, colocando el riñón en la fosa ilíaca izquierda

Trasplante combinado cardiorenal o hepatorrenal

Está indicado en pacientes con enfermedad irreversible cardíaca o hepática.

GUÍA CLÍNICA: CIRUGÍA DEL TRASPLANTE RENAL

- El paciente se traslada al área quirúrgica una hora antes del inicio de la cirugía para su preparación anestésica.
- El implante quirúrgico del injerto renal se realiza por el servicio de urología, habitualmente en el quirófano de urología (12-1.^a).
- El urólogo responsable decide el riñón que va a implantar (derecho o izquierdo) y la técnica quirúrgica más apropiada.
- En caso de incidencias quirúrgicas, el urólogo responsable toma las decisiones oportunas, incluida la extirpación inmediata del órgano en caso necesario por problemas irreparables.
- Durante la intervención quirúrgica, el anestesista o el urólogo pueden solicitar al nefrólogo de la UTR que acuda al quirófano para consultar alguna eventualidad clínica que requiera su opinión.
- Tras finalizar el trasplante, el equipo de urología da la primera información a la familia.
- Se traslada el paciente a la unidad de reanimación (box 6-1) del servicio de anestesiología, donde permanece un mínimo de 6-8 horas (período de recuperación posanestesia). Durante este tiempo, el anestesista de guardia del hospital recibe al paciente y es responsable de su control inmediato.
- Después de este período, el paciente se traslada directamente a la UTR (G12-5.^a), donde es recibido por el nefrólogo de guardia.
- En caso de necesidad clínica, el paciente puede permanecer más tiempo en la unidad de reanimación hasta su traslado a la UTR.
- En situaciones excepcionales y con la previsión de que el paciente necesitará una estancia prolongada en una unidad de intensivos, se

puede trasladar al box 6-1 de la unidad de cuidados intensivos (UCI) de nefrología o UCI-quirúrgica una vez realizada la recuperación posanestésica.

GUÍA CLÍNICA: MONITORIZACIÓN POSTRASPLANTE RENAL

En este apartado se exponen de forma detallada los diferentes aspectos asistenciales referidos al control del paciente trasplantado renal (después de las primeras 6-8 horas), una vez ya ha sido trasladado a la sala de hospitalización de la UTR (G085).

Monitorización del estado general

- **Clínica.** Durante el ingreso se realiza una evaluación clínica diaria (historia y exploración). La existencia de datos patológicos obligará a proseguir en su diagnóstico con los métodos apropiados, incluida la interconsulta a otros especialistas. Una vez dado de alta, el nefrólogo de la UTR velará por el cuidado global del paciente, orientando el proceso diagnóstico de las patologías y su tratamiento. En caso necesario se contará con la ayuda de otras especialidades.
- **Movilización.** En general se mantiene reposo en cama durante las primeras 24 horas. La movilización se inicia de forma precoz (a partir de las 24 horas) y de modo progresivo.
- **Fisioterapia respiratoria.** A partir del primer día post-TR se incentivarán las maniobras respiratorias.

Monitorización hemodinámica

- **Constantes** (tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, FR) desde el post-TR hasta el momento del alta. La periodicidad en el número de tomas se va espaciando con los días de evolución. En las primeras horas se toman cada 1-3 horas y posteriormente se van espaciando cada 4, 6 y 8 horas.
- **Determinación de la PVC** cada 8 horas durante el primer día. Es útil para determinar la sueroterapia.
- **Vigilancia de los drenajes** (redón y sylastic) y del aspecto de los apósitos. Se realiza de forma estricta durante las primeras 24 horas para descartar un sangrado posquirúrgico. Posteriormente se controla en cada turno de enfermería.
- **Control de la sonda urinaria.** Es un aspecto básico en el control post-TR. Se trata de evaluar la existencia de hematuria (intensidad, presencia de coágulos, obstrucción de la sonda) o espasmos vesicales. Se realizará de forma simultánea con la determinación de las constantes y según la clínica (espasmos vesicales, hematuria, dolor hipogástrico).
- En caso de duda de la **permeabilidad de la sonda** se realizarán lavados vesicales (instilación por sonda de 50 ml de suero fisiológico con aspiración posterior).

- Eventualmente, en presencia de **hematuria macroscópica** con coágulos y obstrucción de la sonda urinaria, se necesitará la valoración por el urólogo de guardia, quien realizará el tratamiento oportuno (lavados vesicales con extracción de coágulos, cambio de sonda o incluso colocación de una sonda de tres vías con la instilación de lavados vesicales).
- Se controlará el **funcionamiento de la FAVI** (fistula arteriovenosa de diálisis). Eventualmente puede trombosarse durante la cirugía o el post-TR inicial.
- Se administrará la **sueroterapia** en función del ritmo de diuresis. En el box de reanimación la reposición es horaria y con un volumen equivalente al de la diuresis. Una vez trasladado el paciente a la UTR, la pauta es variable. Después de este período inicial y en ausencia de NTA y con diuresis mantenida, se suele administrar en las primeras 24 horas suero fisiológico 500 ml/4-6 horas y suero glucosado 5 % 500 ml/8-12 horas. No obstante, las perfusiones se van ajustando según las necesidades del paciente. Si no hay complicaciones en los días siguientes, y coincidiendo con la ingesta oral, se van reduciendo los sueros hasta su supresión a los 3-4 días.
- En caso de **oligoanuria postrasplante**, se asegurará la permeabilidad de la sonda, el valor de la PVC y el balance de líquidos administrados durante el quirófano y las primeras horas post-TR. En caso de ser insuficiente y con un balance claramente negativo, se pautará suero fisiológico. En caso de que el balance sea positivo, se pautará un bolus de furosemida de 60-125 mg por vía intravenosa (i.v.), se instaurará una perfusión de furosemida en bomba (250-500 mg en 24 horas) y se reducirá drásticamente la perfusión de sueros (se dejará un suero de mantenimiento o incluso se suspenderá).
- La oligoanuria postrasplante establecida (NTA) obligará a reinstaurar la hemodiálisis hasta la recuperación del injerto. La hemodiálisis postrasplante debe hacerse sin heparina por el riesgo de sangrado (especialmente en las primeras sesiones).
- Tras la retirada de la sueroterapia, el paciente deberá mantener una **ingesta hídrica oral** adecuada a sus necesidades: (a) normal con ingesta diaria de 1,5-2 l/día; (b) restricción hídrica en caso de oligoanuria postrasplante o ante un balance positivo de peso.
- La **transfusión** de concentrado de hematíes está individualizada según los requerimientos clínicos. La pérdida habitual durante el TR sin complicaciones es de 6-10 puntos de hematocrito. En general no se trasfunde de forma sistemática. La producción de EPO por el riñón se inicia progresivamente a medida que recupera su función. La transfusión se indica en: ángor hemodinámico, sintomatología anémica intensa o valores del hematocrito ≤ 25 %, aunque se individualiza en cada caso. El paciente en diálisis tolera valores más reducidos de hematocrito en comparación con la población general.

Monitorización digestiva

- Se realizará un control del peristaltismo intestinal diario con el objeto de iniciar precozmente el tratamiento inmunosupresor.

- A las 12-24 horas se comprueba la tolerancia a los líquidos. Posteriormente se instaura de forma progresiva una dieta líquida, de protección gástrica y normal.
- En general, en la mayoría de los pacientes la dieta es asódica. En situación de insuficiencia renal se controlará la ingesta de potasio y la cantidad de proteínas.
- Se controlará el ritmo de las deposiciones. Al inicio existe un estreñimiento fisiológico. En caso de persistir, se administra tratamiento sintomático (Emportal[®], Micralax[®] o Enema Cassen[®]) en función de su intensidad.
- Antes del alta se indicará el tipo de dieta ambulatoria que deberá seguir el paciente. Será cardiosaludable y adecuada a las patologías asociadas (diabetes, HTA, dislipemia, hiperuricemia). Se realiza con asesoramiento por dietista especializada. Se entregará al paciente un cuaderno de dietas elaborado por la UTR.

Monitorización del injerto renal

- **Análítica completa** de sangre y orina inicialmente cada 24 horas y posteriormente cada 48 horas.
- Control del **volumen de diuresis**. Inicialmente cada 8 horas los primeros 2-3 días y después cada 24 horas.
- Control del **drenaje perirrenal**. El débito desproporcionado de un líquido seroso obligará a descartar una fístula urinaria o un linfocele. El débito hemático obligará a descartar una hemorragia.
- En el primero o segundo día post-TR se realizará un **renograma isotópico MAG3**. Proporciona información funcional (curva del renograma y distribución del trazador en el parénquima). Si el paciente presenta diuresis inmediata con descenso de la creatinina, no se repetirá la exploración. En caso de oliguria post-TR, se repetirá la exploración para cuantificar la mejoría o empeoramiento de la NTA.
- Durante el segundo o tercer día post-TR se realizará una **ecografía abdominal, renal y estudio Doppler** de los vasos intrarrenales y de la arteria renal principal. Proporciona información de la ecoestructura renal, vascularización, vía urinaria y colecciones perirrenales. Representa una exploración básica y primordial en la monitorización del TR. Si no existen hallazgos patológicos y la evolución clínico-funcional es correcta, no es imprescindible realizar una segunda ecografía. En caso de repetirla, solo hay que pedir el **eco-Doppler renal**.
- En caso de NTA oligúrica, se realizará una monitorización periódica con el eco-Doppler y el renograma. En caso de NTA prolongada se realizará una biopsia renal a partir de 10-14 días o ante cualquier empeoramiento de las exploraciones complementarias.
- La **biopsia renal** permite el estudio histológico del injerto. En situación de una NTA prolongada, debe realizarse de forma sistemática a los 10-14 días para descartar un rechazo agudo subclínico. Se realiza bajo control ecográfico por el servicio de radiología. Está indicada en: 1) sospecha clínica de un rechazo agudo; 2) ante un deterioro no explicado de la función renal o proteinuria progresiva; 3) en situaciones

de NTA prolongada (a partir de los 10 días sistemáticamente o en caso de deterioro del renograma isotópico).

- Después del alta hospitalaria y en ausencia de disfunción renal, se aconseja realizar una ecografía renal anual.

Tratamiento farmacológico

- Comprobar las **alergias medicamentosas** del paciente.
- La **analgesia** se realiza de forma protocolizada mediante catéter peridural (metadona 4-6 mg/8 horas peridural) durante las primeras 24-48 horas, alternando con paracetamol i.v. (1 g/8 horas). Esta pauta es suficiente en la mayor parte de los casos. Eventualmente pueden utilizarse la metadona subcutánea (3-4 mg/8 horas) o el Nolotil® (1/2-1 ampolla cada 8 horas i.v.). En nuestro centro se evitan los antiinflamatorios no esteroideos por el riesgo de nefrotoxicidad.
- **Protección gástrica:** se realiza con pantoprazol (40 mg/24 horas i.v. los primeros 2-3 días y posteriormente por vía oral) u omeprazol.
- **Dopamina:** actualmente la dopamina en dosis diuréticas durante las primeras 24 horas (250 mg de dopamina en 250 ml de suero a pasar a ritmo de 5 ml/hora) ya no se utiliza.
- El tratamiento **diurético** se utilizará para forzar la diuresis en presencia de NTA oligúrica y especialmente en situaciones de sobrepeso (fenómeno habitual en los primeros días post-TR). Se emplea *furosemida* en dosis variables (20-80 mg/4-6-8-12 horas i.v. o en perfusión continua en casos graves 250-500 mg/24 horas i.v.).
- La hipocalcemia (calcio iónico < 1) se tratará con **gluconato cálcico** (1-2 viales/8 horas i.v.), aunque suele resolverse durante las primeras 24-48 horas. Se debe vigilar que el paciente no tenga previamente un hipoparatiroidismo posquirúrgico (deberá monitorizarse el calcio).
- Profilaxis de trombosis venosa profunda. Únicamente se realiza en pacientes obesos o que precisan estar encamados de forma prolongada (heparina de bajo peso molecular).
- El tratamiento **hipotensor** se individualizará en función de las necesidades del paciente. No es infrecuente tener que prescribir hipotensores a lo largo del ingreso hospitalario (especialmente si ya eran hipertensos en diálisis). Se emplean habitualmente *antagonistas del calcio* (amlodipino, lercanidipino, nifedipina retardado, manidipino), *diuréticos* (furosemida), *betabloqueantes* (bisoprolol, atenolol) o *al-fabloqueantes* (doxazosina). En el posoperatorio inicial se intentará evitar los *inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina* o *antagonistas de los receptores de angiotensina II* por el riesgo de disfunción renal (posteriormente y de forma ambulatoria pueden emplearse). También deben evitarse el *diltiazem* o el *verapamilo* por su interacción con la ciclosporina (CyA)/tacrolimus (TAC).
- En caso de anemia asintomática y a la espera de que el injerto renal inicie la producción endógena de eritropoyetina, se administrará de forma exógena **eritropoyetina recombinante** y feroterapia endovenosa. En nuestro centro se emplea habitualmente la darbepoetina

(Aranesp[®]) por vía subcutánea (s.c.) y es necesario emplear dosis altas (60-80 µg cada 7 días por vía s.c.). La terapia con hierro emplea *Venofer*[®] 100 mg cada 7 días por vía i.v.

- El estreñimiento es habitual en el post-TR por el encamamiento, la ingesta reducida durante los primeros días y la inhibición espontánea del reflejo por el dolor de la herida quirúrgica. A los 3-5 días suele iniciarse un laxante suave con *lactitol* (*Emportal*[®] 1 sobre/8-12 horas v.o.). Puede asociarse un tratamiento por vía rectal (*Micralax*[®], *Enema-Casen*[®]).
- La medicación habitual del paciente en diálisis se suspende en el post-TR, a excepción de aquellos tratamientos imprescindibles (antiepilépticos, antianginosos, hormonas tiroideas).

Tratamiento inmunosupresor

- Se realizará la prescripción de los fármacos inmunosupresores de forma individualizada y siguiendo el protocolo específico (ver «Protocolo de tratamiento inmunosupresor»).

Monitorización del tratamiento inmunosupresor

- La monitorización de los inmunosupresores constituye una herramienta primordial en el tratamiento del trasplante. Existe un estrecho margen terapéutico entre la toxicidad y el riesgo de presentar un rechazo.
- Por otra parte, existe una elevada variabilidad interindividual para las mismas dosis, lo que obliga a monitorizarlo.
- El tratamiento inmunosupresor se monitorizará de forma habitual cada 24-72 horas según la evolución clínica o de los niveles, para ajustar la dosis más adecuada para el paciente. La situación funcional del injerto también influye en los niveles deseados.
- Se pueden monitorizar los siguientes fármacos: CyA, TAC, ácido micofenólico (AMF), sirolimus (SRL) y everolimus (ERL).
- El protocolo básico consiste en la determinación de niveles valle pre-dosis del fármaco (C_{min}) con el empleo de CyA, TAC, AMF, SRL y ERL.

Monitorización del riesgo cardiovascular

- En el momento actual está perfectamente demostrado que el paciente trasplantado renal presenta un riesgo cardiovascular elevado que conviene detectar precozmente. El conocimiento del riesgo cardiovascular del paciente en el período post-TR inicial va a permitir instaurar de forma precoz un tratamiento enérgico de los factores de riesgo cardiovascular.
- Se determina un perfil lipídico completo (colesterol, triglicéridos, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad) antes del alta y se repite cada 3-6 meses o ante una modificación del tratamiento inmunosupresor.
- La determinación de un perfil lipídico completo (apo-AI, apo-B, Lp(a) y homocisteína) se realiza en pacientes con un trastorno lipídico conocido o para evaluar mejor el perfil lipídico en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

- Ecografía carotídea-femoral (grosor complejo íntima-media, placas de ateroma, calibre del vaso). Está demostrado que las alteraciones detectadas en la ecografía carotídea tienen un elevado valor predictivo de presentar complicaciones cardiovasculares (coronarias y cerebrales). Con esta exploración es posible conocer antes del alta hospitalaria el grado y gravedad de la arteriosclerosis del paciente y, de este modo, instaurar medidas enérgicas precoces de prevención del riesgo cardiovascular. En caso de ser patológica, deberá monitorizarse ambulatoriamente cada año.

Monitorización-profilaxis de enfermedades infecciosas

- A pesar de conocer el estatus serológico antes del trasplante (lista de espera), se realiza una nueva determinación el mismo día del trasplante para conocer eventuales modificaciones. En el momento del ingreso se analiza: HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBs IgG, VHC IgG, VIH (ELISA y Ag p24), CMV IgG, VEB IgG, toxoplasma IgG e IgM, lúes VDRL.
- Se realiza la determinación sistemática del antígeno del CMV (CMV pp65) de forma semanal durante el ingreso y posteriormente en cada control ambulatorio durante los primeros seis meses.
- La profilaxis del CMV se realizará a todos los pacientes de alto riesgo D⁺/R⁻ (12 semanas) y a los pacientes que han recibido anticuerpos antilinfocitarios policlonales (1 mes). Se realiza con valganciclovir oral (ajustando la dosis a la función renal).
- El tratamiento anticipado del CMV (*preemptive therapy*) se realizará en pacientes que presenten antigenemia persistente positiva en ausencia de síntomas (previamente se reducirá la inmunosupresión, dado que en ocasiones es suficiente para su negativización).
- Tras la retirada de la sonda vesical se realizará un urocultivo y se iniciará tratamiento con cotrimoxazol (Septrin[®] 1 comprimido por la noche durante seis meses). Este fármaco actúa como profilaxis de las infecciones urinarias y *Pneumocystis carinii*.
- Se realizará profilaxis de la candidiasis con nistatina y/o fluconazol únicamente en pacientes diabéticos o de edad avanzada que hayan requerido dosis elevadas de esteroides o hayan sido tratado con antibióticos de forma prolongada.
- La profilaxis de la tuberculosis (isoniazida) se realizará en pacientes con antecedentes previos de tuberculosis (aunque haya sido correctamente tratada) o con PPD positivo.

Monitorización de la osteodistrofia

- La pérdida de masa ósea se produce especialmente en los primeros seis meses post-TR, y constituye un riesgo de fractura y de aplastamientos vertebrales. El conocimiento del grado de osteopenia u osteoporosis post-TR permitirá instaurar medidas profilácticas selectivas.
- Se realizará una densitometría durante el período inicial post-TR. El diagnóstico de osteopenia u osteoporosis obligará a aplicar medidas profilácticas específicas.

- Del mismo modo, deberá conocerse en el post-TR inicial los niveles de PTHi y vitamina D 25OH.

Plan de alta

En el momento del alta hospitalaria se proporcionarán al paciente los siguientes documentos:

- Informe de alta.
- Tratamiento al alta. Prescripción informatizada de la medicación por el servicio de farmacia.
- Dos volantes de citación con la fecha de la visita en consultas externas de la UTR y la fecha de la analítica.
- Visita a enfermería de la UTR.
- Volante informativo con la fecha de las biopsia renales de protocolo (3 y 12 meses).
- Un cuaderno con la «Guía del paciente trasplantado renal» y la «Dieta en el paciente trasplantado renal».
- En caso de complicaciones urológicas, se remitirá también a consulta externa de urología.
- Preparar ficha del Registre de Malalts Renals de Catalunya.

Funciones administrativas

Durante el ingreso hospitalario se realizan los siguientes trámites administrativos, necesarios para la correcta gestión del trasplante:

1. Actualización de la base de datos.
2. Justificante de ingreso.
3. Solicitud de informes (coordinación, quirófano).
4. Preparación de la carpeta del Registre de Malalts Renals de Catalunya.
5. Notificación del trasplante a:
 - Facturación.
 - Bloque quirúrgico.
 - ICNU.
 - Servicio de inmunología.
 - Coordinación de TR.
6. Gestión de la base de datos de la UTR.
7. Trámites administrativos paciente/familia previos al alta.
8. Trámites administrativos de los desplazamientos.
9. Cursar carpeta del Registre de Malalts Renals de Catalunya.

GUÍA CLÍNICA: DESARROLLO PRÁCTICO

Etapa 1 (día 0) pretrasplante renal

Fase de preparación del paciente para el trasplante renal previa a la intervención quirúrgica

1. Signos vitales estables
2. Puesta en marcha del protocolo preoperatorio urgente
3. Medidas de prevención U.P.P.
4. Dieta absoluta
5. Acogida en la unidad
6. Información preoperatoria
7. Diálisis pretrasplante (si precisa)
8. Medidas de prevención quirúrgica
9. Administración de tratamiento inmunosupresor

Etapa 2 (día 1-3) postrasplante inmediato

Fase postrasplante inmediato, en la cual el paciente precisa monitorización estricta (catéter central, catéter periférico, catéter peridural, drenajes, sonda, sueroterapia y valoración del injerto renal)

1. Signos vitales estables
2. Control de la diuresis
3. Sintomatología urinaria
4. Peristaltismo intestinal
5. Inicia dieta líquida progresiva
6. Prevención de U.P.P.
7. Evaluación del dolor/aplicar EVA
8. Cambios posturales/sedestación/deambulación
9. Nivel de conciencia estable
10. FAVI funcionante
11. No signos de sangrado
12. Puesta en marcha prevención caídas

Etapa 3 (día 4-alta)

Fase de recuperación progresiva del paciente hasta el alta

1. Signos vitales estables
2. Sintomatología urinaria sin incidencias
3. Dieta tolerada/movilización tolerada/medicación oral tolerada
4. No incidencias de caídas
5. No signos de infección local
6. Conoce y comprende la medicación/seguimiento de pruebas y visitas programadas
7. Conoce y comprende signos de alarma ante un posible rechazo
8. Conoce y comprende medidas higiénico-dietéticas
9. Ha cumplido la estancia media prevista

EVA: escala visual analógica (evaluación del dolor); UPP: úlceras por presión.

Fecha de ingreso:

Fecha de alta:

--

	Día 0 (pretrasplante)	Día 1	Día 2	Día 3
Valoración	Historia clínica Exploración física Valoración clínico-biológica	Valoración clínico-biológica	Valoración clínico-biológica	Valoración clínico-biológica
Analítica	Preoperatorio urgente <i>Cross-match</i> Marcadores víricos Reserva	Analítica general	Analítica general Niveles de fármacos (CyA, MMF, FK)	Analítica general Niveles de fármacos (CyA, MMF, FK)
Exploraciones complementarias	Radiografía de tórax Radiografía de abdomen ECG		Estudio isotópico (MAG3)	Ecografía abdominal Eco-Doppler renal Citología aspirativa
Tratamiento	Prescripción tratamiento inmunosupresor	Tratamiento inmunosupresor Sueroterapia Analgésia peridural Sueroterapia Protección gástrica Profilaxis TVP (s/p)	Tratamiento inmunosupresor Sueroterapia Analgésia i.v./s.c. Sueroterapia Protección gástrica Profilaxis TVP (s/p) Retirar catéter peridural	Tratamiento inmunosupresor Sueroterapia Analgésia s.c./v.o. Sueroterapia Protección gástrica
Hemodiálisis	Diálisis pre-TR (s/p)			
Interconsultas				
Información	Información general paciente y familia Consentimiento informado	Información inicial postrasplante	Información médica	Información médica
Gestión alta				

CyA: ciclosporina; FK: tacrolimus; ECG: electrocardiograma; i.v.: intravenoso; MMF: micofenolato mofetil; s.c.: subcutáneo; TR: trasplante renal; TVP: trombosis venosa profunda; v.o.: vía oral.

ENFERMERÍA/AUXILIAR

Control-Vigilancia	Constantes, peso, talla	Constantes, diuresis/1-3 h PVC cada 8 h Signos de sangrado Sintomatología urinaria Nivel de conciencia Coloración de piel y mucosas Función FAVI Dolor-Aplicar EVA Peristaltismo intestinal	Constantes, diuresis/4 h Signos de sangrado Sintomatología urinaria Nivel de conciencia Coloración de piel y mucosas Función FAVI Dolor-Aplicar EVA	Constantes, diuresis/4 h Signos de sangrado Sintomatología urinaria Signos de infección local Función FAVI Dolor-Aplicar EVA
Análítica-Pruebas complementarias	Extracción	Extracción Cursar peticiones	Extracción Cursar peticiones	Extracción Cursar peticiones
Eliminación urinaria-fecal		Sonda vesical	Sonda vesical	Sonda vesical
Actividad-Movilidad-Higiene	Protocolo preparación quirúrgica	Reposo. Cambios posturales Aseo en cama	Inicio movilización precoz (sedestación) Aseo en cama	Sedestación-Inicio deambulacion Aseo en cama
Integridad de piel-Mucosas	Aplicar escala riesgos UPP Medidas de prevención UPP	Prevención UPP Prevención decúbito sonda	Prevención UPP Prevención decúbito sonda	Prevención UPP Prevención decúbito sonda
Nutrición-Hidratación	Dieta absoluta	Inicio tolerancia líquidos 12 h post-TR Balance de líquidos	Dieta gástrica blanda sin sal Balance de líquidos	Dieta gástrica blanda sin sal Estimular ingesta líquidos Balance líquidos
Interconsultas				
Información-instrucción	Acogida en la unidad Información preoperatoria	Sintomatología urinaria Medidas antiálgicas Plan de cuidados paciente/familia	Sintomatología urinaria Sintomatología retirada catéter peridural Medidas antiálgicas	Plan de cuidados paciente/familia Información general
Medidas de seguridad/ riesgos	Medidas de prevención quirúrgica	Prevención caída, acodamiento y/o infección (sonda, drenaje, catéter peridural, vía central) Fisioterapia respiratoria	Prevención caída, acodamiento y/o infección (sonda, drenaje, catéter peridural, vía central) Fisioterapia respiratoria	Prevención caída, acodamiento y/o infección (sonda, drenaje, vía central) Fisioterapia respiratoria Sujeción abdominal
Tratamiento	Aplicación	Aplicación	Aplicación	Aplicación
Evaluación				

EVA: escala visual analógica; FAVI: fístula arteriovenosa; PVC: presión venosa central; TR: trasplante renal; UPP: úlceras por presión.

**Médico responsable
hospitalización**

--

Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
Valoración clínico-biológica	Valoración clínico-biológica	Valoración clínico-analítica	Valoración clínico-biológica	Valoración clínico-biológica
Analítica general Niveles de fármacos (CyA, MMF, FK)	Analítica general Niveles de fármacos (CyA, MMF, FK) Urocultivo posretirada sonda	Analítica general Niveles de fármacos (CyA, MMF, FK) Perfil lipídico y marcadores de riesgo CV	Analítica general Niveles de fármacos (CyA, MMF, FK) Marcadores de remodelado óseo	Analítica general Niveles de fármacos (CyA) Farmacocinética Tratamiento inmunosupresor
		Ecografía carótida-femoral Eco-Doppler renal Citología aspirativa	Densitometría ósea	
Tratamiento inmunosupresor Analgésia v.o. Protección gástrica	Tratamiento inmunosupresor Analgésia v.o. Protección gástrica Profilaxis infecciones Retirar drenaje	Tratamiento inmunosupresor Protección gástrica Profilaxis infecciones Retirar sonda vesical	Tratamiento inmunosupresor Protección gástrica Profilaxis infecciones	Tratamiento inmunosupresor Protección gástrica Profilaxis infecciones
Información médica	Información médica	Información médica Plan de alta	Información médica Plan de alta	Información médica
			Preparar informe de alta Gestión base datos UTR Solicitar tratamiento (servicio de farmacia)	Informe alta definitiva Citación consultas externas Entregar hoja RMRC

CV: cardiovascular; CyA: ciclosporina; FK: tacrolimus; MMF: micofenolato mofetil; RMRC: Registre de Malalts Renals de Catalunya; UTR: Unidad de Trasplante Renal; v.o.: vía oral.

ENFERMERÍA/AUXILIAR

Constantes, diuresis/8 h Peso Sintomatología urinaria Signos de infección local Función FAVI	Constantes, diuresis/8 h Peso Sintomatología urinaria Signos de infección local Función FAVI	Constantes, diuresis/8 h Peso Sintomatología urinaria Signos de infección local	Constantes, diuresis/8 h Peso Sintomatología urinaria Signos de infección local	Constantes, diuresis/8 h Peso Sintomatología urinaria Signos de infección local
Extracción Cursar peticiones	Extracción Cursar peticiones	Extracción Cursar peticiones	Extracción Cursar peticiones	Extracción
Sonda vesical	Sonda vesical			
Estimular sedestación-deambulación Ayuda aseo cama/WC	Estimular deambulación Ayuda aseo personal/WC	Estimular deambulación	Estimular deambulación	
Prevención UPP Prevención decúbito sonda	Prevención UPP Prevención decúbito sonda			
Dieta gástrica sin sal Estimular ingesta de líquidos Balance de líquidos	Dieta libre sin sal Estimular ingesta de líquidos Balance de líquidos	Dieta libre sin sal Balance de líquidos	Dieta libre sin sal Balance de líquidos	Dieta libre sin sal
Sintomatología retirada drenaje Plan de cuidados paciente/familia Información general	Sintomatología retirada sonda vesical Plan de cuidados paciente/familia Información general	Información general	Enseñanza medidas higiénico-dietéticas al alta	Complementar información del día anterior Entregar informe de enfermería
Prevención caída, acodamiento y/o infección (sonda, vía central) Sujeción abdominal	Prevención caída, acodamiento y/o infección (sonda, vía central) Sujeción abdominal	Prevención caída, acodamiento y/o infección (vía central) Sujeción abdominal	Prevención caída, acodamiento y/o infección (vía central) Sujeción abdominal	Retirar vía central Sujeción abdominal
Aplicación	Aplicación	Aplicación	Aplicación	Aplicación

FAVI: fistula arteriovenosa; UPP: úlceras por presión.

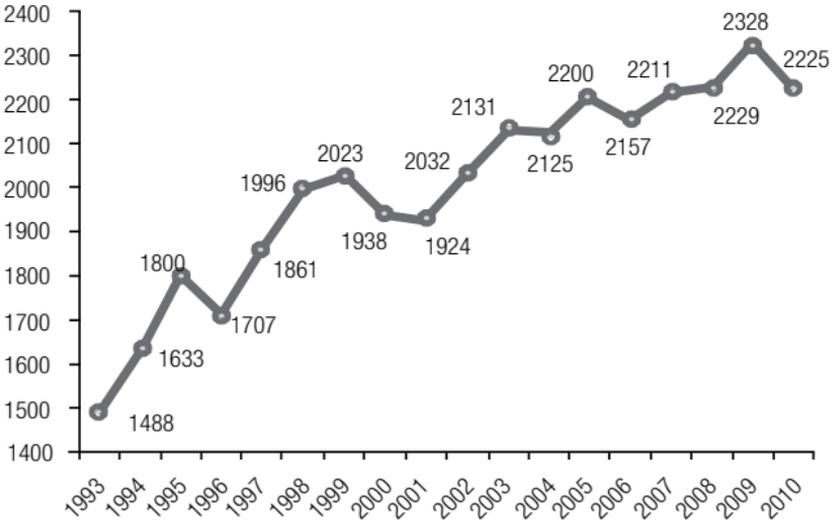
TABLAS Y FIGURAS**Figura 1. Trasplante renal en España (período 1993-2010)**
(Fuente: Organización Nacional de Trasplantes)

Figura 2. Tasa de trasplante renal (pmp) en España; comparación entre diferentes países (Fuente: Organización Nacional de Trasplantes)

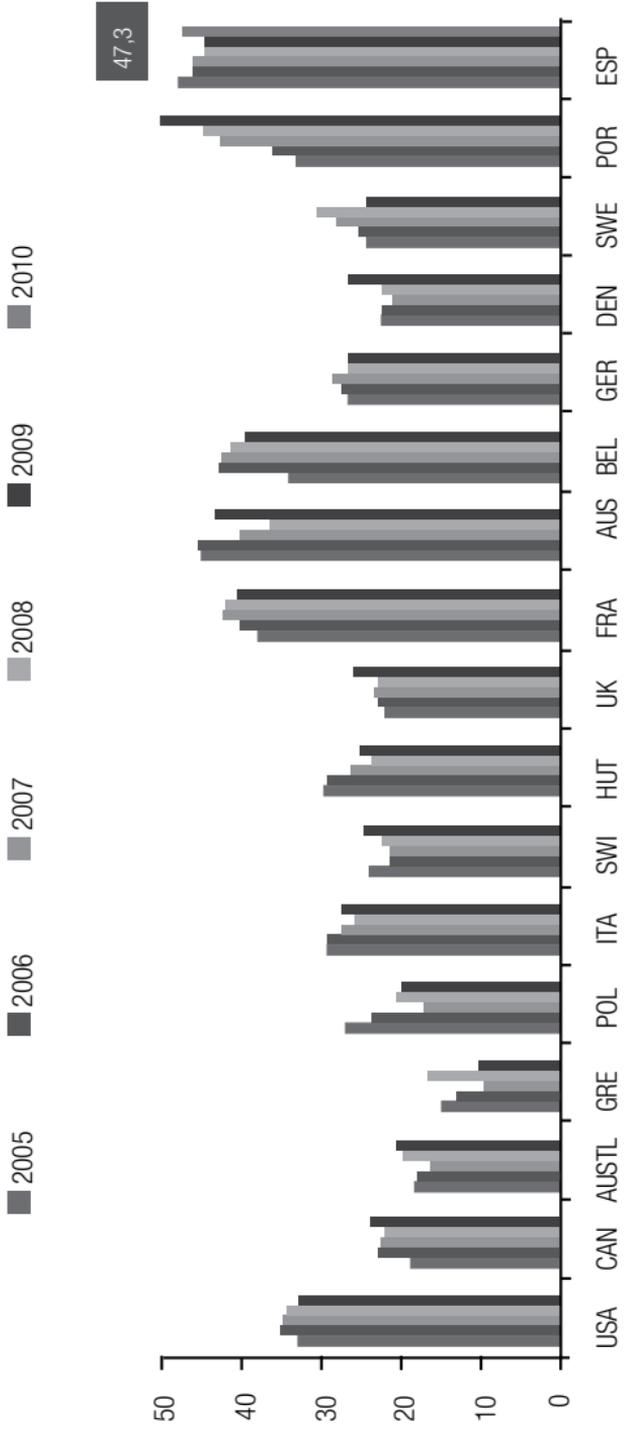


Figura 3. Trasplante renal en Cataluña (1984-2009) (Fuente: Registre de Malalts Renals de Catalunya)

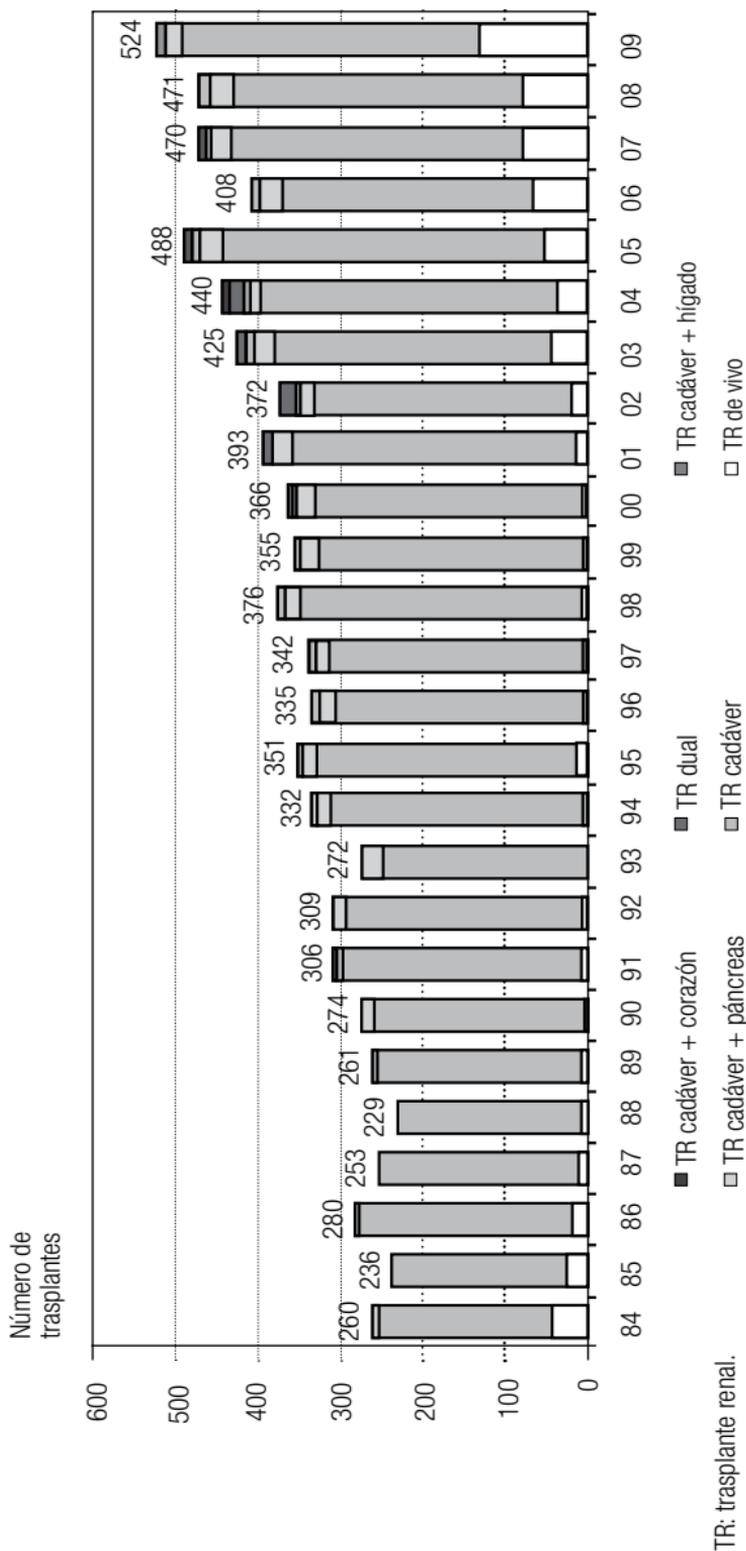
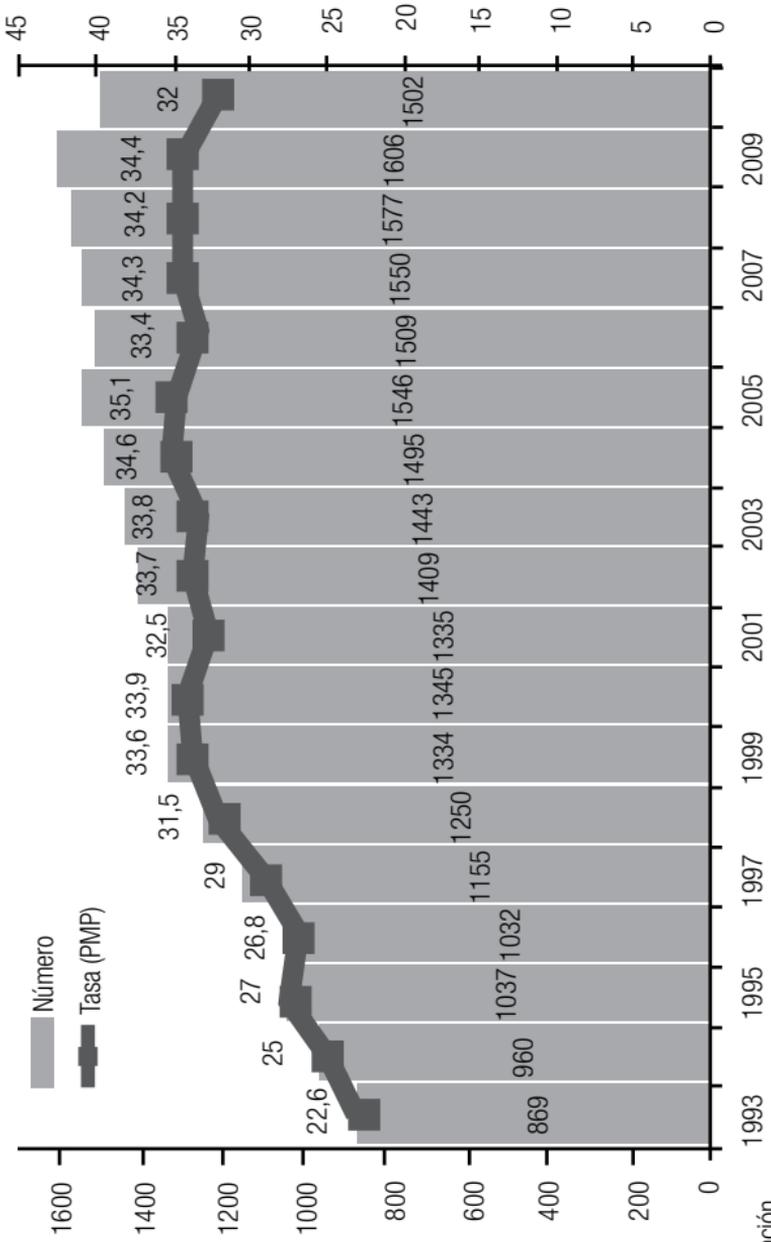


Figura 4. Tasa de donación en España (1993-2010) (Fuente: Organización Nacional de Trasplantes)



PMP: por millón de población.

Figura 5. Trasplante renal en España de donante vivo (1991-2010) (Fuente: Organización Nacional de Trasplantes)

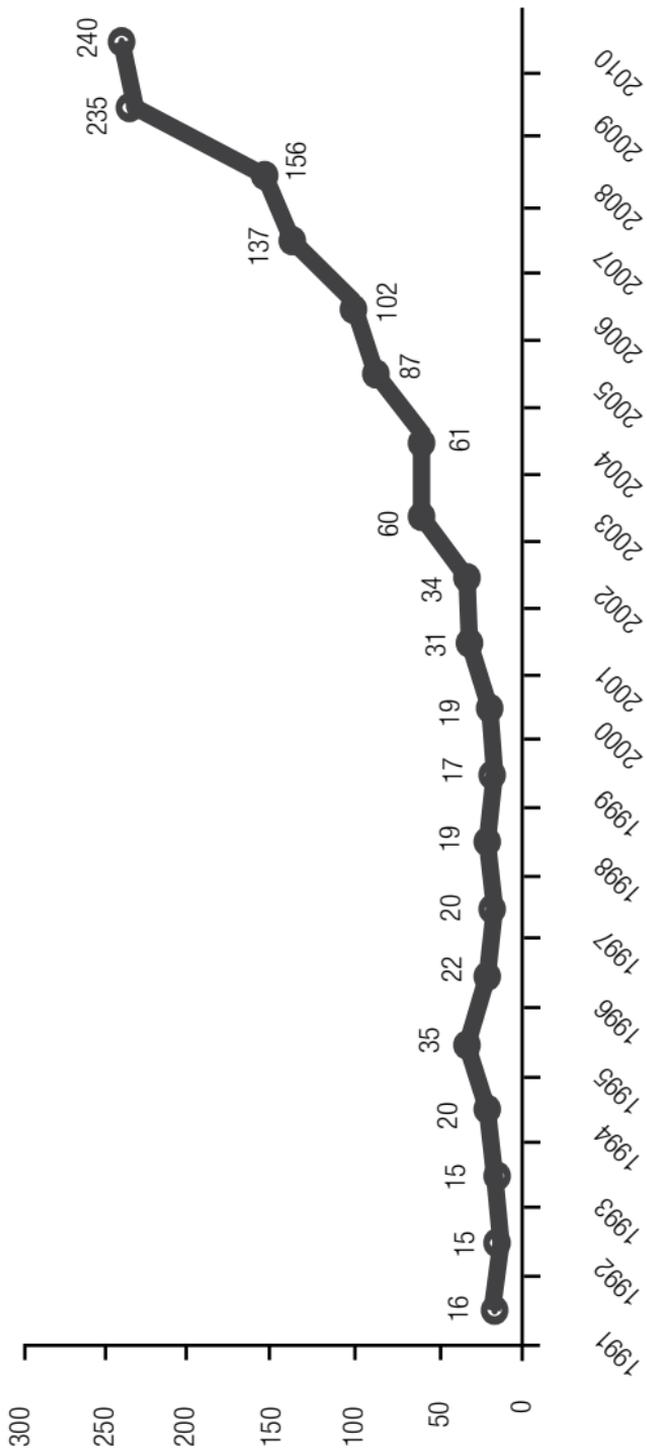


Figura 6. Trasplante renal en España de donante en asistolia (1995-2010) (Fuente: Organización Nacional de Trasplantes)

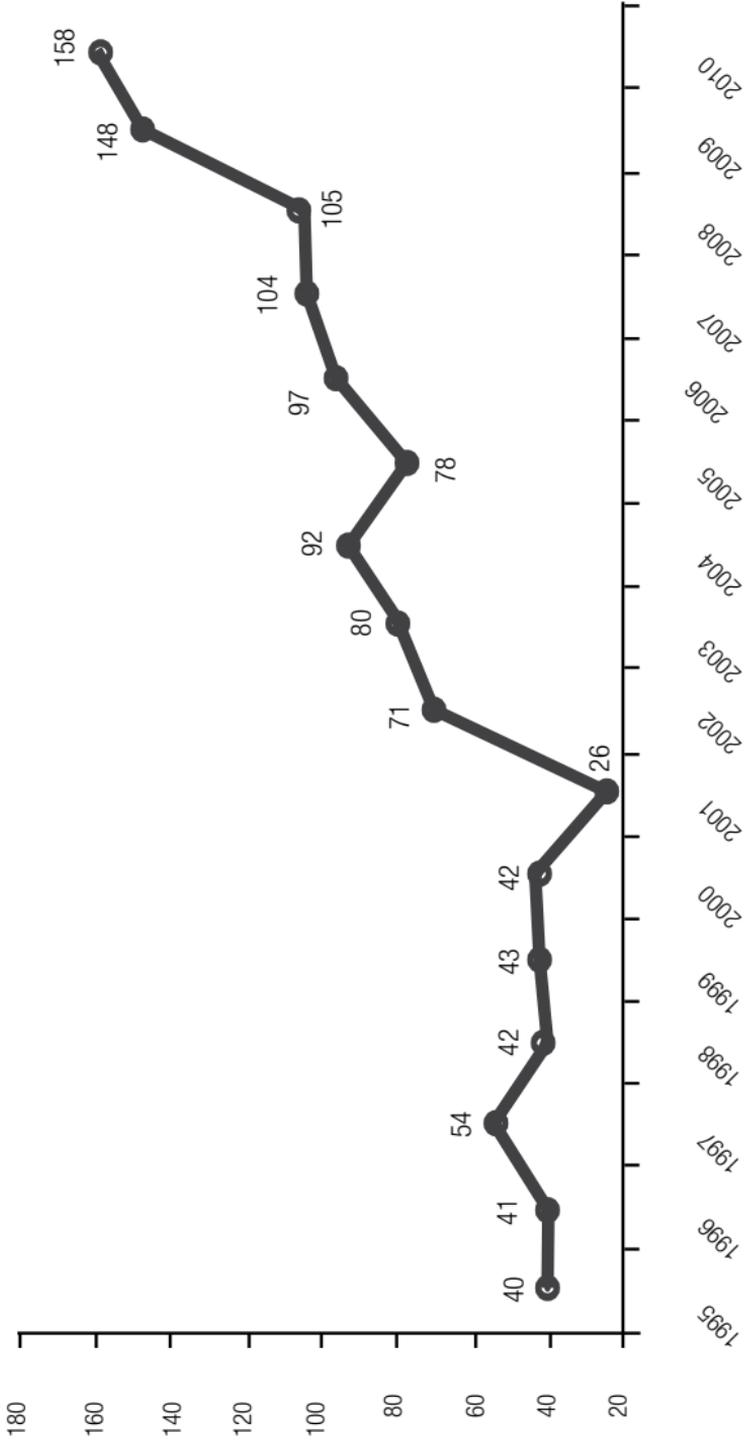


Figura 7. Lista de espera de trasplante renal en España (1991-2010) (Fuente: Organización Nacional de Trasplantes)

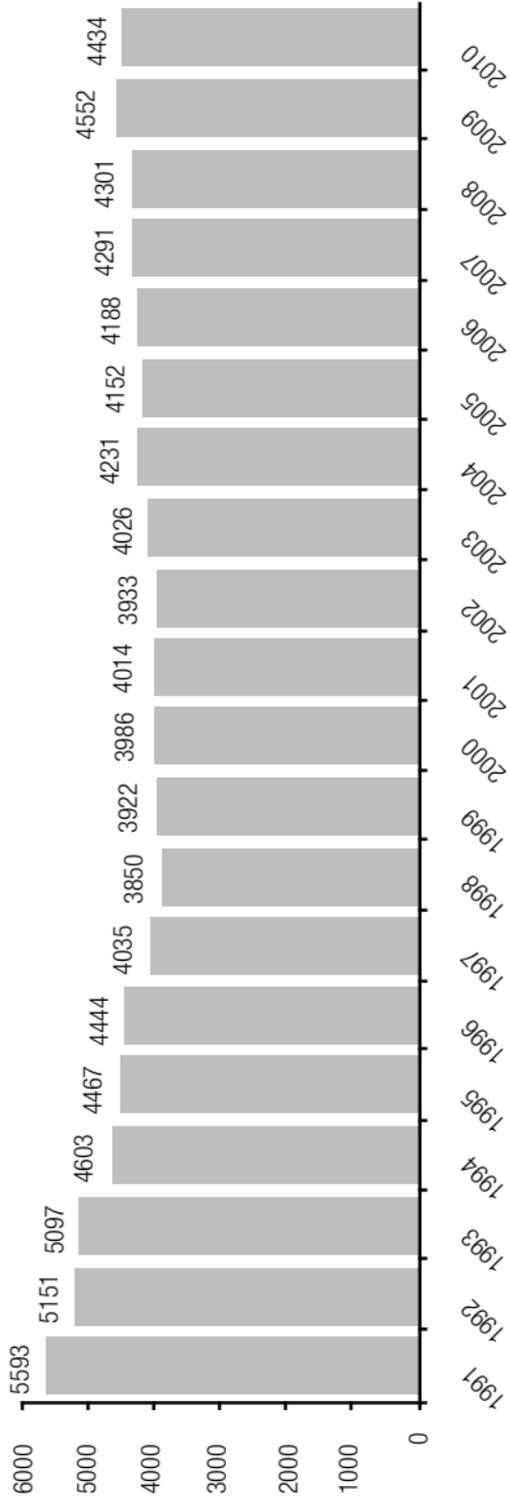
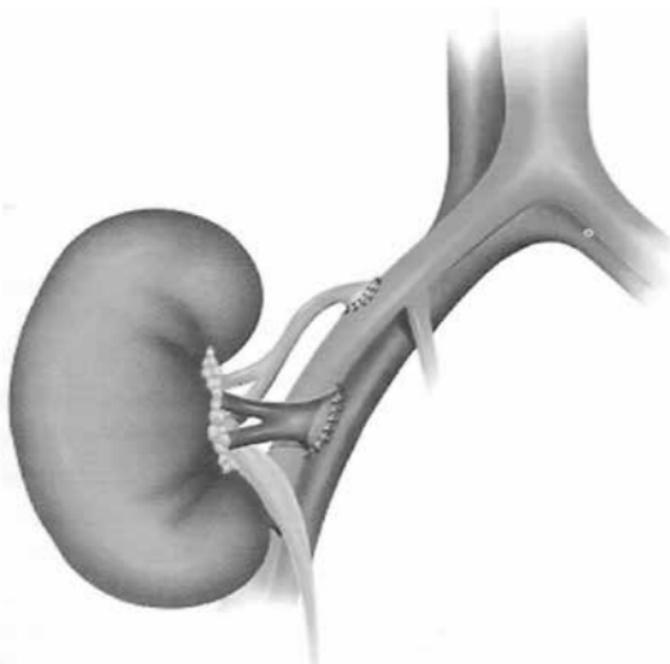


Figura 8. Representación quirúrgica del trasplante renal heterotópico en fosa ilíaca



Talbot-Wright R, Carretero P. Manual de cirugía del trasplante renal. Madrid: Editorial Médica. Panamericana; 1995.

Tabla 1. Trasplante renal en España por comunidades autónomas 2006-2010 (Fuente: Organización Nacional de Trasplantes)

CC/AA	2006	2007	2008	2009	2010
Andalucía	369	344	367	381	330
Aragón	52	63	55	66	65
Asturias	66	54	40	46	43
Baleares	48	28	46	45	43
Canarias	103	145	126	103	104
Cantabria	43	41	27	46	42
Castilla-La Mancha	32	36	51	51	54
Castilla y León	95	83	86	79	93
Cataluña	408	470	471	524	460
Comunidad Valenciana	186	231	198	209	209
Extremadura	41	30	35	33	32
Galicia	112	96	120	127	131
Madrid	391	395	407	417	420
Murcia	50	52	45	48	47
Navarra	31	18	26	35	25
País Vasco	130	125	129	118	127
Total del Estado	2157	2211	2229	2328	2225
Transplantes de donante vivo	102	137	156	235	240
Transplantes infantiles	57	72	62	62	58

CCAA: comunidad autónoma.

Tabla 2. Tipos de trasplante renal

<p>1. Según el tipo de donante Donante cadáver</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muerte encefálica • Muerte por asistolia <p>Donante vivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emparentado genéticamente • No emparentado genéticamente • Intercambio de parejas <p>2. Según el número de injertos Trasplante renal simple: 1 riñón Trasplante dual: 2 riñones</p> <p>3. Según la localización del trasplante Trasplante renal heterotópico: trasplante renal implantado en la fosa ilíaca (el más frecuente) Trasplante renal ortotópico: trasplante renal implantado en la fosa lumbar</p> <p>4. Según el número de procedimientos quirúrgicos asociados Trasplante renal aislado Trasplantes combinados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Páncreas-riñón • Hígado-riñón • Corazón-riñón <p><i>By-pass</i> aorto-bifemoral y trasplante renal simultáneo Derivación urinaria (Bricker/neovejiga) y trasplante renal simultáneo</p>
--

Tabla 3. Contraindicaciones absolutas para recibir un trasplante renal

<p>Edad > 75-80 años*</p> <p>Neoplasia activa</p> <p>Infección activa aguda o crónica</p> <p>Arteriosclerosis grave no solucionable</p> <p>Afectación orgánica grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatía • EPOC • Hepatopatía • Úlcus activo <p>Enfermedad psiquiátrica no controlada</p>
--

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

*Se individualiza.

Tabla 4. Contraindicaciones relativas para recibir un trasplante renal

Edad > 70 años
 Neoplasia previa (tiempo libre de neoplasia variable)
 Vasculopatía grave (ateromatosis, aneurisma)
 Alteración de la vía urinaria
 Enfermedad orgánica crónica (cardiopatía, pulmonar, hepática)
 Enfermedad cardiovascular
 Enfermedad renal de base con alto riesgo de recidiva
 Drogadicción/enolismo (mínimo 6 meses de abstinencia)
 Infección hepática con replicación activa (VHB, VHC)
 Alteración de la coagulación (hemorrágico o trombótico)
 Enfermedad intestinal (úlceras, enfermedad inflamatoria, poliposis)
 Historia de incumplimiento terapéutico
 Enfermedad psiquiátrica (esquizofrenia, PMD, síndrome depresivo)
 Retraso mental (valorar apoyo socio-familiar)
 Infección crónica
 VIH

PMD: psicosis maniaco-depresiva; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 5. Evaluación inmunológica que se realiza en el proceso de donación y trasplante

1. Tipaje HLA
 - Métodos serológicos
 - Técnica ADN
2. Detección anticuerpos citotóxicos
 - Citotoxicidad CDC
 - Luminex® (anticuerpos anti-HLA clase I y II)
 - Single antigen* (especificidad del tipo de PRA)
4. Prueba cruzada (*cross-match*)
 - Citotoxicidad (clásica)
 - Citometría de flujo

CDC: citotoxicidad dependiente de complemento; PRA: panel de anticuerpos reactivos.

Tabla 6. Estudio para realizar en el receptor para su inclusión en lista de espera de trasplante renal

Estudios obligados
 Historia clínica
 Exploración física
 Exploración ginecológica
 Exploración urológica
 Analítica completa (bioquímica, hemograma, coagulación, PTH)
 Serología: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, VHC, VIH, CMV, VEB, lúes, HSV, VZV, toxoplasma
 Grupo sanguíneo
 Tipaje HLA y anticuerpos anti-HLA (CDC; si positivo: Luminex® y *single antigen*)
 ECG
 Radiografía de tórax
 Ecocardiograma (si HTA)
 Radiografía de abdomen
 TAC de abdomen
 Angio-TAC con reconstrucción vascular
 Cistografía

Tabla 6. Continuación**Estudios específicos**

Mamografía (> 40 años o > 35 si alto riesgo)

PSA y tacto rectal (> 50 años)

Estudio cardiovascular:

- Indicado: > 60 años, DM, cardiopatía isquémica, alteraciones ECG o múltiples FRCV
- Pruebas: ecocardiograma, prueba de esfuerzo isotópica y Doppler carotídeo

Colonoscopia (> 50 años)

Evaluación psiquiátrica (alteraciones previas o retraso mental)

Evaluación de cualquier enfermedad previa

CMV: citomegalovirus; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HSV: virus herpes simple; HTA: hipertensión arterial; PTH: hormona paratiroidea; TAC: tomografía axial computarizada; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VZV: virus varicela zóster.

Tabla 7. Donante renal: contraindicaciones absolutas para la donación renal

Edad > 80 años*

Insuficiencia renal crónica (creatinina > 1,7-2 mg/dl o ClCr < 50-60 ml/min)

Infección VIH o grupo de riesgo VIH

Neoplasia activa; excepción:

- Tumor primario SNC (Documento Consenso Europeo)
- Cáncer de piel (CPNM)
- Tumor localizado de cérvix

Sepsis no controlada

Encefalitis u otras encefalopatías (Creutzfeldt-Jacob, EEB)

CPNM: cáncer de piel no melanoma; EEB: encefalopatía esponjiforme bovina; SNC: sistema nervioso central; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*Se individualizará.

Tabla 8. Donante renal: contraindicaciones relativas para la donación renal (criterios ampliados para la donación)

Edad > 75 y < 6 años

Historia de HTA o diabetes

Causa muerte vascular (AVC, IAM, arteriosclerosis)

Serologías positivas (VHC, HBsAg)

Insuficiencia renal aguda

Proteinuria

Aspecto macroscópico del injerto

- Ateromatosis
- Tumores
- Pielonefritis
- Vasos múltiples y duplicidades vía
- Riñón herradura

Biopsia renal alterada (glomeruloesclerosis, engrosamiento de la pared arterial, atrofia, fibrosis intersticial)

Perfusión injerto renal: índice de resistencia > 0,25-0,3

AVC: accidente vascular cerebral; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; VHC: virus de la hepatitis C.

Tabla 9. Donante renal: evaluación del donante potencial de órganos

1. Causa de muerte
2. Despistaje de infecciones y neoplasias
 - Historia clínica:
 - Antecedentes clínicos (infección crónica)
 - Grupos de riesgo VIH
 - Zonas endémicas (malaria, HTLV, Chagas)
 - Infección nosocomial en UCI
 - Exploración del donante: tatuajes, venopunción
 - Analítica:
 - Leucocitosis
 - Cultivos (sangre, orina, secreciones, drenajes)
 - Serología: VIH, HBsAg, anti-HBc, CMV, EBV, lúes, HTLV (zonas endémicas)
 - Gonadotropina coriónica
 - Marcadores tumorales (en caso necesario)
 - Exploraciones radiológicas
 - Autopsia posextracción (en caso de duda)
3. Evaluación de calidad del donante que puede influir en el órgano:
 - Edad avanzada
 - Causa de la muerte: AVC, hemorragia cerebral
 - Factores de riesgo cardiovascular: HTA, DM, dislipemia
 - Enfermedades renales previas
 - Enfermedad cardiovascular: coronaria, cerebrovascular, aneurisma, arteriopatía
 - Evolución durante el ingreso: hipotensión, paro cardíaco, drogas presoras, fármacos nefrotóxicos
4. Evaluación de la calidad del injerto renal:
 - Función renal: creatinina, ClCr, proteinuria, sedimento
 - Ecografía: tamaño, grosor de la cortical, litiasis, quistes, nódulos
 - Valoración macroscópica: articulación polar, número, vía, ostium de la arteria, placas de ateroma, cicatrices, nódulos
 - Valoración microscópica: biopsia renal
 - Valoración en máquina de perfusión: índice de resistencia

AVC: accidente vascular cerebral; CMV: citomegalovirus; DM: diabetes mellitus; EBV virus Epstein-Barr; HCLV: virus T-linfotrópico humano; HTA: hipertensión arterial; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 10. Evaluación de la biopsia renal del donante renal

Esclerosis glomerular: expresada como porcentaje de glomérulos esclerosados del total

- Ningún glomérulo esclerosado
- 1 + < 20 % esclerosados
- 2 + 20-30 % esclerosados
- 3 + > 30 % esclerosados

Atrofia tubular

- Ausente
- 1 + < 20 % túbulos afectados
- 2 + 20-50 % túbulos afectados
- 3 + > 50 % túbulos afectados

Fibrosis intersticial

- Ausente
- 1 + < 20 % del tejido renal reemplazado por tejido conectivo
- 2 + 20-50 % del tejido renal reemplazado por tejido conectivo
- 3 + > 50 % del tejido renal reemplazado por tejido conectivo

Esclerosis arterial y arteriolar

- Ausente
- 1 + Engrosamiento de la pared de menor grado que el diámetro de la luz
- 2 + Grosor de la pared igual o levemente mayor que el diámetro de la luz
- 3 + Grosor de la pared mayor que el diámetro de la luz con estenosis grave u oclusión

Score final

- 0-3: trasplante simple (siempre esclerosados < 20 % y otras categorías igual o < 2+)
- 4-6: trasplante doble (siempre que no existan 3+ en más de una categoría)
- 7-12: se excluye para trasplante

Tabla 11. Criterios de selección del donante/receptor en el trasplante renal

Edad donante/edad receptor
 Hiperensibilizado
 Receptor pediátrico
 Serología donante VHC+ a receptor VHC + PCR+
 Serología donante HBsAg + (Ag Delta -) a receptor HBsAg +
 Serología donante anti-HBc + a receptor vacunado VHB (anti-HBs > 10) o anti-HBc +
 Tipaje HLA
 Años en diálisis
 Retrasplante
 Urgencia clínica (ausencia de accesos vasculares)

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

Tabla 12. Técnica quirúrgica

Trasplante renal heterotópico en fosa ilíaca
 Trasplante renal ortotópico
 Trasplante renal múltiple (renopancreático, hepatorrenal, cardiorrenal)
 Trasplante aortorrenal combinado
 Trasplante renal en bloque
 Trasplante renal dual
 Reconstrucción vesical (Bricker) y trasplante renal simultáneo

INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE RENAL

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

TRASPLANTE RENAL ESTÁNDAR

TRASPLANTE RENAL DE RIESGO INMUNOLÓGICO ALTO

TRASPLANTE RENAL CON DONANTE A CORAZÓN PARADO

TRASPLANTE RENAL DE DONANTE CON CRITERIOS EXPANDIDOS
O DE RIESGO NEFROLÓGICO

TRASPLANTE RENAL HLA IDÉNTICO

TRASPLANTE RENAL ABO-INCOMPATIBLE

TRASPLANTE PANCREÁTICO

**Dr. Frederic Oppenheimer Salinas, Dra. Nuria Esforzado
Armengol, Dr. Fritz Diekmann, Dr. Frederic Cofán Pujol,
Dr. Ignacio Revuelta Vicente, Dra. María José Ricart Brulles,
Dr. Vicens Torregrosa Prats, Dra. Ana Sánchez Escuredo,
Dr. Josep M.^a Campistol Plana**

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La individualización de la terapia inmunosupresora es un elemento esencial para optimizar el tratamiento inmunosupresor en el enfermo renal trasplantado, disminuir o minimizar el impacto de las lesiones inmunológicas y también para intentar reducir el carácter iatrogénico de un tratamiento inmunosupresor.

En este proceso es necesario considerar todos los elementos que interactúan en un trasplante renal, como son las características demográficas e inmunológicas del receptor, la compatibilidad inmunológica entre el donante y el receptor y las características nefrológicas del donante (calidad del injerto).

El definir correctamente la individualización del tratamiento inmunosupresor permite mejorar los resultados a largo plazo del trasplante y reducir otras lesiones de naturaleza inmunológica, así como minimizar el efecto tóxico del tratamiento inmunosupresor a largo plazo.

La individualización del tratamiento inmunosupresor tiene dos fases. La primera, que podemos denominar terapia de inducción, entre uno y seis meses post-trasplante renal, y la segunda fase, que es la terapia de mantenimiento, a partir de este momento y durante toda la evolución del injerto. Es muy importante señalar que estas dos fases no están realmente definidas y que probablemente dependerá de cada enfermo y de cada trasplante el momento en el que se pasa de la fase de inducción a la de mantenimiento. En la primera hay mucha prevalencia de las lesiones inmunológicas, mientras que en la segunda es preciso preservar el injerto de las lesiones tóxicas y minimizar lo máximo posible toda la iatrogenia asociada al tratamiento inmunosupresor, en especial la patología cardiovascular y la presencia de cánceres. Es muy importante que cuando planeemos el tratamiento inmunosupresor se consideren estas dos fases y se defina desde el principio el tratamiento de la fase inicial y la continuación de este tratamiento.

La Unidad de Trasplante Renal del Servei de Nefrologia i Trasplantament Renal de l'Hospital Clínic distingue varios grupos específicos de enfermos, que consideramos requieren un tratamiento inmunosupresor apropiado en cada una de estas fases.

TRASPLANTE RENAL ESTÁNDAR

Incluye tanto el injerto procedente de un donante vivo como el de cadáver. El receptor, que puede tener cualquier edad y no presenta factores de riesgo especiales ni inmunológicos ni médicos, recibe un injerto renal de un donante de muerte encefálica entre los 15 y 60 años, sin factores de riesgo nefrológicos y con un tiempo de isquemia fría inferior a 24 horas.

Los enfermos diabéticos tipo II o con riesgo de diabetes posttrasplante, los pacientes con infección activa por el virus de la hepatitis C (VHC) y aquellos enfermos con nefropatías con riesgo de recurrencia (síndrome urémico hemolítico atípico [SUHa], nefropatía IgA, glomerulonefritis [GN] membranosa y hialinos segmentaria y focal [HSF]) utilizarán un protocolo específico.

El protocolo inmunosupresor para el trasplante renal estándar será el siguiente.

Fase de inducción

- **Esteroides:** metil-prednisolona intraoperatoria 500 mg, 125 mg el primer día y a continuación 0,5 mg/kg/día, para intentar llegar al final del primer mes con 15 mg/día, al final del segundo mes con 10 mg/día y al final del tercer mes con 5 mg/día.
- **Tacrolimus:** 0,15 mg/kg/día, para alcanzar niveles entre 6 y 9 ng/ml durante el primer mes (iniciar *tacrolimus* precirugía). Durante esta fase de inducción (1-6 meses) se deberá reducir progresivamente la dosis de *tacrolimus* para mantener niveles entre 3 y 5 ng/ml.
- **Everolimus*:** 1 mg/vía oral (v.o.)/12 horas. Iniciar previamente a la cirugía o en las 24 horas de la cirugía, procurando alcanzar niveles entre 3 y 5 ng/ml durante el primer mes. Durante esta fase de inducción (1-6 meses) se deberán mantener niveles de *everolimus* entre 3 y 5 ng/ml. La suma de *everolimus* + *tacrolimus* se debe situar alrededor de los 8-12 ng/ml.

*En los enfermos con alergia a los mTORi (*everolimus* o *sirolimus*), obesidad manifiesta (índice de masa corporal [IMC] > 30), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave y dislipemia intensa pretrasplante, se utilizará **MMF/MPS** en el lugar de mTORi.

Fase de mantenimiento

Se valorará la supresión de los esteroides durante el primer año, si no hay una contraindicación inmunológica. **Tacrolimus/everolimus:** se debe mantener una doble terapia con *tacrolimus* (niveles entre 3 y 5 ng/ml) y *everolimus* (entre 3 y 5 ng/ml), de tal forma que la suma de los niveles de ambos fármacos sea alrededor de 8-10 ng/ml. En un futuro se puede eliminar lentamente el *tacrolimus* y mantener al paciente con *everolimus* en monoterapia (niveles entre 5 y 8 ng/ml), siempre y cuando la evolución sea la correcta y no haya sospecha alguna de lesión inmunológica ni ningún episodio de rechazo grave.

- Enfermos VHC positivos, enfermos diabéticos y especialmente enfermos con riesgo de diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT). En lugar de *tacrolimus*, recomendamos ciclosporina en dosis de 8 mg/kg/día, con niveles iniciales de 150-250 ng/ml y posteriormente de 100-150 ng/ml y de 50-100 ng/ml. El resto del protocolo es el mismo.
- Enfermos con enfermedades glomerulares y riesgo de recidiva postrasplante renal. Valorar individualmente la situación pretrasplante y considerar un tratamiento de inducción con **rituximab** (GN membranosa, HSF), globulina antitimocítica (**ATG**) (nefropatía IgA) y una terapia libre de inhibidores de la calcineurina (CNI) (inhibidores de la diana de la rapamicina en los mamíferos [mTORi] + mofetil micofenolato [MMF]/micofenolato sódico [MPS] + ATG) en los enfermos con SUHa. En todos estos casos se recomienda mantener el tratamiento con esteroides a largo plazo y no retirarlos.
- Enfermos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Se recomienda tratamiento inmunosupresor con: **esteroides + tacrolimus + MMF/MPS**. Dependiendo del riesgo inmunológico y de las características del donante, se definirá la necesidad o no de una terapia de inducción.

TRASPLANTE RENAL DE RIESGO INMUNOLÓGICO ALTO

Entran en esta categoría los enfermos considerados como de alto riesgo inmunológico, con un segundo, tercero y sucesivos trasplantes, con pérdida previa del injerto de causa inmunológica; *cross match* previo positivo; panel de anticuerpos reactivos (PRA) superior al 25 % o Luminex positivo, independientemente de las características del donante.

Fase de inducción

- Timoglobulina: 1,5 mg/kg/día (7 dosis).
- Esteroides: **metil-prednisolona** intraoperatoria 500 mg, 125 mg el primer día y a continuación 0,5 mg/kg/día, para intentar llegar al final del primer mes con 15 mg/día, al final del segundo mes con 10 mg/día y al final del tercer mes con 5 mg/día.
- **Tacrolimus**: 0,2 mg/kg/día, con niveles entre 6 y 9 ng/ml durante el primer mes. Posteriormente, reducción progresiva de la dosis para alcanzar niveles entre 4 y 6 ng/ml.
- **Everolimus***: 1 mg/v.o./12 horas, con niveles entre 3-5 ng/ml durante el primer mes y a continuación procurar que la suma de los niveles de *everolimus* + *tacrolimus* sea alrededor de 10-12 ng/ml.

*En los enfermos con alergia a los mTORi (*everolimus* o *sirolimus*), obesidad manifiesta (IMC > 30), EPOC grave y dislipemia intensa pretrasplante, se utilizará **MMF/MPS** en el lugar de mTORi.

Fase de mantenimiento

No se recomienda eliminar los esteroides por el riesgo de presentar un rechazo agudo. Se debería mantener una triple terapia con **tacrolimus** (niveles entre 4 y 6 ng/ml), **everolimus** (niveles entre 3 y 5 ng/ml) y **esteroides** (5 mg/día).

TRASPLANTE RENAL CON DONANTE A CORAZÓN PARADO

Con independencia de la edad del paciente y tras haber excluido a los enfermos de alto riesgo inmunológico, todos los trasplantes seguirán el mismo protocolo con base en las características del donante (corazón parado) y con un tiempo de isquemia inferior a 24 horas.

Fase de inducción

- **ATG Fresenius**: 2,5 mg/kg/día (5 dosis).
- **Tacrolimus**: 0,1 mg/kg/día (niveles entre 4 y 8 ng/ml). Iniciar *el tacrolimus* en el preoperatorio.
- Esteroides: **metil-prednisolona** intraoperatoria 500 mg, 125 mg el primer día y a continuación 0,5 mg/kg/día, para intentar llegar al final del primer mes con 15 mg/día, al final del segundo mes con 10 mg/día y al final del tercer mes con 5 mg/día.

- **Sirolimus***: 2 mg/v.o./24 horas, comenzando *entre 3 y 5 días post-trasplante*. Mantener niveles de sirolimus entre 3 y 5 ng/ml.

*En los enfermos con alergia a los mTORi (*everolimus* o *sirolimus*), obesidad manifiesta (IMC > 30), EPOC grave y dislipemia intensa pretrasplante, se utilizará **MMF/MPS** en el lugar de mTORi.

Fase de mantenimiento

Se valorará la pauta del paciente estándar y, a medio plazo, la posibilidad de retirar los esteroides. **Tacrolimus** (3-5 ng/ml) y **sirolimus** (3-5 ng/ml).

TRASPLANTE RENAL DE DONANTE CON CRITERIOS EXPANDIDOS O DE RIESGO NEFROLÓGICO

Incluye a los donantes con más de 60 años y/o con patología o antecedentes cardiovasculares y/o con creatinina superior a 1,5 mg/dl en el momento de la donación.

Fase de inducción

- **Simulect®**: 20 mg/vía intravenosa (i.v.)/2 dosis (D0 y D4).
- **Tacrolimus**: 0,1 mg/kg/día (niveles entre 4 y 8 ng/ml). Iniciar el *tacrolimus* en el preoperatorio.
- **Esteroides: metil-prednisolona** intraoperatoria 500 mg, 125 mg el primer día y a continuación 0,5 mg/kg/día, para intentar llegar al final del primer mes con 15 mg/día, al final del segundo mes con 10 mg/día y al final del tercer mes con 5 mg/día.
- **Everolimus***: 1 mg/v.o./12 horas. *Iniciar a las 24-48 horas de la cirugía*, buscando niveles entre 3 y 5 ng/ml durante el primer mes. Durante esta fase de inducción (1-6 meses) se deberán mantener niveles de everolimus entre 3 y 5 ng/ml. Procurar que la suma de *everolimus* + *tacrolimus* se mantenga alrededor de los 8-10 ng/ml.

*En los enfermos con alergia a los mTORi (*everolimus* o *sirolimus*), obesidad manifiesta (IMC > 30), EPOC grave y dislipemia intensa pretrasplante, se utilizará **MMF/MPS** en el lugar de mTORi.

Fase de mantenimiento

Se hará un planteamiento semejante al del trasplante renal estándar, intentando eliminar los *esteroides* durante el primer año (muy importante). Posteriormente, y si la evolución es correcta, se valorará la eliminación lenta y progresiva del *tacrolimus*, dejando al paciente con *everolimus* en monoterapia (niveles entre 5 y 8 ng/ml).

TRASPLANTE RENAL HLA IDÉNTICO

Fase de inducción

- **Tacrolimus**: 0,1 mg/kg/día (niveles entre 4 y 8 ng/ml). Iniciar unos días antes de la cirugía.

- Esteroides: **metil-prednisolona** intraoperatoria 500 mg, 125 mg el primer día y a continuación 0,5 mg/kg/día hasta su supresión a la semana del trasplante.
- **MMF (MPS)**: 1 g (760 mg)/v.o./12 horas. Iniciar unos días antes del trasplante.

Fase de mantenimiento

- **Tacrolimus**: supresión gradual a partir de los seis meses del trasplante. Durante el período de utilización, se ha de procurar mantener niveles entre 4 y 8 ng/ml.
- **MMF (MPS)**: mantener como único fármaco inmunosupresor. Dosis de 1,5 g (1080 mg)/día.

TRASPLANTE RENAL ABO-INCOMPATIBLE

Tratamiento de desensibilización

Con inmunoadsorción (IA) o recambios plasmáticos (RP), dependiendo del título de isoaglutininas:

- Título < 1/32 – IA.
- Título > 1/32 – RP.
- Tratamiento con *rituximab* (400 mg, 2 dosis) + *Ig* i.v. (0,2 g/kg, cada dos sesiones de IA o RP).

Fase de inducción

- **Tacrolimus**: 0,15 mg/kg/día (niveles entre 6 y 9 ng/ml). Iniciar *el tacrolimus* unos días antes del trasplante.
- Esteroides: **metil-prednisolona** intraoperatoria 500 mg, 125 mg el primer día y a continuación 0,5 mg/kg/día, para intentar llegar al final del primer mes con 15 mg/día, al final del segundo mes con 10 mg/día y al final del tercer mes con 5 mg/día.
- **Everolimus***: 1 mg/v.o./12 horas. Iniciar a las 24 horas de la cirugía, procurando obtener niveles entre 3 y 5 ng/ml durante el primer mes. Durante esta fase de inducción (1-6 meses) se deberán mantener niveles de *everolimus* entre 3 y 5 ng/ml. Se ha de procurar que la suma de *everolimus* + *tacrolimus* se mantenga alrededor de 8-12 ng/ml.

Fase de mantenimiento

La eliminación de los esteroides se hará con base en la evolución y el riesgo inmunológico del paciente.

- **Tacrolimus/everolimus**: se debería mantener una doble terapia con *tacrolimus* (niveles entre 3 y 5 ng/ml) y *everolimus* (entre 3 y 5 ng/ml) y procurar que la suma de los dos sea alrededor de 8-10 ng/ml.

*En los enfermos con alergia a los mTORi (*everolimus* o *sirolimus*), obesidad manifiesta (IMC > 30), EPOC grave y dislipemia intensa pretrasplante, se utilizará **MMF/MPS** en el lugar de mTORi.

TRASPLANTE PANCREÁTICO

- **Timoglobulina:** 1,25 mg/kg/día.
 - Trasplante simultáneo de riñón y páncreas (*SPK*): primera dosis intraoperatoria y después los días 1, 2 y 3 postrasplante. Total: 4 dosis.
 - Trasplante de páncreas después de riñón (*PAK*): primera dosis intraoperatoria y después los días 1, 2, 3, 4, 5 y 6 postrasplante. Total: 7 dosis.
- **Tacrolimus:** 0,1 mg/kg/12 horas, v.o. o por sonda nasogástrica. Administrar la primera dosis pretrasplante.
- **MPS (Myfortic®):** 1440 mg pretrasplante. Continuar con 720 mg cada 12 horas.
- **Esteroides: metil-prednisolona:** 1 dosis intraoperatoria de 500 mg i.v.
 - Día 1 postrasplante: 125 mg i.v.
 - Día 2 postrasplante: 0,5 mg/kg/día. Reducir en 15 días a 20 mg/día.

TRASPLANTE DE RIÑÓN Y PÁNCREAS

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

ESTUDIO DEL RECEPTOR

INGRESO PARA TRASPLANTE (DÍA 0)

CIRUGÍA DEL TRASPLANTE (DÍA 0)

POSTRASPLANTE INMEDIATO (UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS QUIRÚRGICA) (DÍA 1 POSTRASPLANTE)

HOSPITALIZACIÓN POSTRASPLANTE (SALA)

ALTA HOSPITALARIA

CONTROL AMBULATORIO

Dra. María José Ricart Brulles

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

ESTUDIO DEL RECEPTOR

Laboratorio de inmunología

- Grupo sanguíneo.
- Tipaje HLA A, B y DR.
- Ac. anti-HLA por CDC y en fase sólida (Luminex).

Laboratorio de hematología, bioquímica y coagulación

- Hemograma completo, hemoglobina glucosilada.
- Glucemia, BUN, creatinina, calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas.
- GOT, GPT, gGT, bilirrubina.
- Proteinograma, perfil lipídico.
- Pruebas de coagulación.
- Estudio de trombofilia (si existen antecedentes de trombosis).

Laboratorio de hormonal

- Péptido C libre.
- Anti-GAD.
- Hormona paratiroidea.

Laboratorio de microbiología

- Seroaglutinaciones, serología luética y toxoplasma.
- Serologías (HBsAg, anti-HBs Ag, antiviral de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, EBV, HSV).

Servicio de radiodiagnóstico

- Radiografía de tórax AP y perfil.
- Ecografía abdominal.
- Cistouretrografía (miccional y posmiccional) en caso de anuria prolongada o patología urinaria.
- Angiotomografía axial computarizada (para visualizar vasos ilíacos y tronco celiaco). En insuficiencia renal crónica prediálisis, valorar arteriografía con CO₂.

Otras exploraciones

- PPD.
- Pruebas funcionales respiratorias.
- Fondo de ojo.
- Gammagrafía cardíaca con MIBI-dipiridamol.
- Ecocardiograma.
- Coronariografía (si procede).
- EMG y VCN.
- Examen ginecológico/urológico.
- Valoración por equipo de trasplante (endocrino, nefrología, anestesia, cirugía y urología).

INGRESO PARA TRASPLANTE (DÍA 0)

- Realizar el ingreso administrativo.
- Informar al paciente de las características del trasplante y obtener el consentimiento informado para la intervención y posibles transfusiones de sangre, así como si va a formar parte de algún protocolo o ensayo clínico.
- Realizar un resumen de la historia clínica y la exploración física del paciente. Valorar las incidencias médicas que ha podido presentar desde el último control ambulatorio, que pudieran contraindicar la realización del trasplante en el momento actual.
- Anotar el tratamiento farmacológico actual y la existencia de alergias conocidas.
- Dejar al paciente en ayunas. Valorar si es imprescindible la administración de algún fármaco de los que habitualmente recibe, antes de la intervención.
- Tomar las constantes clínicas (presión arterial, pulso y temperatura), el peso y la talla.
- Colocar una vía periférica y extraer una muestra de sangre para analítica de UCIIAS (bioquímica, microbiología, coagulación), inmunología (*cross-match*), banco de sangre (reserva para la cirugía), tubo para seroteca. Realizar BM test de la muestra extraída.
- Instaurar perfusión de suero glucosado 10 % (500 ml/12 horas) antes de administrar la nueva dosis de insulina, o bien en el momento del ingreso si tras la administración de insulina en su domicilio no ha ingerido nada por vía oral o presenta glucemias bajas.
- Administrar insulina rápida cada 6 horas. La dosis irá en función de las necesidades del paciente y del valor del BM test.
- Realizar radiografía de tórax, simple de abdomen y electrocardiograma.
- Valorar la necesidad de diálisis previa a la cirugía, si el paciente está en hemodiálisis. Si recibe tratamiento con diálisis peritoneal, realizar la extracción del líquido de diálisis antes de la cirugía y efectuar cultivo.
- Administrar la medicación profiláctica e inmunosupresora según el protocolo.
- Valorar la existencia de lesiones vasculares periféricas (fundamentalmente en extremidades inferiores) para poder adoptar las medidas profilácticas oportunas.
- Rasurar la zona quirúrgica. Baño.

CIRUGÍA DEL TRASPLANTE (DÍA 0)

- Durante la cirugía, el control del paciente será realizado por el equipo quirúrgico y de anestesia. A pesar de ello, cualquier incidencia será comunicada al médico responsable de la unidad de trasplante renal (UTR), para poder establecer de forma conjunta, si fuera preciso, una pauta de actuación.

- Si es portador de un catéter abdominal para diálisis, este será extraído durante la cirugía. Si es portador de una FAVI para diálisis, se tomarán las medidas oportunas para evitar su deterioro.
- Si es portador de lesiones en las extremidades inferiores, se tomarán las medidas oportunas para su protección.

POSTRASPLANTE INMEDIATO (UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS QUIRÚRGICA) (DÍA 1 POSTRASPLANTE)

- Una vez finalizada la cirugía, y durante las primeras 24 horas posttrasplante, el paciente será ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y controlado directamente por los médicos de dicha unidad.
- Durante este período, el equipo médico de la UTR será quien indicará las pautas del tratamiento inmunosupresor, así como las diversas profilaxis que el paciente debe recibir.
- De forma conjunta, entre ambos equipos, se deberá supervisar la evolución del paciente (función de los injertos, incidencias o complicaciones), para poder adoptar en cada momento la conducta más adecuada que se ha de seguir.

HOSPITALIZACIÓN POSTRASPLANTE (SALA)

Una vez el paciente es trasladado a la sala de hospitalización convencional, el control será asumido por el médico de la UTR, donde colaborarán de forma directa los cirujanos (urólogo y cirujano pancreático) responsables de la implantación de los injertos.

Día 2 posttrasplante (traslado de la unidad de cuidados intensivos a la sala)

- En el momento de la llegada a sala, se deberá disponer de la historia del paciente y del informe de alta (tanto médico como de enfermería) realizado por la UCI.
- Anotar los drenajes, catéteres y vías (centrales y/o periféricas) que lleva el paciente. Habitualmente será portador de un drenaje abdominal derecho (pancreático) y un drenaje izquierdo (renal), así como de un catéter vesical, una sonda de aspiración nasogástrica, un catéter peridural (para analgesia) y una vía central (subclavia o yugular). Se deberá anotar el contenido (aspecto y cantidad) de las bolsas de drenaje, de diuresis y nasogástrica en el momento del ingreso en sala.
- Si es portador de una FAVI, se ha de vigilar su correcto funcionamiento.
- Tomar las constantes vitales en el momento del ingreso (tensión arterial, pulso y temperatura), que serán controladas cada 1-3 horas, así como la diuresis (con determinación de Vmin) y la glucemia capilar (BM test), a menos que el médico de guardia considere oportuno un control mayor.

- Colocar protección de lesiones en los pies si procede.
- Iniciar fisioterapia respiratoria mediante tríflo, cada 4-6-horas.
- Realizar un control analítico de UCIAS (hemograma, función renal y pancreática) para evaluar la función de ambos injertos, la anemización postrasplante y la repercusión que sobre la función medular pueden tener algunas terapias de inducción.
- Si es posible, se realizará un primer control de eco-Doppler en el momento del traslado del paciente de la UCI a la sala. Con este podremos valorar la vascularización correcta de los injertos, así como la existencia de colecciones perirrenales o peripancreáticas secundarias a la intervención. Su realización nos permitirá detectar cambios posteriores y facilitará el diagnóstico de posibles complicaciones.
- Se indicará un estudio isotópico (renograma) basal para valorar la posterior evolución del injerto renal en caso de una necrosis tubular renal.
- Se administrará la sueroterapia indicada en función de las necesidades del paciente, así como los tratamientos inmunosupresor y profilácticos según protocolo.
- Si el paciente precisa insulina durante el primer día de hospitalización, y esta es administrada mediante una bomba de perfusión continua endovenosa, deberá realizarse un control horario de la glucemia capilar.

Días 3 a 5 postrasplante

Durante este período se deberá monitorizar al paciente mediante la realización de los siguientes controles:

- Toma de las constantes vitales cada 4 horas (tensión arterial, pulso, temperatura).
- Peso diario en ayunas (a partir del inicio de la movilización).
- Perfil glucémico diario (antes del desayuno, la comida y la cena, y a las 24 horas).
- Control del funcionamiento de la FAVI cada 24 horas.
- Cura de la herida cada 24 horas.
- Fisioterapia respiratoria.
- Inicio de la movilización.
- Si es portador de lesiones en los pies, valoración diaria y cura (si procede).
- El catéter de aspiración nasogástrica podrá ser retirado habitualmente el día 3 postrasplante (tras detectar peristaltismo intestinal). A partir de este momento el paciente podrá iniciar primero la ingesta de líquidos y, si esta es tolerada, posteriormente de sólidos (dieta de protección gástrica hiposódica, sin azúcares), así como la medicación por vía oral.
- El catéter peridural será retirado el día 3 postrasplante, pasando a partir de este momento a la administración de analgesia vía subcutánea o endovenosa. Debido a que habitualmente estos receptores reciben tratamiento profiláctico con antiagregantes plaquetarios y heparina de bajo peso molecular, la retirada del catéter nunca deberá realizarse inmediatamente después de su administración.

- El drenaje pancreático y renal (aspecto y cantidad) deberá ser valorado y sus observaciones anotadas cada 24 horas. Habitualmente podrá retirarse a los 4-5 días del trasplante, aunque será el cirujano responsable del implante del páncreas y del riñón quien lo indique.
- Control de la diuresis cada 24 horas (aspecto de la orina y cantidad). Deberá prestarse especial atención si la orina es hemática o se detectan coágulos que pueden obstruir la sonda. En este caso, se deberá valorar conjuntamente con el urólogo la posible colocación de una sonda urinaria de tres vías y la instauración de lavados vesicales.
- Administración diaria del tratamiento inmunosupresor, así como de tratamientos profilácticos según protocolo.
- Balance de líquidos diario.
- Analítica diaria (hemograma, función renal, función pancreática y niveles de fármacos).
- Eco-Doppler (día 4 postrasplante).
- Renograma (día 4 o 5 postrasplante), solo en el caso de que el paciente presente un fracaso renal agudo.
- Valoración clínica diaria.
- Información diaria al paciente y la familia.

Día 6 postrasplante hasta el alta hospitalaria

Durante este período se deberá monitorizar al paciente mediante la realización de los siguientes controles:

- Toma de las constantes vitales cada 8 horas (tensión arterial, pulso, temperatura).
- Peso diario en ayunas.
- Perfil glucémico diario (antes del desayuno, la comida y la cena, y a las 24 horas).
- Control del funcionamiento de la FAVI cada 24 horas.
- Cura de la herida cada 24 horas.
- Fisioterapia respiratoria.
- Si es portador de lesiones en los pies, valoración diaria y cura (si procede).
- Control de la diuresis diario. La sonda vesical habitualmente podrá ser retirada a los 8 días postrasplante, aunque será el cirujano responsable del implante renal quien lo indique.
- Administración diaria del tratamiento inmunosupresor, así como de tratamiento profiláctico según protocolo.
- Balance de líquidos diario.
- Analítica por laboratorio central en días alternos. Además, una vez por semana (cada lunes) se determinarán péptido C basal, hemoglobina glucosilada, pruebas de coagulación y antigenemia para citomegalovirus.
- Eco-Doppler (semanal).
- Valoración clínica diaria.
- Información diaria al paciente y la familia.

ALTA HOSPITALARIA

Antes de que el paciente sea dado de alta hospitalaria, deberán verificarse los siguientes puntos:

- Retirar la vía central.
- Realización del informe médico y de enfermería.
- Indicación del tratamiento farmacológico. Se facilitará la prescripción informatizada por parte del servicio de farmacia y se deberá vigilar la comprensión por parte del paciente.
- Indicar las recomendaciones médicas e higiénico-dietéticas oportunas.
- Programar cita para control analítico y consulta ambulatoria.
- Haber completado los registros oportunos (UTR, Registre de Malalts Renals de Catalunya, Registro Internacional de Trasplante de Páncreas, Organización Nacional de Trasplantes).

CONTROL AMBULATORIO

- Los controles se realizarán de forma semanal durante los primeros 2-3 meses tras el trasplante; posteriormente, de forma quincenal hasta los seis meses, y luego de forma mensual hasta el año del trasplante. En cada control se realizará hemograma, función renal y pancreática y niveles de fármacos. La periodicidad de los controles, después del primer año, se decidirá en función del estado del paciente y de los injertos.
- Remitir al hospital de día de diabetes dentro de los primeros tres meses del trasplante, para Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) y valoración de las complicaciones relacionadas con la diabetes. Posteriormente, cada dos años, y a partir de los cinco años del trasplante cada cinco años.
- Recomendar cuidados higiénico-dietéticos como: mantener una buena higiene personal, prohibir el tabaco, limitar el alcohol, evitar el aumento de peso, realizar actividad física, evitar la exposición prolongada al sol, usar calzado que evite rozaduras, etc.
- En mujeres en edad fértil, se recomendará adoptar las medidas necesarias para evitar un embarazo durante los primeros 1-2 años del trasplante.

TRASPLANTE HEPÁTICO Y RENAL

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

INDICACIONES

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES

CONTRAINDICACIONES

CIRCUITOS PARA INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN

SEGUIMIENTO EN LISTA DE ESPERA

SELECCIÓN DEL DONANTE

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

MANEJO DE LA DISFUNCIÓN RENAL

SEGUIMIENTO

COMPLICACIONES UROLÓGICAS

TELÉFONOS DE CONTACTO

ANEXO

Dr. Jordi Colmenero Arroyo¹, Dra. Nuria Esforzado Armengol²

¹Servicio de Hepatología, ²Servicio de Nefrología y Trasplante Renal.

Hospital Clínic. Barcelona

INDICACIONES

Enfermedades metabólicas hepáticas que causan insuficiencia renal: definida por filtrado glomerular (FG) < 40 ml/min medido por MRDR y/o necesidad de diálisis. *Si MRDR 30-40 ml/min, imprescindible confirmación FG con medidas isotópicas (iodotalamato).*

- Amiloidosis familiar (polineuropatía amiloidótica familiar):
 - Si función renal preservada, valorar trasplante ortotópico de hígado (TOH) simple.
 - Si insuficiencia renal significativa, indicar trasplante doble hepático y renal (THR).
- Hiperoxaluria primaria tipo 1 (debe indicarse el THR antes de que exista oxalosis sistémica):
 - Si función renal preservada, valorar TOH simple.
 - Si insuficiencia renal significativa, indicar THR.

Enfermedad poliquística hígato-renal: cuando exista insuficiencia renal (FG < 40 ml/min y/o diálisis) con complicaciones derivadas de la poliquistosis hepática como:

- Hepatomegalia sintomática incapacitante.
- Hipertensión portal (ascitis, HDA por varices esofágicas).
- Insuficiencia hepática (Child B).

Enfermedad hepática que requiera trasplante hepático y que se asocie a insuficiencia renal irreversible de causa orgánica: FG < 40 ml/min y/o diálisis.

Nefropatía establecida con insuficiencia renal terminal irreversible (FG < 15 ml/min) en que se indica un trasplante renal y, de forma concomitante, coexistan signos de hepatopatía avanzada:

- Pacientes positivos para el virus de la hepatitis C (VHC): se indicará THR si existen signos clínicos, de imagen e histológicos de cirrosis hepática (aun sin evidencia de descompensación ni hipertensión portal significativa) o si el paciente presenta indicaciones de TOH por descompensación de la cirrosis o por el desarrollo de hepatocarcinoma.
- Pacientes VHC negativos: igual que en los pacientes VHC positivos, pero en caso de tener una cirrosis compensada se requiere una hipertensión portal significativa (varices esofágicas grado II o gradiente de presión portal > 12 mmHg) y/o insuficiencia hepatocelular.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES

Valoración de la enfermedad hepática

Se realizará la misma valoración que para un receptor de TOH simple.

Se recomienda la realización de un estudio hemodinámico hepático y biopsia transyugular en pacientes con hepatopatía compensada.

Valoración urológica

- C.U.M.S. si nefropatía urológica y/o edad > 60 años.
- Angio-TAC (tomografía axial computarizada) aorto-ilíaca y esplénica.

Valoración cardiopulmonar

- Radiografía de tórax.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiograma.
- Prueba de esfuerzo o ecocardiografía con *dobutamina* si:
 - Historia de cardiopatía isquémica.
 - Edad > 60 años o < 60 años si factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus y/o hipertensión arterial [HTA] y/o tabaquismo).
- Cateterismo cardíaco si prueba de esfuerzo positiva y/o signos de hipertensión pulmonar.
- Pruebas de función respiratoria y gasometría.

Valoración inmunológica

- Grupo sanguíneo.
- Tipaje HLA y determinación anti-HLA clase I y clase II.
- Determinación de anticuerpos linfocitotóxicos (trimestral; se solicitan desde la unidad de trasplante renal [UTR]).
- Anti-HLA plaquetarios y antieritrocitarios.

Despistaje de neoplasia

- Anamnesis y exploración física.
- Revisión ginecológica en mujeres > 40 años.
- Determinación de PSA en varones > 40 años.

Despistaje de infección activa

- Anamnesis y exploración física.
- PPD.
- Serologías víricas del «Protocolo pretrasplante».

Visitas

- *Servicio de urología*: previa a la presentación en el comité de trasplante.
- *Servicio de anestesia*: previa a la presentación en el comité de trasplante.
- *Servicio de cirugía hepática*: si se acepta en el comité de trasplante.

CONTRAINDICACIONES

Edad

Pacientes > 68 años.

Neoplasias

- Neoplasias activas.
- Neoplasia en remisión completa diagnosticada < 5 años (considerar reducir este tiempo si se trata de tumores localizados y con buen pronóstico oncológico).

No son contraindicación: carcinoma basocelular de piel, carcinoma escamoso de piel y carcinoma *in situ* de cérvix.

Infecciones

- Infección activa bacteriana/vírica: esperar a que se resuelva antes de la inclusión en lista espera.
- Infección TBC: si el tratamiento es efectivo, inclusión en lista de espera.
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana: no contraindicación si la carga viral es indetectable y $CD4 > 200$ células. Valorar por servicio de infecciones (Dr. Miró) y servicio de hepatología (Dr. Rimola).

Cardiomiopatía

Se requiere un informe positivo por el servicio cardiología.

- Enfermedad isquémica coronaria no revascularizable.
- Mala función ventricular ($FE < 40\%$).
- Valvulopatía grave.
- Hipertensión pulmonar grave.

Patología vascular grave

La insuficiencia vascular cerebral y la enfermedad vascular periférica grave son una contraindicación para el THR.

CIRCUITOS PARA INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA

Desde la Unidad de Trasplante Hepático (UTH)

Paciente con enfermedad hepática avanzada que desarrolla insuficiencia renal irreversible ($FG < 40$ ml/min)



Evaluación del paciente para TOH. Indicación de TOH



Interconsulta a UTR para valorar indicación de trasplante renal
(Dra. Nuria Esforzado)



Si cumple criterio de inclusión para THR, el médico de UTR coordinará la realización de C.U.M.S., angio-TAC, tipaje HLA/PRA y visita por el servicio de urología (Dra. Musquera/Dr. Peri)



Si aceptado para trasplante renal, UTR/urología lo notificará a la secretaria de lista de espera de la UTR (Srta. Silvia Olivella. Escalera 12, 5.ª planta. Ext. 9863)



Se notifica a la oficina de trasplante hepático (Srta. Ana Durá. Consulta Externa (CCEE), 3.ª planta, ala Casanova. Ext. 5487)



La oficina de trasplante hepático programará visitas para servicio de anestesia (Dra. Graciela Martínez)



Si informe de anestesia da el visto bueno, se presentará el paciente para aceptación de THR en el comité de trasplante hepático (jueves a las 15 h en sala de endoscopia digestiva, G032)



Si visto bueno, se incluirá al paciente en lista de trasplante hepático como THR



Se notifica a secretaria de lista de espera de la UTR



La oficina de trasplante hepático programará visita con cirugía de trasplante hepático (Dr. Constantino Fondevila) y una reunión informativa mensual con coordinación de trasplantes

Desde el servicio de nefrología y la UTR

Paciente con insuficiencia renal terminal ($FG < 15$ ml/min) y con sospecha de enfermedad hepática avanzada



Se inicia estudio en la UTR
Si hepatopatía crónica avanzada
Hiperoxaluria primaria
Poliquistosis hepática invalidante



Contraindicación trasplante renal aislado: valorar para THR
Remitir a la oficina de trasplante hepático (Ana Durá. CCEE, 3.^a planta, ala Casanova. Ext. 5487)



Evaluación por hepatólogo de la oficina de trasplante hepático (Dr. Jordi Colmenero)



Si cumple criterios para TOH, se remite a la UTR (Dra. Nuria Esforzado)



El médico de UTR inicia/continúa valoración para trasplante renal y coordinará la realización de C.U.M.S., angio-TAC, tipaje HLA/PRA y visita por el servicio de urología (Dra. Musquera/Dr. Peri)



Si aceptado para trasplante renal, UTR/urología lo notificará a la secretaria de lista de espera de la UTR (Srta. Silvia Olivella. Escalera 12, 5.^a planta. Ext. 9863)



Se notifica a la oficina de trasplante hepático (Srta. Ana Durá. CCEE, 3.^a planta, ala Casanova. Ext. 5487)



La oficina de trasplante hepático (Ana Durá. CCEE, 3.ª planta, ala Casanova. Ext. 5487) programará visita del servicio de anestesia (Dra. Graciela Martínez)



Si informe de anestesia da visto bueno, se presentará el paciente para aceptación de THR en el comité de trasplante hepático (jueves 15 h en sala de endoscopia digestiva, G032)



Si hay visto bueno, se incluirá al paciente en lista de trasplante hepático como THR



Se notifica a secretaria de la UTR



La oficina de trasplante hepático programará visita con cirugía de trasplante hepático (Dr. Constantino Fondevila) y una reunión informativa mensual con coordinación de trasplantes

Para la inclusión en la lista de THR se requiere rellenar:

- UTR: un resumen médico en Nefrolink y comentario en Estación Clínica con el tratamiento inmunosupresor propuesto.
- UTH: una carpetilla de datos clínicos-analíticos y pruebas complementarias que se archivará en la oficina de trasplante hepático y se guardará una copia de la cual en la unidad de cuidados intensivos (UCI) hepática (médico hepatólogo responsable).

Una vez en lista de THR, la historia clínica del paciente se ubicará en la UCI hepática.

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN

Hepatopatía terminal que requiere trasplante ortotópico de hígado con nefropatía asociada por la que se indica trasplante doble hepático y renal

Se priorizará a los pacientes según la puntuación MELD (*Model for end-stage liver Disease*). La puntuación MELD tiene en cuenta los niveles de creatinina, bilirrubina e INR. Puede calcularse utilizando una fórmula que se encuentra en la siguiente página web: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel6.html>. Si dos o más pacientes tienen el mismo MELD, se ordenarán de acuerdo con la fecha de entrada en la lista, de más antiguo a más reciente. El MELD de cada paciente se actualizará:

- Cada semana en pacientes ingresados.
- Cada mes en pacientes con MELD > 18.
- Cada dos meses en los pacientes restantes.

Pacientes con hiperoxaluria primaria

MELD a la entrada en lista equivalente a 10 % de mortalidad (15 % si

están en diálisis) con adición de 10 % de mortalidad extra cada tres meses. Ver el anexo 1 para calcular los puntos debidos a mortalidad en lista.

Pacientes con poliquistosis hepática

Se otorgarán puntos extra de MELD equivalentes a una mortalidad del 10 % a su entrada en lista junto con 10 % de mortalidad adicional cada tres meses si el paciente presenta:

- Ascitis.
- Hemorragia por varices esofágicas.
- Síndrome de Budd-Chiari-*like*.
- Malnutrición.
- Ascitis que complica un quiste fenestrado.

SEGUIMIENTO EN LISTA DE ESPERA

- Seguimiento por servicio de hepatología cada 2-4 meses según situación clínica del paciente.
- Seguimiento por UTR cada 3-6 meses según situación clínica del paciente.
- Determinación cada 3 meses de anticuerpos linfocitotóxicos (coordinado por UTR).
- Si existen complicaciones clínicas que requieren dejar el enfermo en *stand by*, se requerirá el consenso de los médicos de la UTR y la UTH y se comunicará a ambas administrativas.

SELECCIÓN DEL DONANTE

Tras el aviso de un posible THR, es imprescindible que el médico de hepatología avise al médico de UTR para valorar de forma conjunta la aceptación del donante para un determinado receptor.

Los criterios de selección del receptor para THR incluirán:

1. Compatibilidad grupo sanguíneo ABO.
2. Relación tamaño-peso entre donante y receptor.
3. Relación edad donante-receptor al igual que en trasplante renal aislado.
4. Orden según lista de espera de trasplante hepático.
5. Se realizará *cross-match* en todos los casos sin esperar a tener el resultado (importante para el seguimiento posterior del receptor).

La valoración de la viabilidad de los injertos previa al trasplante se realizará de la misma manera que en TOH o trasplante renal aislados.

IMPORTANTE: biopsia renal obligada en donante si:

1. > 59 años.
2. 50-60 años si factores de riesgo vascular (HTA, dislipemia, tabaquismo, cardiopatía isquémica, muerte por accidente vascular cerebral).
3. Donante VHC+ (si el receptor es VHC positivo genotipo 1b y firma el

consentimiento informado para recibir un hígado anti-VHC positivo).

Para poder indicar la realización del THR es imprescindible, en caso de haberse realizado biopsia del injerto renal, disponer del resultado anatómopatológico (visto bueno, si *score* < 4), así como de la aceptación por el médico de la UTR.

Valoración histológica renal

ESCLEROSIS GLOMERULAR

- 0 Ningún glomérulo esclerosado
- 1 < 20 % esclerosados
- 2 20-30 % esclerosados
- 3 > 30 % esclerosados

ATROFIA TUBULAR

- 0 Ausente
- 1 < 20 % túbulos afectados
- 2 20-50 % túbulos afectados
- 3 > 50 % túbulos afectados

FIBROSIS INTERSTICIAL

- 0 Ausente
- 1 < 20 % del tejido renal reemplazado por tejido conectivo
- 2 20-50 % del tejido renal reemplazado por tejido conectivo
- 3 > 50 % del tejido renal reemplazado por tejido conectivo

ESCLEROSIS ARTERIAL Y ARTERIOLAR

- 0 Ausente
- 1 Engrosamiento de la pared de menor grado que el diámetro de la luz
- 2 Grosor de la pared igual o levemente mayor que el diámetro de la luz
- 3 Grosor de la pared mayor que el diámetro de la luz con grave estenosis u oclusión

Score final:

- 0-3 Trasplante simple (siempre que esclerosados < 20 % y los otros valores igual o < 2)
- > 3 Se excluye para trasplante

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Protocolo 1: paciente con riesgo inmunológico bajo

Primer trasplante hepático y renal, y búsqueda de anticuerpos linfocitotóxicos histórica y actual (últimos dos años) < 20 %.

Metilprednisolona:

- 1000 mg intraoperatorio (día 0).
- 200 mg (día 1), 160 mg (día 2), 120 mg (día 3), 80 mg (día 4), 40 mg (día 5).
- 20 mg a partir del día 6.

Tacrolimus:

- 0,05 mg/kg cada 12 horas inicio primeras 24-48 horas.
- Niveles primer mes 10-15 ng/ml.
- Niveles > segundo mes 8-12 ng/ml.

- Niveles > tercer mes 5-10 ng/ml.

Mofetil micofenolato/micofenólico sódico:

- 1 g cada 12 horas (mofetil micofenolato) *frente a* 720 mg cada 12 horas (micofenólico sódico) a partir del primer día.

Protocolo 2: paciente con riesgo inmunológico medio

Retrasplante, y/o búsqueda de anticuerpos linfocitotóxicos histórica 20-50 % y actual (últimos dos años) < 20 %.

- Inducción con **basiliximab (Simulect®)** 20 mg día 0 y día 4.
- **Metilprednisolona** (ver pauta protocolo 1).
- **Tacrolimus** (ver pauta protocolo 1).
- **Mofetil micofenolato/micofenólico sódico** (ver pauta protocolo 1).

Protocolo 3: paciente de riesgo inmunológico alto

Búsqueda de anticuerpos linfocitotóxicos histórica > 50 % y/o *cross-match* positivo.

- Inducción con **basiliximab** 1,25 mg/kg/día x 1 semana.
- **Metilprednisolona** (ver protocolo 1).
- **Tacrolimus** (ver protocolo 1).
- **Mofetil micofenolato/micofenólico sódico** (ver protocolo 1).

Protocolo 4: donante con riesgo nefrológico

(Siempre y cuando el receptor no sea de riesgo inmunológico medio-alto.)

Donante > 60 años y/o *score* biopsia renal donante = 3 y/o donante con fracaso renal agudo.

- Inducción con **basiliximab** y retrasar introducción anticalcineurínicos 5-7 días.
- **Metilprednisolona** (ver protocolo 1).
- **Tacrolimus** (ver protocolo 1).
- **Mofetil micofenolato/micofenólico sódico** (ver protocolo 1).

Protocolo 5: paciente con oligoanuria postrasplante doble hepático y renal

Si oligoanuria (volumen diuresis < 15 ml/hora durante al menos 6 horas en las primeras 36-48 horas a pesar de presiones centrales correctas):

→ Retrasar introducción anticalcineurínicos 5-7 días.

→ Administrar tratamiento de inducción con timoglobulina: siempre que no se haya iniciado tratamiento de inducción con Simulect®.

Inicio en las primeras 48 horas.

- **Timoglobulina** 1,25 mg/kg/día 1 semana.
- **Metilprednisolona** (ver protocolo 1).
- **Mofetil micofenolato/micofenólico sódico** (ver protocolo 1).
- **Tacrolimus** 0,05 mg cada 12 horas a partir de día 5-7 postrasplante y ajustar niveles en límite bajo (5-8 ng/ml).

En cualquiera de los protocolos, si hay evolución a necrosis tubular aguda y/o necesidad de diálisis durante más de 5-7 días, se puede valorar indicación de tratamiento con everolimus o rapamicina en lugar de anticalcineurínicos:

- **Everolimus** (Certican®):
 - 3 mg cada 12 horas y monitorizar al cuarto día.
 - Inicio a partir del día 7 postrasplante.
 - Niveles óptimos 8-12 ng/ml.
- **Rapamicina** (Rapamune®):
 - 6 mg al día durante 3 días a partir del día 7 postrasplante y seguir con 3 mg al día y ajustar según niveles.
 - Niveles óptimos primer mes entre 8-12 ng/ml.

MANEJO DE LA DISFUNCIÓN RENAL

Retraso en la recuperación de la función del injerto renal

El retraso en la recuperación de la función del injerto renal (oligoanuria y/o ausencia de descenso de las cifras de creatinina) en las primeras horas (24-48 horas) después de la cirugía, a pesar de una buena presión de llenado del receptor, es usualmente diagnóstico de la existencia de necrosis tubular aguda.

Se recomienda la realización de un eco-Doppler del injerto renal para valorar la perfusión y descartar cuadro obstructivo.

Las recomendaciones clínicas son:

- Asegurar estabilidad hemodinámica.
- Evitar en lo posible fármacos vasopresores.
- Indicar inducción con **timoglobulina** (< 48 horas postrasplante).
- Retrasar introducción de anticalcineurínicos o m-TOR al 5.º-7.º día.
- Monitorización con renograma y ecografía abdominal cada 3-5 días en función de la evolución clínica y la situación hemodinámica del paciente.
- Si hay ausencia de mejoría de la función renal/renográfica/ecográfica, realizar biopsia injerto renal a los 14 días junto con la determinación de *cross-match* postrasplante. Si se precisa tratamiento con hemodiálisis/hemodiafiltración, no realizar balances negativos y evitar hipotensión.
- Si existe indicación de hemodiálisis/hemodiafiltración (criterios de volemia y/o analíticos), se contactará con el médico de la UCI de nefrología para su coordinación.

Empeoramiento de la función renal

- Contactar con médico de la UTR.
- Realizar eco-Doppler abdominal para descartar cuadro obstructivo y/o alteración de la perfusión renal.
- Valorar biopsia renal (transfundir plasma y/o plaquetas si tasa de protrombina < 50 % y plaquetas < 50 000) junto con la realización de *cross-match* donante-receptor postrasplante.
- Según el resultado de la biopsia renal, ajustar el tratamiento inmunosupresor.

SEGUIMIENTO

Seguimiento inicial en la unidad de cuidados intensivos del Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDIM)

- Será coordinado por los médicos responsables de la UCI del ICMDIM (E073).
- El médico de la UTR valorará la evolución de la función renal diariamente la primera semana y posteriormente según la situación clínica del paciente.
- La retirada de la sonda vesical y de los drenajes será coordinada por el urólogo responsable.

Seguimiento en la sala de hospitalización convencional

Si la evolución es correcta, el paciente proseguirá la evolución clínica en la unidad de hospitalización de la UTH con seguimiento paralelo del médico de la UTR.

Seguimiento ambulatorio

Seguirá control en CCEE de UTR y de UTH de manera coordinada. Se recomienda:

- Primer mes: visita semanal.
- Mes 2-3: visita cada 15 días.
- Mes 3: visita cada 21 días.
- Mes 4-12: visita mensual.

COMPLICACIONES UROLÓGICAS

El médico responsable del servicio de urología realizará controles diarios en el postrasplante inmediato.

En caso de urgencia, se avisará al urólogo de guardia.

TELÉFONOS DE CONTACTO

- | | |
|---|-----------|
| • UCI Hepática (E073) | 2204/2206 |
| • Sala de Trasplante Hepático (G093) | 2342/2343 |
| • Sala UTR (médicos) | 2046 |
| • Secretaría Lista de Espera UTR (Srta. Olivella) | 9863 |
| • Oficina de Trasplante Hepático (Srta. Ana) | 5487 |
| • Secretaría Urología (Srta. Cristina) | 5405 |
| • Busca Médico UCI Hepática | 380450 |
| • Busca Médico UTR | 380210 |
| • Busca Médico UCI Nefrología | 380179 |
| • Busca Urología | 380135 |

ANEXO

Anexo 1. Probabilidad de morir en lista de espera a los tres meses según la puntuación MELD a la entrada en lista

MELD	Probabilidad (%)	MELD	Probabilidad (%)
8	3	29	35
9	4	30	38
10	4	31	41
11	5	32	45
12	6	33	48
13	6	34	51
14	7	35	54
15	8	36	57
16	9	37	59
17	10	38	62
18	11	39	65
19	13	40	67
20	14	41	70
21	16	42	72
22	18	43	75
23	20	44	77
24	22	45	80
25	24	46	82
26	27	47	85
27	29	48	87
28	32		

TRASPLANTE CARDÍACO Y RENAL

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

INDICACIONES DEL TRASPLANTE COMBINADO CORAZÓN-RIÑÓN

CONTRAINDICACIONES

ESTUDIO PRETRASPLANTE CARDIORRENAL

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

PROFILAXIS INFECCIOSA

PROCEDIMIENTO DE ACTUACIÓN EN EL TRASPLANTE CARDIORRENAL

COMITÉ DE TRASPLANTE CARDÍACO

Dr. Frederic Cofán Pujol¹, Dr. Félix Pérez-Villa²

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, ²Servicio de Cardiología.

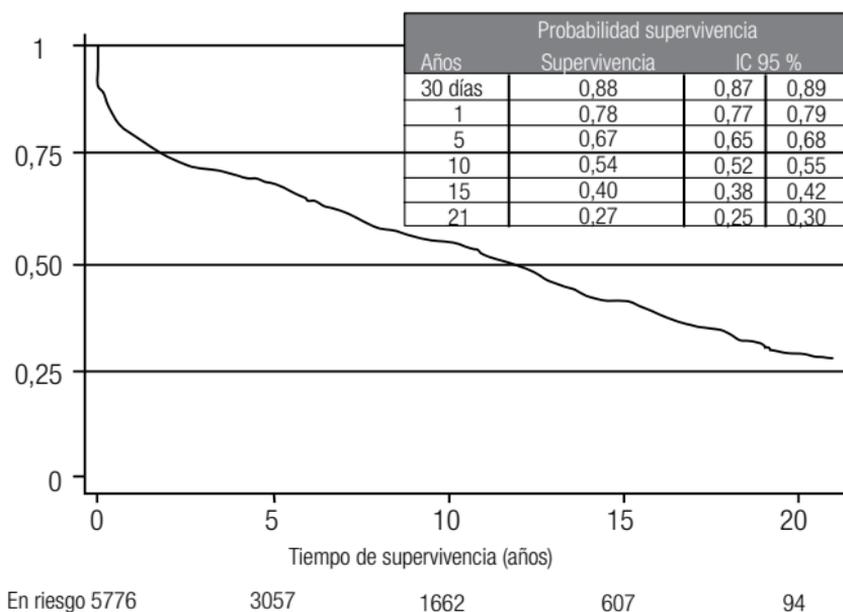
Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El tratamiento médico actual de la insuficiencia cardíaca es eficaz para mejorar los síntomas y retrasar la progresión de la enfermedad. No obstante, la mortalidad aún es muy elevada, al año de un 30 % en los enfermos con clase funcional III y del 40-50 % en los que están en la clase funcional IV.

El trasplante cardíaco representa una alternativa al tratamiento de la insuficiencia cardíaca irreversible. Desde que en 1967 se hizo el primero, esta opción terapéutica ha ido en aumento. Actualmente, gracias a las mejoras en la inmunosupresión, el mayor control de las enfermedades infecciosas y la adecuada selección tanto de los donantes como de los receptores, los resultados han mejorado notablemente, de tal forma que la supervivencia es del 80 % al primer año, del 70 % a los cinco años y del 50 % a los diez años (figura 1).

Figura 1. Curva de supervivencia del trasplante cardíaco (1984-2010) (Fuente: Rev Esp Cardiología 2011;64:1138-46)

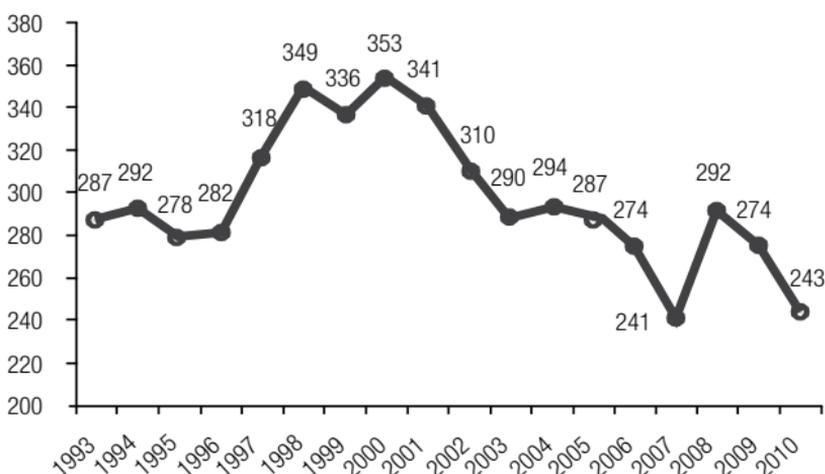


La existencia de insuficiencia renal o diálisis en el postrasplante cardíaco incrementa notablemente la mortalidad. El trasplante combinado cardiorrenal es un procedimiento excepcional que se reserva para situaciones muy concretas debido al mayor riesgo de morbi-mortalidad. La experiencia en España en el período 1984-2010 se limita a 49 casos (tabla 1) sobre un total de más de 6000 trasplantes cardíacos realizados (figura 2).

Tabla 1. Registro Español de Trasplante Cardíaco (1984-2010). Tipo de trasplante cardíaco (Fuente: Rev Esp Cardiología 2011; 64:1138-46)

Trasplantes cardíacos <i>de novo</i>	5980
Retrasplantes cardíacos	182
Trasplantes combinados	
Corazón-pulmón	73
Corazón-riñón	49
Corazón-hígado	7
Total	6291

Figura 2. Actividad de trasplante cardíaco en España (1993-2010) (Fuente: Organización Nacional de Trasplantes)



INDICACIONES DEL TRASPLANTE COMBINADO CORAZÓN-RIÑÓN

En general la indicación del trasplante cardíaco se realizará en aquellos enfermos con insuficiencia cardíaca grave en los que se hayan agotado las opciones médicas o quirúrgicas y que incapacite gravemente al paciente o lo ponga en riesgo grave de muerte. No existe ningún factor pronóstico aislado que nos indique el momento óptimo para realizar el trasplante en aquellos pacientes con una insuficiencia cardíaca avanzada. Nos ayudarán a tomar la decisión los datos obtenidos en la valoración clínica, la tolerancia al tratamiento y una serie de parámetros como la clase funcional, la capacidad de esfuerzo, datos hemodinámicos, niveles de sodio y catecolaminas y la presencia de arritmias. Es necesario un fuerte apoyo familiar para ayudar al paciente tanto en el pre como en el posoperatorio.

Indicaciones

1. Insuficiencia cardíaca grave, refractaria al tratamiento tanto médico como quirúrgico convencional.
2. Clase funcional (NYHA: New York Heart Association) IV.
3. En clase funcional III se valorarán aquellos pacientes con factores asociados a mayor mortalidad a corto plazo.
 - Ingresos repetidos en el hospital por progresión de los síntomas en los últimos meses.
 - Caquexia cardíaca progresiva.
 - Deterioro inicial de la función renal o hepática.
 - Factores de riesgo hemodinámicos asociados a mortalidad precoz elevada.
 - a. Fracción de eyección $< 25\%$.
 - b. Índice cardíaco $< 2,2$ l/min/m².
 - c. Arritmias ventriculares malignas.
 - d. Consumo de oxígeno máximo < 11 ml O₂/kg/min en la PE.
4. Edad comprendida entre 14 y 65 años. Los casos con edades superiores a los 65 años se valorarán de forma excepcional por el equipo de trasplante.
5. Estabilidad emocional y apoyo ambiental adecuado valorado por el servicio de psiquiatría.
6. Insuficiencia renal crónica establecida.
 - Insuficiencia renal crónica terminal en diálisis.
 - Insuficiencia renal crónica establecida (Cr $> 2,5$ mg/dl y ClCr $< 40-50$ ml/min).
7. Identidad de grupo sanguíneo.
8. *Cross-match* (CM) negativo pretrasplante (en pacientes con PRA del 0 % actual e histórico, no retrasplante y sin transfusiones previas puede realizarse el trasplante sin esperar el CM, dado el escaso margen de tiempo).

CONTRAINDICACIONES

Contraindicaciones absolutas

Hipertensión arterial pulmonar irreversible:

- El trasplante estará contraindicado en aquellos pacientes con hipertensión pulmonar (HTP) grave que no mejoren después de un test farmacológico vasodilatador.
- Presión arterial pulmonar sistólica ≥ 50 mmHg.
- Resistencias vasculares pulmonares (RVP) ≥ 3 unidades Wood.
- Gradiente transpulmonar (GTP) > 14 mmHg.
- GTP = presión arterial pulmonar media (PAPm) – presión capilar pulmonar (PCP).
- Si existe hipertensión pulmonar, se valorará el grado de reversibilidad mediante un test farmacológico.
- Si no es reversible, se administrará tratamiento oral con bosentán o con sildenafil y se repetirá el test después de dos meses. Si

la hipertensión pulmonar fuera entonces reversible, se mantendrá este tratamiento hasta el trasplante.

Enfermedades sistémicas:

- Las enfermedades sistémicas como *sarcoidosis* o *esclerodermia* con afectación cardíaca se excluirán por la alta mortalidad y morbilidad de la enfermedad de base.
- La *artritis reumatoide* y el *lupus eritematoso* constituyen contraindicaciones relativas; debe valorarse cada caso de forma individualizada, sobre todo en lo referente a la función renal, el estadio de la enfermedad, la edad del paciente y su grado de incapacitación.
- La *amiloidosis primaria* constituye una contraindicación por la alta mortalidad debida a la enfermedad de base. En caso de considerarse, debe asociarse a trasplante de médula ósea a corto plazo. En la *amiloidosis familiar*, al tener un curso menos agresivo, podría plantearse el trasplante cardíaco teniendo en cuenta la edad del paciente y valorando el trasplante hepático asociado.

Neoplasias:

- Se excluirán todas las neoplasias, excepto en aquellos casos en los que el oncólogo considere curado o con baja probabilidad de recidiva el proceso tumoral.
- En los tumores de órgano sólido deben transcurrir como mínimo cinco años sin recidiva, excepto los tumores cutáneos espino o basocelular fácilmente extirpables.
- En la neoplasia de mama deben transcurrir diez años sin recidiva, aunque entre cinco y diez años se puede considerar de forma individualizada conjuntamente con el oncólogo.
- En la leucemia aguda han de pasar como mínimo tres años sin recidiva. En la enfermedad de Hodgking deben transcurrir como mínimo cinco años sin recidiva. En el linfoma de alto grado deben transcurrir como mínimo tres años sin recidiva.
- Valoración individualizada según el caso.

Broncopatía crónica:

- Volumen espirado máximo en el primer segundo (VEMS) inferior al 50 % del valor teórico es una contraindicación para el trasplante.

Insuficiencia hepática:

- La congestión venosa derecha produce una ligera elevación de las pruebas de función hepática que suele mejorar después de la estabilización hemodinámica. Si la función hepática no mejora con el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, será necesario practicar una hemodinámica hepática con biopsia hepática y, en caso de existir patología hepática intrínseca (cirrosis hepática), el trasplante cardíaco está contraindicado.

Diabetes mellitus:

- La diabetes mellitus dependiente de insulina con afectación multiorgánica grave.
- Insuficiencia renal grave (valorar trasplante renal asociado).

- Retinopatía diabética grave no susceptible de fotocoagulación, con riesgo de ceguera a corto plazo.
- Neuropatía periférica diabética grave.
- Vasculopatía periférica difusa grave, distal y de pequeño vaso.

Patología psiquiátrica:

- Una historia psiquiátrica que haga prever una falta de colaboración o poca adaptación al tratamiento médico también contraindica el trasplante. Debe tenerse en cuenta que la patología psiquiátrica de base puede reactivarse con la administración de corticoides.

Alcoholismo y drogadicción activos.

Contraindicaciones relativas

- Infección activa.
- Obesidad.
- Úlcera gastroduodenal activa.
- Infarto pulmonar reciente (< 2 meses).
- Trombosis venosa profunda: se realizará tratamiento anticoagulante de 4 a 6 meses. Una vez transcurrido el tiempo indicado, no constituye una contraindicación absoluta.
- Enfermedad vascular periférica.
 - La enfermedad vascular periférica asintomática con afectación grave de los grandes troncos vasculares es una contraindicación relativa para el trasplante. Podría revalorarse si existen medidas paliativas como la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) o *stent* sobre las lesiones.
 - Si la afectación es de pequeño vaso distal, entonces constituye una contraindicación absoluta.
 - La tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución orienta sobre el grado de calcificación vascular.

ESTUDIO PRETRASPLANTE CARDIORRENAL

Los estudios que se han de efectuar a los pacientes tributarios de trasplante son los siguientes.

Pruebas cardiológicas

Historia clínica y exploración física; electrocardiograma; radiografía de tórax; ecocardiograma; cateterismo cardíaco derecho e izquierdo y coronariografía; biopsia endomiocárdica (individualizar o en caso de cardiomiopatía restrictiva); test farmacológico (si PAP sistólica > 50 mmHg, RVP > 3 unidades Wood o GTP > 14 mmHg); prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno si es posible.

Pruebas pulmonares

Pruebas funcionales respiratorias; TAC torácica.

Pruebas vasculares

Doppler carotídeo; Doppler de la aorta abdominal e ilíacas; índice brazo-pierna.

Estomatología

Exploración dental; ortopantotomografía.

Aparato digestivo

Ecografía abdominal; colonoscopia según clínica o edad > 50 años; TAC tóraco-abdominal.

Locomotor

Radiografía de la columna dorsal y lumbar (perfil) y la pelvis; densitometría ósea (fémur); hormona paratiroidea y 25 OHD; calcemia, fosforemia, fosfatasas alcalinas; calciuria de 24 horas.

Enfermedades infecciosas

1. Serologías para citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (EB), virus herpes simple (HSV), virus varicela zóster (VZV), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus linfotrópico-T humano (HTLV-1), lúes, y *Legionella sp*, *Toxoplasma gondii*. Si el enfermo tiene serologías negativas por el VHB y el VZV, se vacunará. Se tendrá a los pacientes al día del calendario de vacunas y se administrarán las vacunas de la hepatitis B, pneumocócica (cada cinco años), toxoide tetánico-difteria (cada diez años) y antigripal.
2. Efectuar PPD y radiografía de tórax en los siguientes casos:
 - Si el PPD es positivo y la radiografía de tórax normal, iniciar isoniácida (Cemidón[®]) 300 mg/día por vía oral.
 - Si la radiografía de tórax es patológica, hay que descartar una tuberculosis activa, hacer tinción de Ziehl y cultivo en Lowenstein de esputo, hemocultivo y PCR en sangre para micobacterias.
 - Si son negativos, se ha de iniciar profilaxis antituberculosa. Si son positivos, tratamiento triple (isoniácida + rifampicina + pirazinamida).
 - Si el PPD es negativo, se ha de efectuar un Multitest[®]. Si el Multitest[®] es positivo, el paciente no tiene una infección tuberculosa. Si es negativo, tiene una anergia y en este caso se debe hacer profilaxis antituberculosa.

Analítica

Analítica completa, hemostasia, hormonas tiroideas, antígeno carcinoembrionario (CEA); alfa-feto proteína; estudio nutricional.

Oftalmológicas

Fondo de ojo, si el paciente es diabético.

Ginecológicas

Mamografía; exploración ginecológica; citología.

Urología

Exploración urológica (opcional, según PSA); PSA; resto de exploraciones según el resultado.

Estudio inmunológico

Grupo sanguíneo, tiraje HLA, anticuerpos linfocitotóxicos (CDC, Luminex, *single* antígeno sin son positivos). Si el PRA es positivo (> 10 %), antes del trasplante, se ha de hacer prueba cruzada o *cross-match* pre-trasplante cardíaco.

Estudio psicológico

Datos sociodemográficos; antecedentes familiares; antecedentes personales; datos relacionados con la cardiopatía; evaluación psiquiátrica y de funcionamiento psicosocial; informe final; estudio del ámbito social y familiar del paciente.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

El tratamiento inmunosupresor respetará el esquema general del servicio de cardiología basado en una terapia con inducción (basiliximab-FK-MMF-PDN).

Tratamiento inmunosupresor pretrasplante

- **Metilprednisolona:** 500 mg por vía intravenosa (i.v.) 2-4 horas antes de la inducción anestésica.
- **Micofenolato-mofetil:** 1,5 g i.v. a continuación de la metilprednisolona.

Inmunosupresión en el posoperatorio inmediato

- **Basiliximab (Simulect®):** primer día: 4-6 horas después de la salida de la bomba extracorpórea se administrarán 20 mg de Simulect® i.v. disuelto en 5 ml de agua estéril. Se administra aproximadamente en 10 segundos en forma de bolus. Si se produce irritabilidad venosa, puede administrarse en forma de infusión durante 30 minutos. Segunda dosis (20 mg i.v.) al cuarto día post-TAC.
- En situaciones de riesgo inmunológico alto se valorará con cardiología la inducción con timoglobulina (1,25 mg/kg/día, 5-7 días).

Inmunosupresión postrasplante

- **Metilprednisolona:** 125 mg/i.v. cada 8 horas, 3 dosis, empezar a las 8 horas de llegar el paciente al box de intensivos. Posteriormente, 1 mg/kg peso/día i.v.
- **Micofenolato-mofetil:** 1000 mg/12 horas i.v. Seguir según niveles. La medicación puede administrarse por vía i.v., pero se pasará a vía oral en cuanto sea posible (la dosis no varía). Si existe contraindicación o aparecen efectos secundarios al micofenolato, puede sustituirse por azatioprina 2 mg/kg/día i.v. o vía oral (reducir si el recuento de leucocitos < 3000/mm³).
- **Anticalcineurínicos** (ciclosporina o tacrolimus): preferentemente se pautará tacrolimus. No se iniciarán hasta que la situación hemodi-

námica y especialmente la función renal se encuentren estables. Si la evolución es correcta, se iniciarán en el día 3 del posoperatorio.

PROFILAXIS INFECCIOSA

Inducción anestésica-Inicio de circulación extracorpórea

- Teicoplanina 400 mg i.v.
- Gentamicina 160 mg i.v. (si la creatinina basal es igual o superior a 1,3 mg/dl, administrar aztreonam 1 g i.v.).

Postrasplante

Profilaxis antibacteriana

- Teicoplanina 400 mg/24 horas i.v. (corregir si insuficiencia renal).
- Gentamicina 160 mg/24 horas (si creatinina mayor de 1,3 mg/dl, sustituir gentamicina por aztreonam 1 g/8 horas i.v.) hasta retirar los drenajes, mínimo 48 horas.

Profilaxis antifúngica

Itraconazol 200 mg/día durante los dos primeros meses. Inicialmente administrarla por sonda nasogástrica. Seguir después por vía oral.

Profilaxis herpes simple

Aciclovir: 200 mg/8 horas vía oral, iniciado al séptimo día postrasplante. Duración: 1 mes. Si necesita profilaxis contra el CMV, retirar el aciclovir durante el tiempo de la profilaxis con ganciclovir.

Profilaxis Pneumocystis jirovecci

Cotrimoxazol 800 mg (Septrin forte®) 1 comprimido en días alternos, empezar 15 días postrasplante y mantenerlo durante 12 meses. Si hay alergia a las sulfamidas, dar pentamidina 300 mg inhalada cada 15 días los primeros seis meses, y después mensualmente. Repetir la profilaxis si durante el seguimiento se tiene que aumentar la inmunosupresión por rechazo.

Profilaxis antituberculosa

Isoniacida (Cemidon® 150): 5 mg/kg/día. Empezará antes del trasplante y se mantendrá durante un año en aquellos pacientes que presenten un PPD+ antes del trasplante o con lesiones pulmonares sugestivas de tuberculosis (TBC) antigua. Si no se hacía previamente, iniciar cuando esté extubado.

Profilaxis antitoxoplasma

En aquellos pacientes que son seronegativos y que reciben un corazón de un donante seropositivo por toxoplasma o del que no tengamos serologías, se realizará profilaxis con pirimetamina (Daraprim®) 25 mg/día por vía oral durante seis semanas. Se añaden también ácido fólico 15 mg/día durante seis semanas. Se hará PCR, serologías (IgG, IgM) y cultivos de sangre semanales durante seis semanas y después mensualmente durante 12 meses.

Profilaxis anticitomegalovirus

- Profilaxis:
 - a. D+/R- (si donante desconocido o ha recibido sangre se considerará como D+): ganciclovir i.v. iniciado el séptimo día durante dos semanas, posteriormente valganciclovir oral hasta completar 3-6 meses.
 - b. Tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios: valganciclovir oral durante 1-3 meses.
- Tratamiento anticipado: en el resto de los pacientes (D+/R+ o D-/R+), si en el seguimiento se constata una antigenemia o PCR positiva se iniciará tratamiento anticipado aunque esté asintomático.

PROCEDIMIENTO DE ACTUACIÓN EN EL TRASPLANTE CARDIORRENAL

1. La aceptación del donante cardíaco y la selección del receptor potencial para un doble trasplante cardiorrenal se realizará por el equipo de trasplante cardíaco (servicio de cardiología/servicio de cirugía cardíaca) en función de la urgencia clínica de la lista y el *matching* de superficie corporal.
2. Tras la valoración inicial positiva en el apartado anterior, el nefrólogo de la unidad de trasplante renal (UTR) (Busca 380-210) realizará la valoración renal del donante.
3. La llamada del receptor se hará por el equipo de guardia de trasplante cardíaco de la forma que esté establecida.
4. La preparación del receptor se realizará en el servicio de cardiología en colaboración con el médico de guardia de la UTR (especialmente se valorará la necesidad de diálisis pretrasplante).
5. Valoración inmunológica. En pacientes con 0 % de PRA, primeros trasplantes y sin transfusiones previas, puede no realizarse el *cross-match* pretrasplante (el tiempo de isquemia fría habitualmente debe ser muy reducido). En pacientes de riesgo inmunológico o según valoración por el inmunólogo, deberá esperarse el resultado del *cross-match* antes de realizar el trasplante (en este caso se prefiere utilizar donantes del propio hospital).
6. Comentar con el cardiólogo el tratamiento inmunosupresor y la profilaxis antibiótica, ya que presenta algunas peculiaridades en relación con el trasplante cardíaco aislado (especialmente antibióticos nefrotóxicos).
7. El control del período postrasplante se realizará en la unidad coronaria.
8. El nefrólogo de la UTR visitará diariamente al paciente.
9. Las exploraciones complementaria habituales son:
 - **Renograma isotópico (MAG3).** Habitualmente se realiza en las primeras 24 horas. Dado que el paciente está ingresado en la unidad coronaria, se retrasará hasta ser posible realizar el traslado al servicio de medicina nuclear.
 - **Eco-Doppler.** Constituye la técnica de elección. En caso de anuria deberá hacerse urgente (portátil) en las primeras horas postrasplante. Con diuresis conservada y con descenso de la creatinina puede diferirse la primera ecografía.

- En caso de persistir oligoanuria postrasplante, se realizará hemodiálisis o hemodiafiltración en función de la situación clínica del paciente e individualizando cada caso.

COMITÉ DE TRASPLANTE CARDÍACO

Colaboración con: Dr. Félix Pérez-Villa.

Comité de Trasplante Cardíaco (Servicio de Cardiología, Servicio de Cirugía Cardiovascular, Coordinación de Trasplantes, Servicio de Anestesia, Servicio de Inmunología, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Psiquiatría y Asistente Social).

TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES VIH POSITIVOS

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

NEFROPATÍA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS
DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL Y DIÁLISIS EN PACIENTES
INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE
RENAL EN PACIENTE VIH

EVALUACIÓN PRÁCTICA PARA INCLUIR PACIENTES VIH
EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE RENAL

RESULTADOS DEL TRASPLANTE RENAL EN PACIENTE VIH

INMUNOSUPRESIÓN

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL TRASPLANTE RENAL EN VIH

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

TABLAS

**Dr. Frederic Cofán Pujol¹, Dra. Asunción Moreno Camacho²,
Dr. Josep M.^a Miró Meda²**

*¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal; ²Servicio de Enfermedades
Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.*

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido considerada tradicionalmente una contraindicación absoluta para el trasplante renal. Esto se debía a la elevada mortalidad inicial de estos pacientes y a la creencia de que el tratamiento inmunosupresor del trasplante podía tener un efecto negativo sobre el VIH y facilitar la aparición de infecciones oportunistas. A partir de 1996 aparecen los nuevos y potentes fármacos antirretrovirales administrados de forma combinada (TARGA o tratamiento antirretroviral de gran actividad), que consiguen mantener la carga viral indetectable de forma prolongada en el tiempo. El pronóstico de la infección mejoró de forma drástica. Como consecuencia de ello, se produjo un descenso muy importante en la morbimortalidad debida a infecciones y neoplasias, y se consiguieron supervivencias muy prolongadas. La supervivencia de los pacientes en diálisis infectados por VIH también mejoró notablemente y se planteó la opción del trasplante renal. Las primeras experiencias positivas en el trasplante hepático sirvieron de estímulo para el planteamiento del trasplante renal. En 2001 se publican las primeras guías americanas de selección de pacientes para trasplante de órgano sólido y en 2004 aparece el primer documento de consenso Grupo de Estudio del sida (GESIDA)/ Grupo de Estudio de Infección en pacientes Trasplantados (GESITRA)-Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)-Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y Organización Nacional de Trasplantes (ONT) sobre trasplante de órgano sólido en pacientes con infección por VIH en España.

NEFROPATÍA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La nefropatía es un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con infección por VIH y puede manifestarse en forma de insuficiencia renal aguda (IRA) o insuficiencia renal crónica (IRC), tal como se refleja en la tabla 1. La IRA es la más frecuente y en general se debe al efecto tóxico de algunos antirretrovirales (tenofovir, indinavir) o agentes antiinfecciosos utilizados en el tratamiento de infecciones. La etiología de la IRC es variada. La nefropatía asociada al VIH (HIVAN) ha sido la forma clásica de enfermedad renal crónica. Se caracteriza por ser una forma agresiva de hialinosis segmentaria y focal colapsante con dilatación microquística e infiltrado inflamatorio intersticial. Ha sido la causa más frecuente de IRC en pacientes de raza negra con infección por VIH no tratada. En nuestro medio es muy poco frecuente, lo que sugiere la existencia de factores genéticos raciales predisponentes. Otros factores de riesgo son la carga viral persistentemente elevada y los CD4 < 200. Actualmente, con la prolongada supervivencia de estos pacientes y las alteraciones metabólicas inducidas por los antirretrovirales, existe un elevado incremento de prevalencia de hipertensión arterial y diabetes que contribuye a la lesión renal.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL Y DIÁLISIS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La incidencia y prevalencia de la IRC grado V en pacientes VIH no se conoce con exactitud y no está actualizada. En un estudio reciente del grupo EuroSIDA se observó una prevalencia del 0,46 % (intervalo de confianza del 95 %: 0,38-0,54 %) entre una población europea de pacientes infectados por VIH. Por otra parte, la prevalencia de la infección por VIH en las unidades de diálisis es muy variable entre países. La prevalencia mayor está en Estados Unidos, con una frecuencia en 2002 del 1,5 %. En Europa en 1990, sobre una población de 152 658 pacientes en diálisis, el 0,12 % estaba infectado por VIH. En España, en un estudio reciente de 2006 sobre 14 876 pacientes en diálisis, la prevalencia de infección por VIH fue del 0,54 %. La supervivencia de los pacientes infectados por VIH en diálisis se ha incrementado notablemente en las dos últimas décadas. Inicialmente era muy escasa y los pacientes fallecían a los pocos meses en el contexto de infecciones oportunistas y enfermedad por VIH avanzada. En la actualidad, con los modernos tratamientos antirretrovirales y el manejo óptimo de la técnica dialítica, la supervivencia ha mejorado ostensiblemente. En un estudio reciente en nuestro país se ha observado que la supervivencia del paciente al cabo de 1, 3 y 5 años fue del 95 %, 72 % y 63 %, respectivamente. Los factores de riesgo de mortalidad en diálisis son la ausencia de un tratamiento antirretroviral adecuado, la elevada carga viral, los niveles reducidos de CD4 o la historia de infecciones oportunistas. Es muy importante la dosificación adecuada de los fármacos antirretrovirales en los pacientes que están en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE RENAL EN PACIENTE VIH

La selección de los pacientes infectados por VIH para entrar en lista de espera debe realizarse de modo estricto. Actualmente existen unos documentos de consenso (europeos y americanos) que han facilitado mucho la selección (tabla 2). Los pacientes deben cumplir los criterios generales para acceder al trasplante y, con respecto a la infección por VIH, han de valorarse criterios clínicos (complicaciones oportunistas relacionadas con la infección por VIH), inmunológicos (recuento de linfocitos CD4) y virológicos (carga viral VIH). En relación con los eventos clínicos asociados a la infección por VIH, se han ido ampliando los criterios de selección, de modo que actualmente en nuestro país se admite la infección previa por *Pneumocystis jiroveci*, la tuberculosis o la candidiasis esofágica, siempre tras resolución clínica y tras haber alcanzado una adecuada reconstitución inmunológica con TARGA.

EVALUACIÓN PRÁCTICA PARA INCLUIR PACIENTES VIH EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE RENAL

1. El paciente debe cumplir los criterios incluidos en la tabla 2.
2. En los pacientes que siguen control del VIH fuera del Hospital Clínico es imprescindible un informe completo del servicio de enfermedades infecciosas que controla al paciente, donde figure: a) historia de la infección por VIH, b) carga viral evolutiva, c) recuento linfocitario evolutivo y d) tratamiento antirretroviral previo y actual.
3. Evaluación favorable por el equipo de sida del Hospital Clínic de Barcelona. Deberá remitirse a consultas externas (Dr. Miró).
4. Evaluación favorable del nefrólogo de la unidad de trasplante renal (UTR) responsable del área de VIH-trasplante.
5. Evaluación favorable del servicio de urología.
6. Evaluación favorable por el servicio de psiquiatría/psicología.

RESULTADOS DEL TRASPLANTE RENAL EN PACIENTE VIH

La experiencia del trasplante renal en pacientes VIH es todavía limitada. Sin embargo, de las series internacionales disponibles y la experiencia nacional se deduce lo siguiente:

1. El trasplante renal es una opción válida en los pacientes VIH en diálisis que cumplen los criterios de inclusión establecidos.
2. Los resultados del trasplante a corto plazo son comparables a los de otras poblaciones de pacientes de alto riesgo.
3. La supervivencia de los pacientes VIH trasplantados es superior a la de los pacientes en diálisis.
4. La inmunosupresión no afectó negativamente la evolución a corto-medio plazo del VIH en los pacientes bajo terapia TARGA.
5. En general, se acepta que la frecuencia de rechazo agudo es superior a la de poblaciones de riesgo estándar (20-40 %). No obstante, con las nuevas terapias de TARGA y el empleo de inducción, en nuestra experiencia la frecuencia de rechazo agudo es baja.

INMUNOSUPRESIÓN

Los diferentes fármacos inmunosupresores pueden tener efecto sobre la infección por VIH.

1. Ciclosporina (CyA)/tacrolimus (FK):

No existen estudios que comparen el efecto de CyA o FK en la evolución del VIH. La CyA ha demostrado un efecto antirretroviral directo. Sin embargo, dado el mayor riesgo de rechazo agudo, la tendencia actual es utilizar tacrolimus de forma preferente por su mayor potencia inmunosupresora.

2. Micofenolato mofetil (MMF):

Tiene un efecto inhibitorio directo en la replicación del VIH y es sinérgico de algunos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI). Requiere una monitorización estrecha de los leucocitos.

3. Inhibidores m-TOR:

Sirolimus (SRL) reduce los niveles de CCR5 en células CD4, inhibe la replicación del VIH vía R5 e incrementa la actividad antiviral de los inhibidores de fusión y antagonistas CCR5. La experiencia clínica es limitada; sin embargo, SRL es el tratamiento de elección en paciente con antecedentes de sarcoma de Kaposi. Requiere control estricto del número de leucocitos.

4. Anti-CD25 (basiliximab):

No existe un impacto negativo en la evolución del VIH y se ha asociado a un aumento en la cifra de CD4.

5. Anticuerpos antilinfocitarios policlonales:

Su empleo es controvertido. Algunos autores han observado que se produce una importante y prolongada linfopenia asociada a una mayor incidencia de complicaciones infecciosas graves. Incluso, en el estudio multicéntrico americano, se relacionó con un ligero mayor riesgo de muerte y pérdida del injerto. Nuestra experiencia no lo ha demostrado, aunque sí se observa una linfopenia de muy lenta recuperación no asociada a infecciones oportunistas. Debe restringirse a pacientes hipersensibilizados de elevado riesgo inmunológico o al rechazo agudo corticorresistente. Se aconseja ajustar la dosis.

6. Rituximab:

Aunque la experiencia es limitada, no hay datos que demuestren un efecto negativo en la evolución del VIH. En el Hospital Clínic se ha utilizado sin observarse efectos adversos.

El esquema inmunosupresor adecuado en el trasplante renal no está totalmente establecido. A lo largo de la evolución, desde la era pre-TARGA hasta la actualidad, se han empleado diferentes combinaciones. En el Hospital Clínic el esquema utilizado en la actualidad es:

- Riesgo inmunológico normal: basiliximab-FK-MMF-esteroides.
- Riesgo inmunológico elevado: globulina antitimocítica (ATG)-FK-MMF-esteroides (esquema de 5 dosis en dosis bajas y ajuste según hemograma).
- Trasplante renal ABO-incompatible: trasplante renal cruzado o desensibilización previa con recambios plasmáticos-rituximab-gammaglobulina policlonal.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

1. La combinación de los diferentes antirretrovirales puede llegar a ser muy compleja y depende de la historia personal de cada paciente y de su perfil de resistencias. La pauta debe seguir las recomendaciones del servicio de enfermedades infecciosas-sida.

2. Anteriormente, el empleo de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI) y especialmente de los inhibidores de la proteasa (IP) complicaba muchísimo el manejo clínico de estos pacientes por el perfil de interacciones farmacológicas.
3. La tendencia actual es emplear combinaciones de fármacos que eviten estas interacciones, preferentemente los NRTI y los inhibidores de la integrasa.
4. En la tabla 3 se encuentra la dosificación de los antirretrovirales en la insuficiencia renal.
5. Los nuevos antirretrovirales suponen una ventaja en el trasplante renal por su bajo perfil de interacciones.
6. Raltegravir (inhibidor de la integrasa) ofrece grandes ventajas por su potente actividad antiviral, la ausencia de interacciones y la buena tolerancia sin efectos neurotóxicos.
7. Maraviroc (antagonista del receptor R5) es un sustrato del CYP450, pero no interacciona con el CYP3A4.
8. En la tabla 4 se exponen las líneas básicas del tratamiento antirretroviral en el trasplante renal.

El esquema antirretroviral utilizado actualmente en el Hospital Clínic es el siguiente (siempre que no existan evidencias de resistencia o historia de toxicidad):

- **Triple terapia:** 2 NRTI + inhibidor de la integrasa: especialmente, abacavir + lamivudina + raltegravir.
- **Cuádruple terapia:** 2 NRTI + 1 inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (NtA) + inhibidor de la integrasa: emtricitabina + lamivudina + tenofovir + raltegravir.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- La interacción farmacológica entre algunos antirretrovirales y los inmunosupresores es un factor de enorme importancia por sus consecuencias clínicas y que obliga a manejarlos de forma muy cuidadosa (tabla 5).
- Los IP actúan inhibiendo la actividad del citocromo P450, lo que resulta en una elevación muy importante de los niveles plasmáticos de CyA/FK/SRL. La administración conjunta de FK e IP condiciona que el paciente deba tomar dosis extremadamente bajas (en algunos casos la dosificación es de 0,5 o 1 mg cada 7-14 días).
- Los NNRTI inducen la actividad CYP3A4, reduciendo significativamente los niveles de CyA/FK/SRL (aunque proporcionalmente de forma menos potente que los IP).
- Los NRTI no interaccionan con CyA/FK/SRL. Son fármacos de uso preferente.
- Los NtA: el tenofovir no presenta interacciones con CyA/FK/SRL, pero es nefrotóxico y se aconseja evitar su empleo en asociación con CyA/FK.
- Los inhibidores de la integrasa (raltegravir) y los inhibidores del co-receptor CCR5 (maraviroc) no interaccionan con CyA/FK.

- En general, es esencial una estrecha monitorización de los niveles del tratamiento inmunosupresor. Cualquier cambio en la terapia antirretroviral o inmunosupresora debe ser conocido por el equipo de trasplante y el de enfermedades infecciosas, para poder realizar los ajustes de dosis necesarios.
- En caso de dudas, existe una web de acceso gratuito donde se puede consultar cualquier tipo de interacción (www.interaccionesvih.com).

CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL TRASPLANTE RENAL EN VIH

Consideraciones éticas

Inicialmente se plantearon limitaciones éticas sobre la utilización de recursos escasos en pacientes con una expectativa de vida limitada. Actualmente estas consideraciones no deben tomarse en cuenta. El «Documento de Consenso GESIDA/GESITRA/SEIMC/ONT» estima que, una vez cumplidos los criterios de inclusión, los pacientes VIH positivos tienen que entrar en la lista de espera en las mismas condiciones que los pacientes no VIH.

Selección del donante

La donación de vivo de donantes VIH negativos a receptores positivos no está contraindicada (incluso debe aconsejarse, especialmente el grupo de paciente prediálisis, por sus mejores resultados). En el momento actual y en nuestro medio, el empleo de órganos procedentes de donantes VIH positivos está contraindicado de forma absoluta por el riesgo de adquirir una cepa del virus diferente y más agresiva. Recientemente se ha publicado una corta experiencia en Sudáfrica con receptores VIH positivos que recibieron injertos de donantes también seropositivos con buenos resultados. Esta actitud está fundamentada, sobre todo, en la falta de recursos sanitarios para atender a pacientes VIH con enfermedad renal crónica terminal mediante diálisis y trasplante en esa zona.

Coinfección por virus de la hepatitis C y B

La coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) y, sobre todo, por el virus de la hepatitis C (VHC) es muy prevalente, al compartir vías de transmisión con el VIH. El manejo del VHB no representa actualmente un problema, dado que existen diferentes fármacos (lamivudina, tenofovir, entecavir). La coinfección con el VHC constituye un problema importante, dada la elevada prevalencia en nuestro medio (30-40 %). En el trasplante renal, la infección crónica por VHC se asocia a un mayor riesgo de infecciones y es un factor de riesgo de mortalidad y de pérdida del injerto. Además el tratamiento inmunosupresor puede reactivar la infección por VHC y se desaconseja el tratamiento antivírico con interferón por el riesgo de desencadenar un rechazo agudo. La infección por VHC parece, además, tener un comportamiento más agresivo en los pacientes VIH positivos, lo que puede ser un riesgo añadido en los coinfectados que se trasplantan. En el estudio multicéntrico ameri-

cano, estos pacientes sufrieron una mayor tasa de infecciones graves con tendencia a una peor supervivencia. En el estudio español, los receptores con coinfección VIH-VHC tuvieron una peor evolución del injerto renal.

En el Hospital Clínic el manejo clínico en pacientes VIH-VHC o VHB es el siguiente:

- **Estudio prediálisis:** ecografía hepática, estudio hemodinámico hepático, biopsia hepática transyugular, fibrogastroscopia, marcadores de replicación del VHB (PCR-DNA, HBeAg, anti-HBe) y del VHC (PCR-RNA, genotipo).
- **Hepatopatía crónica grave o cirrosis hepática:** trasplante combinado heparorrenal.
- **Infección por VHB:** tratamiento antiviral indefinido con lamivudina, tenofovir o entecavir. En caso de resistencia a lamivudina, utilizar adefovir o tenofovir.
- **Infección por VHC pretrasplante:** valorar con el hepatólogo el tratamiento con interferón pegilado o interferón-ribavirina antes del trasplante.
- **Infección VHC posttrasplante:** después del trasplante renal no se recomienda el empleo de interferón por el riesgo de precipitar un rechazo. Únicamente puede utilizarse en casos graves en los que el beneficio esperado supere los riesgos (hepatitis fibrosante colestásica o vasculitis grave).
- **IP:** la experiencia con telaprevir o boceprevir en pacientes en diálisis o trasplante es muy limitada. Son fármacos muy prometedores en el tratamiento de la infección por VHC (especialmente del genotipo 1). Se emplean en combinación con interferón-ribavirina. Pueden existir limitaciones, dado que hay un riesgo muy elevado de anemia en estos pacientes. Boceprevir y telaprevir son sustratos e inhibidores del CYP450 3A4 y telaprevir es un sustrato de la *p-glycoprotein*. Los niveles de boceprevir disminuyen con efavirenz; los efectos con otros antirretrovirales son mínimos o no se conocen. No se recomienda la asociación de telaprevir con efavirenz. Telaprevir puede aumentar los niveles de CyA/FK, atorvastatina y amlodipino.

Enfermedad cardiovascular

Con el empleo prolongado de TARGA y el aumento de la supervivencia de los pacientes infectados por VIH se ha producido un incremento en la incidencia de enfermedades no relacionadas con el VIH como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial y un aumento de las enfermedades cardiovasculares cuya causa es debida en parte a los fármacos antirretrovirales. Además la enfermedad cardiovascular representa la primera causa de muerte a largo plazo en el paciente trasplantado renal. Por todo ello, es primordial el control enérgico de todos los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados renales infectados por VIH.

Trasplante combinado

Existe poca experiencia con el doble trasplante riñón-páncreas en pacientes infectados por VIH con diabetes mellitus tipo 1 en diálisis. Se da un

mayor riesgo de complicaciones infecciosas asociadas a la cirugía. Sin embargo, hay experiencias preliminares que no contraindican este tipo de trasplante.

CONCLUSIONES

Con base en la experiencia actual podemos concluir:

1. Los pacientes en diálisis VIH positivos tiene una menor supervivencia que los pacientes en diálisis VIH negativos.
2. El trasplante renal en pacientes VIH con enfermedad renal crónica adecuadamente seleccionados es un procedimiento seguro a corto y medio plazo, con una tasa de supervivencia adecuada y similar a la de otros grupos de riesgo.
3. El trasplante renal no condiciona un impacto negativo en la evolución de la infección por VIH.
4. La infección por VIH en los pacientes en diálisis no debe ser una contraindicación a priori para su inclusión en lista de espera de trasplante renal. Se recomienda que todos los pacientes VIH positivos con enfermedad renal crónica sean evaluados de forma rápida en una unidad de trasplante renal con experiencia para decidir si se pueden incluir en lista de espera.
5. Es muy importante el manejo adecuado del tratamiento inmunosupresor, así como del antirretroviral, por la potencial interacción farmacológica entre ellos.
6. El manejo clínico de estos pacientes debe realizarse con la colaboración multidisciplinaria entre nefrólogos, especialistas en enfermedades infecciosas y farmacólogos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trullas JC, Cofan F, Tuset M, Ricart MJ, Brunet M, Cervera C, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney Int* 2011;79:825-42.

TABLAS

Tabla 1. Causas de afectación renal asociada a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana

Insuficiencia renal aguda <ul style="list-style-type: none"> • Prerenal • Sepsis • Nefropatía tubulointersticial aguda • Farmacológica <ul style="list-style-type: none"> – Pentamidina, foscarnet – Antirretrovirales: cidofovir, adefovir, ritonavir, tenofovir – Antiinfecciosos: aminoglucósidos, anfotericina B, pentamidina, aciclovir, sulfadiazina
Alteraciones hidroelectrolíticas <ul style="list-style-type: none"> • Acidosis metabólica (ATR distal) • Hiponatremia • Hiperpotasemia (insuficiencia suprarrenal o altas dosis trimetoprima)
Insuficiencia renal crónica <ul style="list-style-type: none"> • Hialinosis segmentaria focal asociada a VIH (clásica HIVAN) • Otras enfermedades glomerulares <ul style="list-style-type: none"> – Glomerulonefritis posinfecciosa – Nefropatía membranosa – Glomerulonefritis membrano proliferativa (VHC) – Nefropatía IgA – Lupus-<i>like</i>: IgG, IgA, IgM, C3, C1q • Nefroangiosclerosis asociada a HTA • Nefropatía diabética
Púrpura trombótica trombocitopénica Enfermedad de Goodpasture

ATR: acidosis tubular renal; HIVAN: nefropatía asociada al VIH; HTA: hipertensión arterial; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Criterios de selección para trasplante renal en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana

	España (GESIDA/GESITRA/ONT)	Estados Unidos National Institutes of Health Trial
Complicaciones oportunistas	Ausencia de infecciones oportunistas definitorias de sida Se permiten antecedentes de tuberculosis, neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> y candidiasis esofágica No historia de neoplasias definitorias de sida	Se permite una historia previa de infecciones o neoplasias oportunistas si el paciente ha recibido un tratamiento adecuado y no hay evidencia de actividad. Las únicas contraindicaciones que se mantienen son criptosporidiosis crónica, infecciones fúngicas multirresistentes, leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfoma y sarcoma de Kaposi sistémico ^a
Recuento linfocitos-T CD4	> 200 células/mm ³	> 200 células/mm ³
Carga viral VIH	Indetectable ^b	Indetectable

GESIDA: Grupo de Estudio del sida; GSITRA: Grupo de Estudio de Infección en pacientes Trasplantados; ONT: Organización Nacional de Trasplantados; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^aSi existe historia de coccidiomicosis pulmonar, sarcoma de Kaposi cutáneo, carcinoma in situ anogenital, carcinoma cutáneo basocelular y espinocelular y tumores sólidos con tratamiento curativo, el paciente debe permanecer libre de enfermedad desde al menos cinco años antes del trasplante. Si existe historia de carcinoma de células renales, debe permanecer libre de enfermedad desde al menos dos años antes del trasplante.

^bEn pacientes sin criterios inmunológicos y clínicos para iniciar tratamiento antirretroviral de gran actividad pretrasplante, se admite viremia detectable.

Tabla 3. Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)
<i>Inhibidores TI, análogos nucleósido (NRTI)</i>		
Abacavir	No requiere ajuste de dosis No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con CI < 50 ml/min (por separado, ajustar dosis adecuadamente)	Dosis habitual HD: administrar independientemente de la sesión de HD, ya que se elimina mínimamente
ddl (didanosina, cápsulas entéricas)	≥ 60 kg CI ≥ 60: 400 mg c/24 h CI 30-59: 200 mg c/24 h CI 10-29: 125 mg c/24 h CI < 10: 125 mg c/24 h	HD/CAPD: 125 mg c/24 h; los días de HD administrar post-HD/CAPD (no requiere suplemento)
	< 60 kg CI ≥ 60: 250 mg c/24 h CI 30-59: 125 mg c/24 h CI 10-29: 125 mg c/24 h CI < 10: no existen presentaciones adecuadas. Emplear Videx® polvo para solución pediátrica 75 mg/24 h	HD/CAPD: no existen presentaciones adecuadas. Emplear Videx® polvo para solución pediátrica 75 mg/24 h
FTC (emtricitabina)	En cápsulas: CI ≥ 50: 200 mg c/24 h CI 30-49: 200 mg c/48 h CI 15-29: 200 mg c/72 h CI < 15: 200 mg c/96 h En solución (10 mg/ml)*: CI ≥ 50: 240 mg (24 ml) c/24 h CI 30-49: 120 mg (12 ml) c/24 h CI 15-29: 80 mg (8 ml) c/24 h CI < 15: 60 mg (6 ml) c/24 h Truvada®: no administrar a pacientes con CI < 30 ml/min	HD: en comprimidos 200 mg c/96 h, en solución (10 mg/ml) 60 mg (6 ml) c/24 h Los días de HD administrar post-HD No se ha estudiado en diálisis peritoneal Truvada®: no administrar a pacientes en HD (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)
d4T (estavudina)	≥ 60 kg CI ≥ 50: 40 mg c/12 h CI 26-49: 20 mg c/12 h CI ≤ 25: 20 mg c/24 h	HD: 20 mg c/24 h; los días de HD administrar post-HD

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)
	< 60 kg CI \geq 50: 30 mg c/12 h CI 26-49: 15 mg c/12 h CI \leq 25: 15 mg c/24 h	HD: 15 mg c/24 h; los días de HD administrar post-HD
3TC (lamivudina)	CI \geq 50: 150 mg c/12h o 300 mg c/24 h CI 30-49: 150 mg c/24 h (primera dosis de 150 mg) CI 15-29: 100 mg c/24 h (primera dosis 150 mg) CI 5-14: 50 mg c/24 h (primera dosis 150 mg) CI < 5: 25 mg c/24 h (primera dosis 50 mg) No administrar Combivir® y Trizivir® si CI < 50 ml/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)	HD: 25 mg c/24 h (primera dosis 50 mg) Los días de la HD, administrar post-HD
TDF (tenofovir)	CI \geq 50: no requiere ajuste de dosis CI 30-49: 300 mg c/48 h CI 10-29: 300 mg c/72 a 96 h No hay recomendaciones disponibles para pacientes con CI < 10 sin HD	HD: habitualmente 300 mg una vez por semana, después de una de las sesiones (asumiendo 3 sesiones de diálisis semanales de 4 h)
<i>Inhibidores TI análogos nucleótidos (NtA)</i>		
AZT (zidovudina)	Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT) CI 10-50: 250-300 mg c/12 h CI < 10: 250-300 mg c/24 h No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con CI < 50 ml/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)	300 mg c/24 h HD/CAPD: no afecta la eliminación de AZT y aumenta la eliminación de GAZT. Por precaución, se recomienda administrar la dosis diaria post-HD/CAPD.

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)
<i>Inhibidores de la TI, no análogos (NNRTI)</i>		
EFV (efavirenz)	<p>No requiere ajuste de dosis</p> <p>Atripla®: en pacientes con CI < 50 ml/min, utilizar los principios activos por separado</p>	<p>HD: no parece necesario ajustar la dosis</p> <p>CAPD: un estudio farmacocinético preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis (datos de un solo paciente)</p>
NVP (nevirapina)	<p>No requiere ajuste de dosis</p>	<p>HD: los días de HD, se recomienda administrar la dosis después de la HD o un suplemento de 200 mg poshemodiálisis</p>
ETR (etravirina)	<p>No requiere ajuste de dosis</p>	<p>HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD</p>
<i>Inhibidores de la proteasa (IP)</i>		
ATV (atazanavir)	<p>No requiere ajuste de dosis</p>	<p>HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD</p> <p>HD: se recomienda su uso potenciado (ATV/r 300/100) para compensar el descenso de concentración de ATV (reducción del 28 % en el AUC de ATV los días sin HD y del 42 % los días de HD; la eliminación a través de la HD es de solo el 2 %). Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible. (Según la ficha técnica del producto, no se recomienda el uso de ATV/r en HD por falta de datos)</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)
DRV (darunavir)	IR leve, moderada o grave: no requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD
FPV (fosamprenavir)	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD
LPV/r (lopinavir/r)	No requiere ajuste de dosis	HD: el AUC de LPV/r en 13 pacientes en HD fue equivalente al de pacientes con función renal normal. No ajuste de dosis CAPD: no hay datos. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de lopinavir y ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de CAPD
RTV (ritonavir)	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD
SQV (saquinavir)	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de SQV, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD. Datos de un paciente indican escasa eliminación a través de HD
TPV (tipranavir)	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de TPV/RTV, no es de esperar que se eliminen en las sesiones de HD/CAPD

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)
<i>Inhibidores de la fusión</i>		
Enfuvirtide (T-20)	No requiere ajuste de dosis	HD: no requiere ajuste de dosis
<i>Inhibidores correceptor CCR5</i>		
MVR (maraviroc)	<p>En ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 probablemente no requiera ajuste de dosis</p> <p>Solo se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con CI < 80 ml/min y que están recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4, como los IP (excepto TPV/r), ketoconazol, itraconazol, claritromicina o telitromicina: en estos casos administrar 150 mg c/24 h.</p> <p>Si el CI es < 30 ml/min, se recomienda mucha precaución</p> <p>Con CI < 80 ml/min y en combinación con FPV/r, administrar 150 mg c/12 h</p>	<p>HD: en ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 no se requiere ajuste de dosis. En presencia de estos, dosificar igual que para CI < 80 ml/min (datos limitados)</p>
<i>Inhibidores de la integrasa</i>		
RAL (raltegravir)	No requiere ajuste de dosis	<p>HD: no es probable que RAL se elimine significativamente a través de la HD. Datos de dos pacientes con ERCA mostraron la ausencia de eliminación de RAL durante una sesión de HD de 4 horas</p>

CAPD: diálisis peritoneal continua ambulatoria; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; HD: hemodiálisis; IR: insuficiencia renal; NNRTI: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; NRTI: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; NtA: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos.

Tabla 4. Consideraciones del tratamiento antirretroviral en el trasplante renal

NRTI (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos)

NtA (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos)

- Emplear preferentemente 2 NRTI o 2 NRTI + 1 NtA: tenofovir-emtricitabina-lamivudina o abacavir-lamivudina)
- Asociar la pauta anterior a un inhibidor de la integrasa (raltegravir)
- Tenofovir: estrecha monitorización de la función renal
- Abacavir: no emplearlo en pacientes HLA-B57 (riesgo de hipersensibilidad)

NNRTI (inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos)

IP (inhibidores de la proteasa)

- Pueden utilizarse en combinación con 2 NRTI
- IP: inhibición del metabolismo CyA/FK (reducción muy importante de la dosis y el intervalo)
- NNRTI: inducción del metabolismo CyA/FK (aumento de dosis)

Antirretrovirales recientes

- Deben emplearse en combinación con 2 NRTI
- Raltegravir (inhibidor de la integrasa): no interacciones CYP3A4
- Enfuvirtide T-20 (inhibidores de la fusión): requiere administración subcutánea
- Maraviroc (antagonistas receptor R5): no interacciones con CYP3A4. No obstante, es un sustrato del CYP450 (los niveles pueden afectarse con el empleo de inductores o inhibidores)

CyA: ciclosporina; FK: tacrolimus.

Tabla 5. Interacciones farmacológicas entre los antirretrovirales y el tratamiento inmunosupresor en el trasplante renal

1. CyA/FK + IP (inhibición enzimática)

- AUMENTO muy marcado de niveles de CyA/FK
- Riesgo de toxicidad (renal, neurológica)
- Requiere marcada reducción de dosis de CyA/FK (80-90 %)

2. CyA/FK + NNRTI (inducción enzimática)

- DISMINUCIÓN de niveles de CyA/FK (menos intensa)
- Riesgo de rechazo
- Requiere aumento de dosis CyA/FK

3. NRTI; inhibidores de la integrasa; inhibidores del correceptor CCR5

- No interacción

CyA: ciclosporina; FK: tacrolimus; IP: inhibidores de la proteasa; NNRTI: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; NRTI: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

PRUEBAS DE IMAGEN EN EL TRASPLANTE RENAL (ESTUDIO PREVIO)

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

VALORACIÓN UROLÓGICA

VALORACIÓN VASCULAR

VALORACIÓN CARDIOLÓGICA

VALORACIÓN HEPÁTICA

DESCARTAR NEOPLASIAS

BIBLIOGRAFÍA

**Dra. Nuria Esforzado Armengol¹, Dr. Carlos Nicolau Molina²,
Dr. Lluís Perí Cusi³, Dr. Antonio Francino Batlle⁴**

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, ²Servicio de Radiodiagnóstico,

³Servicio de Urología, ⁴Servicio de Cardiología.

Hospital Clínic. Barcelona.

Para la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada, el trasplante renal es el tratamiento de elección. El proceso de evaluación del potencial receptor se debe hacer de forma multidisciplinar por un equipo de trasplante que ha de incluir nefrólogo, urólogo, inmunólogo y radiólogo, además de otros especialistas acordes con las comorbilidades de cada paciente.

Las técnicas de imagen necesarias para la inclusión de un paciente en lista de espera para trasplante renal deben permitir una valoración:

1. Urológica.
2. Vascular.
3. Cardiológica.
4. Hepática.
5. Descarte de neoplasias.

VALORACIÓN UROLÓGICA

Ecografía abdominal

- a. **Tamaño de los riñones nativos.** Es importante en pacientes con poliquistosis renal (PQR) para valorar problemas de espacio o la existencia de quistes complicados que precisen nefrectomía pretrasplante.
- b. **Descartar enfermedad renal quística adquirida (ERQA)** por el riesgo de quistes complicados y malignización (prevalencia del 3,4 % de carcinoma renal en la ERQA).

Indicaciones:

1. Todos los pacientes para su inclusión en lista de espera (excepto si tienen tomografía axial computarizada [TAC] o resonancia magnética nuclear [RMN] abdominal).
2. Anual si existe una hepatopatía evolucionada (virus de la hepatitis C [VHC]+, virus de la hepatitis B [VHB]+, otras causas de hepatopatía) y para descartar hepatocarcinoma (HCC).
3. Cada dos años en todos los demás pacientes (aconsejable).

Si existe una PQR con gran tamaño renal, será el urólogo quien decidirá la indicación de TAC abdominal para valorar la necesidad de nefrectomía pretrasplante.

C.U.M.S.

- a. **Capacidad vesical** que, en algunos pacientes, puede ser muy pequeña, incrementando el riesgo de complicaciones posoperatorias (retención aguda de orina (RAO), fistula urinaria, infecciones urinarias).
- b. **Residuo posmiccional**, frecuente en pacientes con patología prostática o estenosis de uretra (mayor riesgo de RAO y de infecciones urinarias).
- c. **Reflujo vesicoureteral** (mayor riesgo de infecciones urinarias).

Indicaciones:

1. Pacientes con insuficiencia renal por nefropatía de causa urológica.
2. Anuria de más de cinco años de evolución.
3. Paciente de cualquier edad con sintomatología miccional.

VALORACIÓN VASCULAR

Angio-TAC aorto-iliaca y esplénica

- Si hay alergia al yodo: **angio-TAC «sin» contraste.**
En caso de paciente con patología vascular avanzada o retrasplante, se ha de solicitar DIVAS con CO₂ (si no es posible, valorar *angio-TAC* con contraste y con tratamiento previo de desensibilización).
- Si hay insuficiencia renal en situación de prediálisis: **angio-TAC «sin» contraste.**
En caso de paciente con patología vascular avanzada o retrasplante, solicitar DIVAS con CO₂.
- Si hay filtrado glomerular estimado < 30 ml/min, la **angio-RMN está «contraindicada»** (toxicidad por gadolinio).

Indicaciones:

- Edad > 40 años.
- Retrasplante.
- Diabetes mellitus.
- Enfermedad cardiovascular asociada (accidente cerebral vascular, insuficiencia cardíaca, vasculopatía) y/o dos factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial [HTA], dislipemia, tabaquismo, obesidad).
- Además:
 - A la entrada en lista de espera.
 - Cada dos años si hay patología vascular en la exploración basal.
 - Cada cinco años si no hay patología vascular en la exploración basal.

VALORACIÓN CARDIOLÓGICA

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en la etapa posterior al trasplante renal, por lo que es muy importante diagnosticar y corregir aquellas patologías subsidiarias de tratamiento antes del trasplante.

Radiografía de tórax

En pacientes de riesgo bajo es suficiente la realización de una radiografía de tórax junto con un electrocardiograma (ECG) y una buena exploración física.

Indicaciones:

Todos los pacientes:

- A la entrada en la lista de espera.
- Aconsejable repetirla cada dos años.

Ecocardiografía

Es necesaria para determinar la función ventricular y descartar patología estructural.

Indicaciones:

Todos los pacientes, a excepción de los jóvenes (edad < 40 años) sin HTA y con auscultación cardíaca y ECG estrictamente normales.

1. A la entrada en la lista de espera.
2. Repetir cada dos años.

Prueba de isquemia: ECO de estrés (esfuerzo o dobutamina o isotópica)

Indicaciones:

1. Mayores de 50 años.
2. Diabetes mellitus.
3. Pacientes con dos factores de riesgo (tabaquismo, dislipemia y/o HTA).
4. Además:
 - A la entrada en la lista de espera.
 - Cada dos años en pacientes > 60 años (a pesar de no haber cambios clínicos en la anamnesis, la auscultación o el ECG).

Interconsulta a Cardiología para valorar cateterismo cardíaco

Indicaciones:

1. Sintomatología (ángor o disnea).
2. Antecedente de cardiopatía isquémica conocida (ángor, infarto).
3. Además:
 - A la entrada en la lista de espera.
 - Si resultado positivo para isquemia.

VALORACIÓN HEPÁTICA

Es imprescindible realizar un estudio básico que descarte una hepatopatía, por las razones siguientes:

- a. La elevada frecuencia de infección por el VHC en la población con insuficiencia renal avanzada (el 15 % de los pacientes en lista de espera para trasplante renal en el Hospital Clínic son anti-VHC+).
- b. El pronóstico evolutivo de la hepatopatía después del trasplante depende de la situación antes de este (la supervivencia a los diez años de pacientes con trasplante renal y cirrosis hepática en el momento del trasplante es del 26 %, mientras que la supervivencia es del 65 % si hay VHC+ pero sin cirrosis hepática y del 80 % si no hay ni cirrosis hepática ni VHC+).

Ecografía abdominal

Indicaciones:

1. En todos los pacientes, junto con la valoración de sus riñones nativos.
2. Especialmente en pacientes con antecedentes de hábito enólico, VHC+ y/o VHB+.
3. Frecuencia anual si hay hepatopatía subyacente, para descartar signos de hepatopatía avanzada (hígado nodular, esplenomegalia) o carcinoma hepatocelular (HCC).

En caso de hallar datos ecográficos de hepatopatía, deberá completarse el estudio con biopsia hepática transyugular y estudio hemodinámico, *excepto*

to cuando la ecografía muestre un hígado de aspecto normal con ausencia de esplenomegalia y si no hay intención de tratamiento con interferón (por edad > 65 años, contraindicación médica, negativa del paciente, otras causas de hepatopatía no VHC+).

DESCARTAR NEOPLASIAS

Mamografía anual

En mujeres > 40 años o < 40 años con antecedentes familiares de primer grado de neoplasia de mama.

Ecografía abdominal

Anual si existe hepatopatía y cada dos años en el resto de los pacientes (semestral si hay ERQA).

Fibrocolonoscopia basal

1. Si hay historia personal de poliposis colónica o cáncer colorrectal (CCR).
2. En pacientes > 50 años, si hay antecedente de poliposis o CCR familiar (de primer grado).
3. En ambos casos valorar seguimiento por Clínica d'Alt Risc de Càncer Colo-Rectal.

Tabla 1. Resumen

Exploración	Valoración en lista de espera
Radiografía de tórax	Basal Cada 2 años
Ecografía de abdomen (si no hay TAC/RMN)	Basal Anual (hepatopatía) Cada 2 años (resto de pacientes)
Angio-TAC	Basal (si edad > 40 años, retrasplante, DM, enfermedad cardiovascular o dos FRCV) Cada 2 años (si hay patología vascular basal) Cada 5 años (si no hay patología vascular previa)
C.U.M.S.	Basal (si hay uropatía, anuria > 5 años y/o síntomas miccionales)
Ecocardiografía	Basal (excepto si edad < 40 años, sin HTA y con ECG y exploración física y auscultación cardíaca normales) Cada 2 años (si edad > 60 años, aunque no haya cambios clínicos)

Exploración	Valoración en lista de espera
Prueba de isquemia	Basal (si edad > 50 años, si DM, o si hay dos FRCV) Repetir si hay cambios clínicos Cada 2 años (si edad > 60 años, a pesar de no haber cambios clínicos)
Cateterismo (IC Cardiología)	Si hay sintomatología (ángor, disnea) o antecedentes de cardiopatía isquémica previa
Mamografía	Basal (mujeres > 40 años y < 40 años si hay antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama) Anual (si presenta los criterios previos)
Fibrocolonoscopia	Basal (siempre que haya antecedentes personales de poliposis colónica o CCR) Basal (en pacientes > 50 años si hay antecedentes familiares de poliposis colónica o de CCR) Valorar seguimiento en Clínica d'Alt Riesgo de CCR

CCR: cáncer colorrectal; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 20;0750(5):890-8.
2. Scandling JD. Kidney transplant candidate evaluation. *Semin Dial* 2005;18(6):487-94.
3. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, Suki WN, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001;71(9):1189-204.
4. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29(1):257-63.

PRUEBAS DE IMAGEN EN EL TRASPLANTE RENAL (MONITORIZACIÓN)

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

MONITORIZACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL:

FUNCIÓN INMEDIATA

MONITORIZACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL:

FUNCIÓN RETRASADA (NECROSIS TUBULAR AGUDA)

DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA RENAL

OBSTRUCCIÓN URINARIA

BIOPSIA RENAL

NEFROSTOMÍA

PUNCIÓN DE UNA COLECCIÓN Y COLOCACIÓN DE DRENAJE

ECOGRAFÍA CAROTÍDEA

DENSITOMETRÍA ÓSEA

Dr. Frederic Cofán Pujol¹, Dr. Carles Nicolau Molina²

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal; ²Servicio de Radiodiagnóstico.

Hospital Clínic. Barcelona

MONITORIZACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL: FUNCIÓN INMEDIATA

Renograma isotópico

- En el día 1-2 postrasplante renal (TR) inicial se realizará un renograma isotópico mediante Tcm99-MAG3.
- Proporciona información funcional (curva del renograma y distribución del trazador en el parénquima) y descarta áreas hipoperfundidas por problemas técnicos.
- Si el paciente presenta diuresis inmediata con mejoría de la función renal, no se repetirá la exploración.
- En caso de necrosis tubular aguda (NTA) post-TR oligúrica (necesidad de diálisis post-TR) o NTA con diuresis conservada (persistencia de cifras elevadas de creatinina), se repetirá la exploración (una o dos veces por semana) con el fin de valorar la evolución de la curva.

Ecografía

- Durante el día 2-3 post-TR se realizará una primera ecografía abdominal completa y un estudio Dúplex-Doppler de los vasos principales (arteria y vena renal) y de los vasos intrarrenales.
- Proporciona información anatómica del injerto renal (tamaño, ecoestructura, vía urinaria, colecciones perirrenales) y de la vascularización intra y extrarrenal.
- Actualmente disponemos de la ecografía con contraste, que proporciona información funcional del injerto de forma similar al renograma; además, permite el diagnóstico de la necrosis cortical y de los infartos renales.
- Si no existen hallazgos patológicos en la primera ecografía y la evolución clínico-funcional es correcta, no es imprescindible realizar una nueva ecografía.
- En caso de NTA post-TR, se repetirá juntamente con el renograma isotópico. En este último caso solo se realizará una *ecografía renal Doppler*.
- Después del alta hospitalaria y en ausencia de disfunción renal, se aconseja realizar una ecografía renal anual.

MONITORIZACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL: FUNCIÓN RETRASADA (NECROSIS TUBULAR AGUDA)

- La monitorización se realizará mediante renograma isotópico y eco-Doppler renal. La periodicidad vendrá determinada según el criterio clínico (habitualmente 1-2 por semana).
- En caso de deterioro del renograma y/o de la ecografía (empeoramiento de la curva del renograma y/o de los parámetros ecográficos), se indicará una biopsia renal para descartar un rechazo agudo sobreañadido.

- En caso de mejoría progresiva del renograma y/o la ecografía, se mantendrá una actitud expectante a la espera de recuperar la función renal.
- En caso de NTA prolongada, se realizará una biopsia renal a partir de 10-14 días en todos los casos (independientemente del resultado de las exploraciones) con el fin de descartar un rechazo agudo subclínico.

DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA RENAL

Primera fase: historia clínica

Ante un deterioro de la función renal (elevación de las cifras de creatinina sérica) hay que hacer una valoración clínica y una exploración física exhaustivas, que en muchos casos ya orientan sobre la causa (prerenal, renal o posrenal).

Segunda fase: ecografía

El eco-Doppler renal es una técnica de gran utilidad en la evaluación del injerto renal. Permite orientar sobre la causa del deterioro renal (parenquimatoso, urológico o vascular).

- **Causa urológica:** es de especial importancia descartar la obstrucción de la vía urinaria, observada por un grado variable de dilatación de esta. En algunos casos también orienta acerca de la causa de la obstrucción: extrínseca (colección perirrenal), intrínseca (estenosis de la unión urétero-vesical o pieloureteral, patología prostática) o intraluminal (litiasis, coágulos). Además también permite orientar el nivel de la obstrucción (estenosis pieloureteral, urétero-vesical o tramo urinario inferior).
- **Causa parenquimatosa:** proporciona información sobre el tamaño, la ecoestructura y el grosor de la cortical. Permite orientar un rechazo agudo (aumento del tamaño del injerto, edema de pirámides, pérdida de diferenciación córtico-medular y aumento de los índices de resistencia [IR]). No obstante, la ausencia de estos datos no excluye el rechazo agudo.
- **Causa vascular:** el eco-Doppler permite orientar la causa vascular (estenosis de la arteria renal, trombosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal, fístula arteriovenosa).

Tercera fase

El abordaje diagnóstico posterior se realizará en función de la causa de la insuficiencia renal.

OBSTRUCCIÓN URINARIA

La dilatación de la vía urinaria detectada por ecografía en el injerto renal se manifiesta en la ecografía por una dilatación del sistema pielocalicilar. Inicialmente hay que descartar:

- **Obstrucción urinaria baja:** patología del cuello vesical, prostática o uretral.
- **Dilatación pasiva por reflujo:** repetir la ecografía tras el vaciado vesical.

La obstrucción urinaria del injerto renal puede ser **extrínseca** (coleción perirrenal), **intraluminal** (litiasis, coágulo) o **intrínseca** (estenosis de la unión urétero-vesical por isquemia o de origen técnico). Puede manifestarse de tres formas:

- **Tipo 1:** la insuficiencia renal aguda oligúrica con dilatación de la vía urinaria es una *situación clínica urgente* que requiere una derivación de la vía urinaria según protocolo (nefrostomía ecodirigida, catéter ureteral o cirugía urgente). Posteriormente se realizará una pielografía por nefrostomía.
- **Tipo 2:** la disfunción renal moderada no oligúrica acompañada de grados variables de ectasia o dilatación pielocalicilar permite una orientación inicial más conservadora (uro-RMN si $\text{ClCr} > 30 \text{ ml/min}$). No obstante, en muchos casos habrá que colocar una nefrostomía y realizar una pielografía diagnóstica por nefrostomía. La interpretación de las imágenes de la pielografía se realizará en función de la evolución de las cifras de creatinina con la nefrostomía abierta.
- **Tipo 3:** la dilatación de la vía urinaria sin repercusión aparente de la función renal es una entidad de difícil diagnóstico, que será consensuada por el equipo médico-quirúrgico. En estos casos es útil practicar un renograma con furosemida (comentar el caso con el servicio de medicina nuclear).

BIOPSIA RENAL

- La biopsia renal se realiza bajo control ecográfico y debe ser hecha por personal experto en radiología intervencionista y en la técnica Doppler.
- Está indicada en:
 1. Sospecha clínica de un rechazo agudo.
 2. Ante un deterioro no explicado de la función renal o proteinuria progresiva.
 3. NTA prolongada.
 4. Biopsia de protocolo: protocolo aprobado por el Hospital Clínic. A todos los pacientes trasplantados renales se les realizará una biopsia renal a los 3 y 12 meses.
- El mismo día de la biopsia hay que realizar un estudio ecográfico basal con el fin de descartar la causa obstructiva y especialmente la causa vascular (estenosis de la arteria renal). En estos casos se anula la biopsia renal.
- El eco-Doppler orienta sobre el lugar más adecuado para realizar la biopsia renal; en especial, hay que descartar la existencia de arterias polares anómalas o asas intestinales interpuestas.

- Confirmar que están disponibles el resultado de la hemostasia y el consentimiento informado.

NEFROSTOMÍA

- Es el tratamiento de elección en la obstrucción urinaria aguda con oligoanuria e insuficiencia renal.
- Constituye una urgencia médica.
- La colocación de una nefrostomía debe ser ecodirigida y realizada por personal experto en radiología intervencionista.
- Verificar si se dispone de la hemostasia y del consentimiento informado.
- En caso de no poder colocar la nefrostomía, se intentarán otras alternativas (cateterismo ureteral o nefrostomía quirúrgica).

PUNCIÓN DE UNA COLECCIÓN Y COLOCACIÓN DE DRENAJE

- La existencia de una colección perirrenal puede tener diferentes causas (linfocele, urinoma, hematoma o absceso).
- En ocasiones es necesaria la punción diagnóstica ecodirigida de la colección mediante aguja fina para obtener una muestra y analizarla.
- La colocación del drenaje estará indicada en algunos casos (linfocele obstructivo no candidato a marsupialización laparoscópica, absceso, urinoma). Siempre requiere consensuarlo con el urólogo y el nefrólogo de la unidad de trasplante renal.

ECOGRAFÍA CAROTÍDEA

- **Técnica:** el diagnóstico de la arteriosclerosis subclínica consiste en la realización de una ecografía carotídea con determinación del grosor del complejo íntima-media, número y ecoestructura de placas de ateroma, calibre del vaso y grado de estenosis.
- **Fundamento:** está demostrado que las alteraciones detectadas en la ecografía carotídea tienen un elevado valor predictivo de presentar complicaciones cardiovasculares (coronarias y cerebrales). Es un marcador de enfermedad cardiovascular e identifica pacientes de alto riesgo que deberán recibir enérgicas medidas de prevención cardiovascular.
- **Periodicidad:** un estudio basal en el período postrasplante inicial, para conocer el estado cardiovascular. Si es normal, cada dos años. Si es patológica, cada año. En los pacientes con ecografía carotídea patológica habrá que extremar las medidas

terapéuticas y de prevención de todos los factores de riesgo cardiovascular.

DENSITOMETRÍA ÓSEA

- **Técnica:** densitometría ósea en columna lumbar y cuello femoral.
- **Fundamento:** en los pacientes trasplantados renales, el riesgo de fractura es cinco veces más frecuente que en la población general y especialmente en aquellos que tienen factores de riesgo. Además, el tratamiento con esteroides provoca una pérdida de masa ósea en los 6 meses post-TR que se suele recuperar parcialmente al año.
- **Periodicidad:** se establecen tres grupos:
 1. En pacientes con factores de riesgo de osteoporosis (tratamiento previo con esteroides, mayores de 60 años, mujeres posmenopáusicas, antecedentes de fracturas), habrá que realizar densitometría ósea en el post-TR inicial. Luego se recomienda a los 6 meses, a los 12 meses y después anualmente.
 2. En pacientes que reciben tratamiento con fármacos que actúan sobre el remodelado óseo (cinacalcet, calcitriol, bifosfonatos, calcitonina): basal y anualmente.
 3. En ausencia de factores de riesgo: como en la población general.

PRUEBAS DE IMAGEN EN EL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

EVALUACIÓN DE LOS POTENCIALES DONANTES RENALES VIVOS

EVALUACIÓN DE LOS RECEPTORES RENALES DE DONANTE VIVO POTENCIALES

ANEXOS

**Dr. Ignacio Revuelta Vicente¹, Dr. Fritz Diekmann¹,
Dra. Carmen Sebastià Cerqueda², Dr. Lluís Perí Cusí³,
Dra. Mireia Musquera Felip³**

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal; ²Servicio de Radiodiagnóstico;

³Servicio de Urología. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal de donante vivo se considera la mejor opción en cuanto a términos de supervivencia del paciente y del injerto en relación con otras terapias sustitutivas renales como son la donación de cadáver o la diálisis. Requiere un estudio exhaustivo tanto en el donante como en el receptor, a fin de evitar problemas futuros en el primero y asegurar un buen funcionamiento en el segundo, así como para garantizar un planteamiento quirúrgico adecuado con el objetivo de evitar complicaciones.

Para la valoración radiológica del potencial donante renal de vivo, se requieren diferentes pruebas de imagen. En un primer tiempo, y dentro de un protocolo básico de valoración, con pruebas de imagen incruentas, para el *screening* de procesos que pudieran contraindicar la donación, tanto a nivel médico como quirúrgico, así como pruebas de imagen orientadas al enfoque anestésico de la nefrectomía. En un segundo tiempo, técnicas más sofisticadas para el estudio del árbol vascular, para precisar los hallazgos encontrados en las pruebas iniciales, así como pruebas específicas individualizadas para cada caso de estudio.

EVALUACIÓN DE LOS POTENCIALES DONANTES RENALES VIVOS

A continuación se detalla un protocolo básico que se aplicará a todos los donantes potenciales, independientemente de sus perfiles clínicos, quirúrgicos, psicológicos y sociales.

Protocolo básico que realizar en todos los candidatos a la donación

- Radiografía de tórax póstero-anterior y lateral.
- Radiografía de abdomen.
- Ecografía abdominal (incluido estudio renovesimal).
- Si el donante potencial es mayor de 50 años:
 - *Ecocardiograma transtorácico bimodal* si es mayor de 50 años con o sin factores de riesgo cardiovascular.
 - *Prueba de esfuerzo con gammagrafía de perfusión miocárdica (SPECT: tomografía computarizada de emisión monofotónica)* si es mayor de 50 años con o sin factores de riesgo cardiovascular.
 - *Fibrocolonoscopia* en pacientes con antecedentes familiares de neoplasia, personales de poliposis colónica y/o CEA alterados y alteración del ritmo deposicional y sangre oculta en heces.
- Si el donante potencial es de sexo femenino:
 - Ecografía ginecológica.
 - Mamografía.
- Si el donante potencial es varón y con edad mayor de 50 años:
 - *Ecografía prostática transrectal* si el tacto rectal es patológico o el PSA alto, con biopsia prostática transrectal.
- **Espirometría pulmonar** forzada con volúmenes pulmonares si el donante potencial tiene hábito tabáquico.

- **TCMD** (tomografía computarizada multidetector) abdominal con reconstrucciones tridimensionales de vasos renales (arteriales y venosos) y topograma o radiografía de abdomen para ver la vía urinaria en fase excretora en pacientes sin factores de riesgo para tumor de vías; realizar tomografía computarizada en fase excretora en donantes con factores de riesgo para tumor de vías.

Con el fin de llevar a cabo un buen estudio y de cara a la organización de un programa de trasplante renal de donante vivo, para garantizar su agilidad y términos de eficiencia, el protocolo de estudio lo podemos diferenciar en una fase o estudio inicial, donde se hace un *screening* en función de los factores de riesgo, y una fase final superada la inicial, donde se completa el estudio con pruebas más sofisticadas para plantear la potencial cirugía.

Estudio inicial de valoración del donante renal vivo potencial

- Radiografía de tórax póstero-anterior y lateral.
- Radiografía de abdomen.
- Ecografía abdominal (incluido estudio renovesimal).
- Si el donante potencial es mayor de 50 años:
 - *Ecocardiograma transtorácico bimodal* si es mayor de 50 años con o sin factores de riesgo cardiovascular.
 - *Prueba de esfuerzo con gammagrafía de perfusión miocárdica (SPECT)* si es mayor de 50 años con o sin factores de riesgo cardiovascular.
 - *Fibrocolonoscopia* en pacientes con antecedentes familiares de neoplasia, personales de poliposis colónica y/o CEA alterados y alteración del ritmo deposicional y sangre oculta en heces.
- Si el donante potencial es de sexo femenino:
 - Ecografía ginecológica.
 - Mamografía.
- Si el donante potencial es varón y con edad mayor de 50 años:
 - *Ecografía prostática transrectal* (sobre todo si PSA elevado y tacto rectal patológico), con biopsia prostática transrectal.

Estudio final de valoración del donante renal vivo potencial

- **TCMD** abdominal con reconstrucciones tridimensionales de los vasos renales (arteriales y venosos) y topograma o radiografía de abdomen para ver la vía urinaria en fase excretora en pacientes sin factores de riesgo para tumor de vías; realizar tomografía computarizada en fase excretora en donantes con factores de riesgo para tumor de vías.
- **Radiografía de tórax** póstero-anterior y lateral (repetirla para el preoperatorio quirúrgico).
- **Filtrado glomerular isotópico con reserva renal.** Ante un donante potencial con filtrado glomerular y/o aclaramiento de creatinina plasmática bajo o en el límite bajo, se procederá a la realización de *estimación isotópica* en momento basal y tras sobrecarga.

Aunque se ha optimizado el estudio según los diferentes estudios y los perfiles clínicos, quirúrgicos, psicológicos y sociales del donante potencial, y

se ha elaborado el estudio básico de la donación, se hace necesaria la individualización de las pruebas de imagen de estudio en el donante vivo potencial.

Individualización de las pruebas de imagen en el donante renal vivo potencial

Se realizarán las diferentes pruebas de imagen ajustadas a los antecedentes médicos y/o familiares del donante potencial, así como pruebas con mayor sensibilidad y especificidad para definir hallazgos encontrados en las pruebas realizadas en el protocolo básico.

1. Si el donante potencial tiene *factores de riesgo cardiovascular* (factores de riesgo cardiovascular de Framingham: edad mayor de 45 años en varones; mayor de 50 años en mujeres; hipertensión arterial [HTA]; dislipemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico, antecedentes familiares y enfermedad cardiovascular prematura):
 - **Ecocardiograma transtorácico bimodal:** para valorar cardiopatía, patología valvular cardíaca, arritmias o alteraciones sugestivas de isquemia cardíaca silente antigua, así como alteraciones estructurales en el endocardio, miocardio y pericardio, o alteraciones septales interventriculares.
 - **Prueba de esfuerzo con gammagrafía de perfusión miocárdica (SPECT)** en esfuerzo y reposo: ante la sospecha de cardiopatía isquémica.
 - **Eco-Doppler carotídeo:** para valorar ateromatosis carotídea en relación con el riesgo cardiovascular o, si el donante potencial presenta dislipemia, la existencia de algún trombo carotídeo que pudiera asociar riesgo de embolismo cerebral en el posoperatorio.
 - **Eco-Doppler de las extremidades inferiores:** para valorar isquemia arterial periférica (sobre todo si presenta clínica de claudicación intermitente a partir de grado IA).
2. Ante *asimetría renal*, sospecha de *estenosis de arteria renal* o datos de *anormalidad urológica*:
 - **TCMD de las arterias renales:** con la TCMD que se realiza en el protocolo básico es suficiente para valorar una sospecha de estenosis de arteria renal en la ecografía previa, así como la presencia de ateromatosis aórtica ante un paciente con riesgo cardiovascular. En el estudio arterial de la TCMD del donante vivo, que cubre hasta los polos inferiores renales, no se estudia la aorta abdominal distal ni el sector ilíaco, estudio que debería añadirse en pacientes cardiopatas.
 - **Renograma:** para valorar la función diferencial en ambos riñones y confirmar si la asimetría renal comporta afectación en la función de un riñón o de ambos.
 - La **uro-resonancia magnética** y la **urografía intravenosa** han quedado sustituidas por la TCMD, al realizarse topograma en fase excretora.
 - **Cistografía miccional seriada:** si el donante potencial ha padecido infecciones de repetición (descartar alteraciones anatómicas predisponentes como reflujo vésico-ureteral). En patología benigna prostática o cirugías previas ginecológicas, hay que valorar la capacidad vesical y el residuo posmiccional.

- **Urodinamia:** si el/la donante potencial presentara disfunción urinaria de naturaleza funcional.
3. Si el donante potencial presenta *tuberculosis* pasada o algún grado de *patología pulmonar*, así como otros hallazgos patológicos en la radiografía de tórax que no supongan contraindicación médica para la donación, se deberá efectuar:
 - **Tomografía axial computarizada (TAC) torácica:** para definir patología pulmonar (TAC de alta resolución), mediastínica, pleural o pericárdica (TAC con contraste). Si hay signos clínicos, radiológicos o electrocardiográficos de tromboembolismo pulmonar, se realizará *angio-TAC* de las arterias pulmonares.
 4. Si el donante potencial tiene *hábito tabáquico*:
 - **Espirometría pulmonar forzada** con volúmenes pulmonares: valoración del riesgo quirúrgico en cuanto al manejo anestésico, filiar posibles patologías obstructivas/restrictivas pulmonares y establecer su grado.
 - **TAC torácica:** valorar la realización de esta prueba individualizando cada caso.
 5. Si el donante potencial tiene *hábito enólico* o hay alteraciones en la ecografía hepática:
 - Si hay signos sugestivos de esteatosis hepática, no hacen falta más pruebas diagnósticas.
 - Si hay otras alteraciones: **TCMD añadiendo estudio hepático completo**, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), pruebas funcionales hepáticas.
 6. Si el donante potencial manifiesta *hábito deposicional alterado*, tiene más de 50 años y/o presenta alteraciones de los marcadores tumorales o sangre oculta en heces:
 - Con la **TCMD de estudio vascular renal** es suficiente, porque incluye una fase venosa que cumple la función de *screening* de tumor abdominal, aunque la prueba de oro para el diagnóstico de este tipo de patología es la fibrocolonoscopia.
 - **Fibrocolonoscopia.**

EVALUACIÓN DE LOS RECEPTORES RENALES DE DONANTE VIVO POTENCIALES

En la evaluación del receptor potencial de trasplante renal de donante vivo, no hay que realizar un estudio diferente al efectuado en el trasplante renal de donante cadáver, aunque se ha de distinguir si el receptor potencial se encuentra o no incluido en lista de espera para recibir un injerto de donante cadáver.

El receptor potencial se encuentra ya en lista de espera para trasplante renal de donante cadáver

El disponer de información del donante y de tiempo hasta una cirugía programada permite actualizar en muchas ocasiones los estudios efectuados para entrar en la lista de espera de trasplante renal de donante cadáver.

Se considera que las pruebas realizadas a tal fin con una antigüedad mayor de uno o dos años, según el tipo de pruebas, deben ser repetidas y actualizadas.

1. Pruebas que hay que repetir si hace **un año** o más que se realizaron en el protocolo de estudio de lista de espera para recibir un injerto de donante cadáver:
 - **Radiografía de tórax** póstero-anterior y lateral: en todos los casos, con vistas al *screening* de patología pulmonar y al preoperatorio para el trasplante.
 - **Radiografía de abdomen**: en todos los casos.
 - **Ecografía abdominal**: con la información obtenida con la TCMD no es necesario repetirla.
 - **Ecocardiograma transtorácico bimodal, prueba de esfuerzo con gammagrafía de perfusión miocárdica** en esfuerzo y reposo, **eco-Doppler** carotídeo, **eco-Doppler** de las extremidades inferiores. Las mismas indicaciones que para el trasplante renal de donante cadáver. Se volverán a realizar dependiendo de los factores de riesgo cardiovascular anteriormente mencionados (apartado I) o de la existencia de enfermedad cardiovascular conocida.
 1. Si no tiene factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular, no hace falta repetirlo (si tiene uno realizado anteriormente).
 2. Si tiene factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular, se repetirá el estudio si no se dispone de uno actualizado en los últimos 6-12 meses.
 - **Espirometría pulmonar forzada** con volúmenes pulmonares: para valoración del riesgo quirúrgico de cara al manejo anestésico, filiar posibles patologías obstructivas/restrictivas pulmonares y establecer su grado. Repetirla si mantiene hábito tabáquico o enfermedad pulmonar grave.
2. Pruebas que hay que repetir si hace **más de dos años** que se realizaron en el protocolo de estudio de lista de espera para recibir un injerto de donante cadáver:
 - **Ecografía abdominal**: con la información obtenida con la TCMD no es necesario repetirla.
 - **Cistografía urinaria miccional seriada**. Se realizará con test funcional para valorar la capacidad de la vejiga urinaria, la disfunción vesical y el reflujo vésico-ureteral. Conductografía para la derivación ileal.
 - **TCMD abdominal** con reconstrucciones tridimensionales de los vasos renales (arteriales y venosos). Siempre que el paciente se encuentre en diálisis se debe realizar si la prueba anterior tuviera más de un año de antigüedad, con el fin de valorar la progresión de calcificaciones en el eje vascular aorto-iliaco y esplénico.
 - Si se prevé necesidad de realización de *by-pass aorto-bifemoral* previo al implante del injerto renal debido a la vasculopatía grave, se realizará ampliación de la *TCMD a los miembros inferiores*.
 - **Fibrocolonoscopia** en pacientes con antecedentes familiares de neoplasia, personales de poliposis colónica y/o CEA alterados, alteración del ritmo deposicional y sangre oculta en heces.

El receptor potencial no se encuentra en lista de espera para trasplante renal de donante cadáver

Se procederá a realizar el *mismo estudio radiológico* expuesto en la valoración de entrada en lista de espera para el trasplante renal de donante cadáver, con la salvedad de que debe llevarse a cabo un estudio comparativo con la información aportada en el estudio del donante renal potencial.

Cabe destacar a continuación unos matices en la evaluación radiológica vascular del receptor potencial. A diferencia del trasplante renal de donante cadáver, se dispone de una fecha concreta para la cirugía programada. Así, el paciente que se encuentra en prediálisis, en que no está permitida la TCMD debido a la nefrotoxicidad por contraste o la angio-RMN (resonancia magnética nuclear) por el riesgo de dermatopatía fibrosante secundaria al gadolinio, se puede programar la siguiente estrategia para la evaluación vascular:

- Si el receptor potencial se encuentra en *prediálisis, con edad < 40 años* y sin factores de riesgo cardiovascular (definidos en el apartado I, a excepción de la insuficiencia renal crónica y la HTA bien controlada y sin afectación sistémica): **radiografía simple de abdomen** para valorar calcificación vascular.
- Si el receptor potencial se encuentra *en prediálisis, con edad ≥ 45 años* y con factores de riesgo cardiovascular: **TCMD**, realizando previamente el protocolo para evitar nefrotoxicidad por contraste (se intentará realizar dicha prueba lo más cerca posible de la fecha provisional del trasplante), teniendo especial precaución con el paciente diabético.
- Si el receptor potencial se encuentra en *diálisis: TCMD*.
- *Si el paciente fuera alérgico al contraste*, dada la necesidad de un estudio radiológico específico para valorar el árbol vascular, así como realizar una valoración del receptor potencial según antecedentes cardiovasculares, cirugías vasculares o trasplantes previos u otras características relacionadas, se seguirá el protocolo para evitar la reacción anafiláctica en pacientes con alergia al contraste radiológico.
- Si el receptor potencial no presenta los criterios definidos en el apartado anterior, pero está indicado un estudio radiológico vascular, se realizará una **angio-TAC** sin contraste radiológico y un estudio Doppler de vasos ilíacos o un **DIVAS con CO₂**.

ANEXOS

Anexo 1. Análisis detallado de las diferentes pruebas radiológicas en el estudio básico para la donación

Radiografía de tórax

- Descartar problemas pulmonares y que pudieran comprometer la intubación, la inducción anestésica o la extubación posterior.
- Descartar posibles patologías neumológicas (sobre todo si el paciente es fumador).

- Valorar la silueta cardíaca en el paciente con HTA, como signo indirecto de hipertrofia ventricular izquierda.

Ecografía abdominal

- *Screening* inicial para valorar el tamaño renal, ecogenicidad, existencia de litiasis, quistes o masas.
- Valorar el tamaño prostático si es varón de riesgo (vía transrectal para la realización de biopsia prostática cuando fuera necesaria).
- Valorar potenciales lesiones hepáticas, vesiculares, esplénicas o pancreáticas.

TCMD abdominal y de vasos hepáticos y renales

- Es la *prueba definitiva* de cara a valorar el árbol vascular para el implante.
- Se realiza un *estudio basal hepatorenal* para valorar la presencia de calcificaciones en el árbol vascular, litiasis renales y un estudio basal de masas renales y de otras localizaciones en el abdomen superior. Si sospechamos litiasis ureterales o vesicales, se realizará estudio basal de todo el abdomen.
- Se realiza un *estudio arterial hepatorenal* (a los 25-40 segundos de inicio de la inyección de bolus intravenoso de contraste) para valorar las arterias renales y la aorta abdominal superior. Muchas veces las venas renales pueden estudiarse también en esta fase por el retorno venoso precoz que presenta el riñón. El estudio será de todo el abdomen si el paciente presenta factores de riesgo cardiovascular.
- En el *estudio de las arterias renales* valoramos:
 1. Estenosis o ateromatosis calcificada.
 2. Bifurcación precoz (a menos de 1,5 cm de la aorta) de ramas segmentarias.
 3. Presencia de arterias múltiples, accesorias (entran en el riñón por el hilio) o polares (entran en el riñón por los polos).

Se realiza el estudio en fase nefrográfica (a los 90 segundos del inicio del bolus de contraste) de todo el abdomen, que nos permite valorar patología parenquimatosa y de las venas renales, y sirve para descartar otras patologías abdominales, completando el estudio ecográfico.

- En el *estudio de las venas renales* valoramos:
 1. Variantes anatómicas (vena retroaórtica, circumaórtica o alteraciones de la vena cava).
 2. Confluencia de ramas segmentarias tardías (a menos de 1,5 cm de la cava en el lado derecho y adyacente al margen izquierdo de la vena cava en el lado izquierdo).
 3. Presencia de múltiples venas renales.
- Se realiza en la misma sala de tomografía computarizada un *topograma abdominal en fase excretora* (más de 3 minutos del inicio del bolus de contraste), similar a la radiografía de abdomen, que permite valorar la normalidad del sistema excretor. Si el paciente presenta sospecha de enfermedad urológica o el topograma presenta alteraciones de la vía urinaria, se complementará la prueba con una **urotomografía** en fase excretora.

- Si se prevé necesidad de realización de *by-pass* aorto-bifemoral previo al implante del injerto renal debido a la vasculopatía grave, se realizará ampliación de la TCMD a los miembros inferiores.
- Si en el receptor potencial se constatará *enfermedad quística adquirida*, se recomendará control posterior al trasplante con ecografía abdominal anual y TAC con contraste bianual.

CUMS

- Para la valoración de reflujo vésico-ureteral, residuo posmiccional, capacidad vesical y disfunción vesical.
- En casos de antecedente familiar de afección congénita del árbol vascular, infecciones urinarias de repetición o signos anómalos en la ecografía.
- En derivación intestinal: conductografía.

Radiografía de abdomen

- Método de *screening* para valorar la existencia de calcificaciones vasculares, y es un paso previo a la indicación de estudio de toda la aorta en la TCMD de los vasos renales. Valorar el luminograma.

Filtrado glomerular isotópico (reserva renal tanto en reposo como con sobrecarga)

- Se realizará estudio funcional renal a aquellos pacientes con aclaramiento de creatinina en el límite bajo y en personas de edad avanzada, como método definitivo más fiable de la función renal.

Ecocardiograma transtorácico bimodal

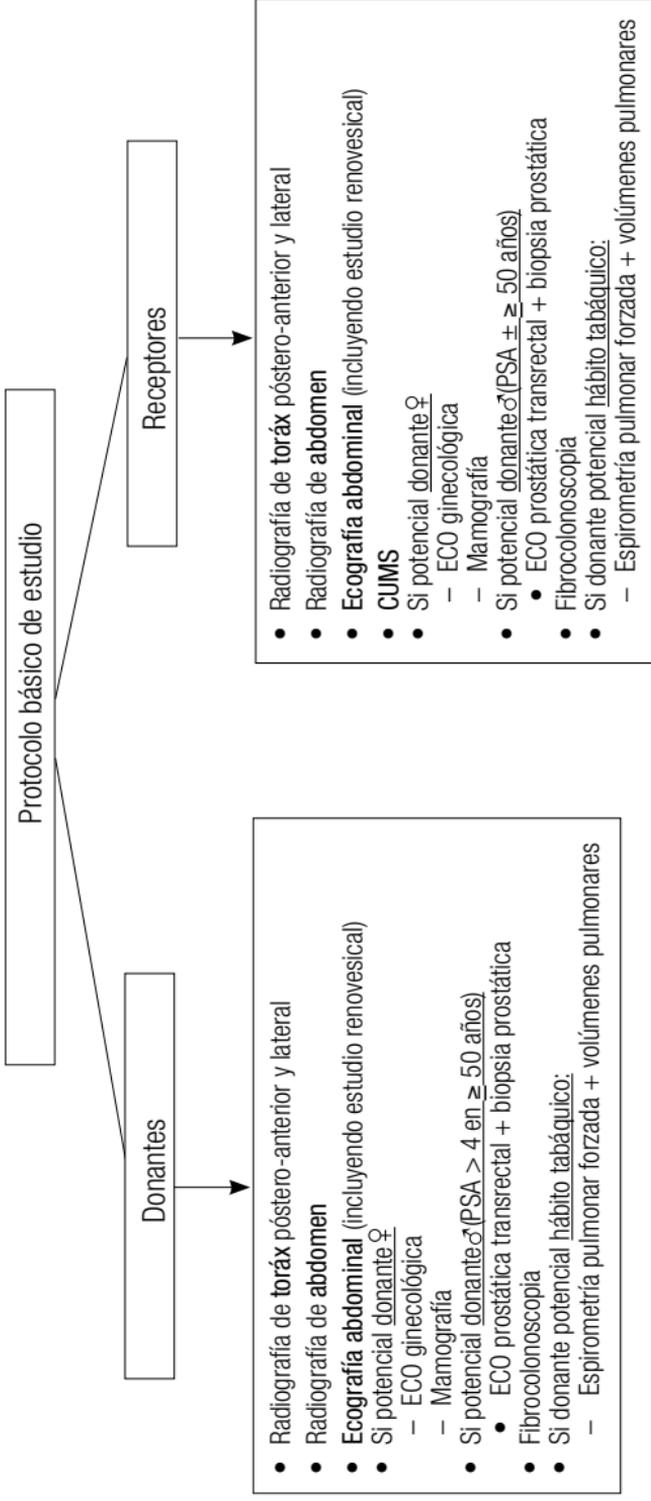
- Pacientes con HTA y con riesgo cardiovascular (edad avanzada, dislipemia, signos electrocardiográficos de sospecha de aumento de la aurícula o el ventrículo izquierdo, auscultación de soplos cardíacos).

Prueba de esfuerzo con gammagrafía de perfusión miocárdica (SPECT)

- Pacientes con las mismas condiciones que en el ecocardiograma transtorácico bimodal, para descartar cardiopatía isquémica.

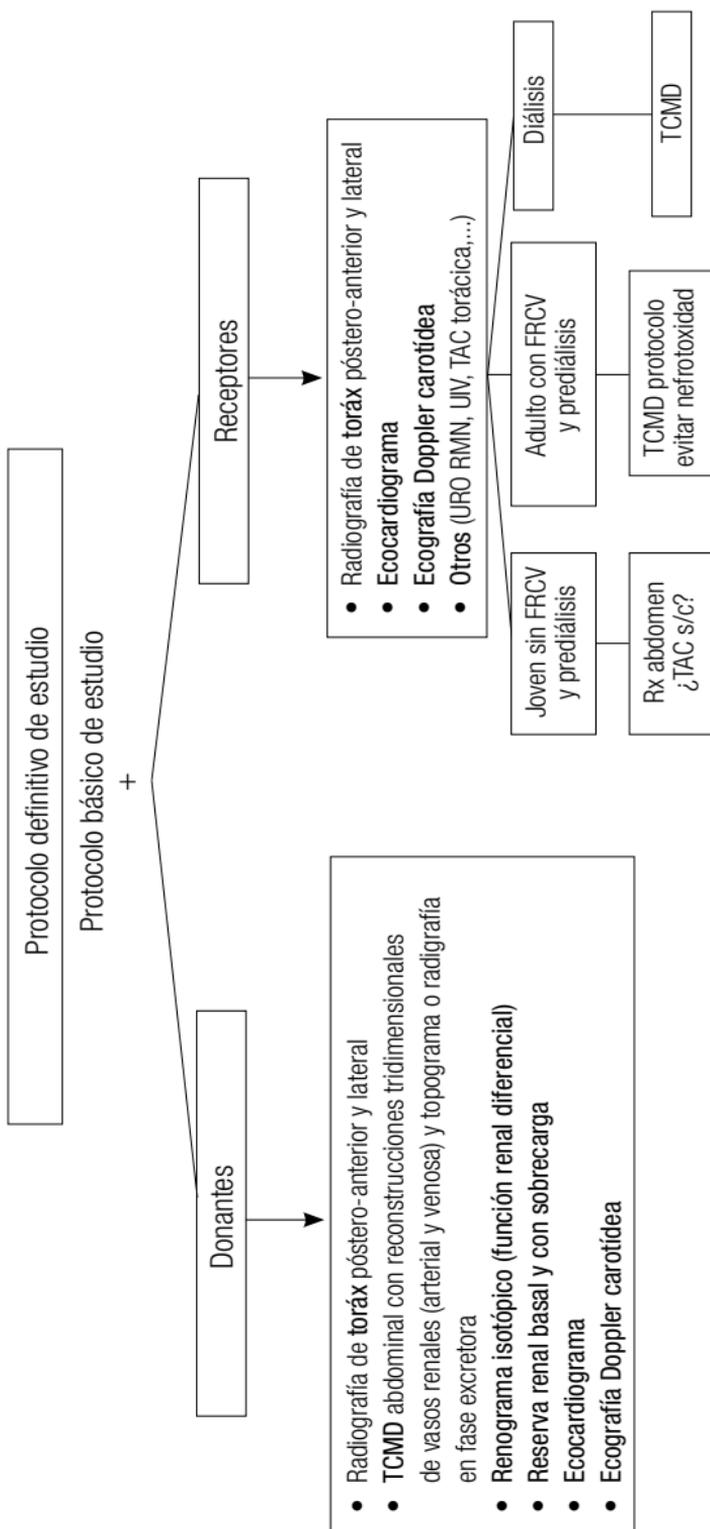
Anexo 2. Algoritmos para el estudio radiológico del trasplante renal de donante vivo

1. Protocolo inicial de estudio radiológico de trasplante renal de donante vivo



CUMS: cistoureterografía miccional seriada; ECO: ecografía; PSA: antígeno prostático específico.

2. Protocolo definitivo de estudio radiológico de trasplante renal de donante vivo



FRCV: factores de riesgo cardiovascular; Rx: radiografía; TAC: tomografía axial computarizada; TCMD: tomografía computarizada multidetector; UIV: urografía intravenosa; URO RMN: uro-resonancia magnética nuclear.

PRUEBAS DE IMAGEN POSTRASPLANTE DE PÁNCREAS

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

ECO-DOPPLER COLOR

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA ABDOMINAL

ANGIO-TAC

ARTERIOGRAFÍA

MONITORIZACIÓN DE LA TROMBOSIS VASCULAR

BIOPSIA DE PÁNCREAS

Dra. María José Ricart Brulles

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

ECO-DOPPLER COLOR

Es la técnica de imagen de elección inicial para el control y seguimiento del trasplante de páncreas. El estudio con eco-Doppler color (EDC) permite valorar el tamaño y ecoestructura del injerto, la presencia de colecciones líquidas (estudio en modo B) y la perfusión del parénquima (índice de resistencia), así como la permeabilidad de las anastomosis vasculares (estudio Doppler). Puede también realizarse una ampliación del estudio con el potenciador de señal ecográfico, si a criterio del ecografista que realiza el estudio se considera oportuno.

Se aconseja realizar:

- Estudio basal, entre las 24-48 horas postrasplante.
- Estudio de seguimiento, cada 3-4 días hasta el alta del paciente.
- En aquellos casos en que exista fiebre, dolor abdominal o bien disfunción del injerto pancreático.

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA ABDOMINAL

Se indicará en los casos en los que el EDC está técnicamente limitado (distensión abdominal, obesidad) o bien cuando se desee ampliar el estudio.

Se aconseja realizar ante las siguientes situaciones:

- Paciente con dolor abdominal, fiebre y/o disfunción del injerto, en el que el estudio EDC está técnicamente limitado (distensión abdominal, obesidad).
- Colección intraabdominal no accesible al drenaje por ecografía.
- Colección intraabdominal drenada por ecografía, pero sin respuesta clínica adecuada.

ANGIO-TAC

Su realización estará indicada ante la sospecha de una patología vascular o sangrado.

Se aconseja realizar ante las siguientes situaciones:

- Si en el/los primer/os estudio/s de EDC postrasplante, debido a la distensión intestinal, no se consigue un estudio adecuado que permita confirmar la permeabilidad vascular del injerto (arteria/vena esplénica y mesentérica) y existe una disfunción de este.
- En casos de hemorragia importante procedente del injerto, de forma previa o no a la cirugía, para establecer su origen.

ARTERIOGRAFÍA

Se indicará para la confirmación diagnóstica y/o tratamiento (trombectomía) de una trombosis parcial arterial y/o venosa del injerto.

MONITORIZACIÓN DE LA TROMBOSIS VASCULAR

La trombosis (básicamente la trombosis venosa) es la complicación vascular más frecuente en el postrasplante inicial (8-10 días postrasplante). Por consiguiente, su diagnóstico precoz es importante para instaurar el tratamiento adecuado.

Si en el/los primer/os estudio/s postrasplante, debido a la distensión intestinal, no se consigue un estudio adecuado que permita confirmar la permeabilidad vascular del injerto (arteria/vena esplénica y mesentérica), la decisión de ampliar o no el estudio se tomará con base en el estado funcional del páncreas:

- Normofunción: se repite el estudio en 1-2 días.
- Disfunción: se amplía el estudio con una técnica de imagen no invasiva: angio-TAC.

¿Qué hacer cuando se diagnostica una trombosis vascular en un estudio de seguimiento?

La conducta que se ha de seguir dependerá de su localización y extensión.

- **Trombosis arterial:**
 1. Total: cirugía.
 2. Parcial: estudio angiográfico y valorar la práctica de trombectomía.
- **Trombosis venosa:**
 1. Total: cirugía.
 2. Parcial de *vena esplénica*: se realizará estudio con contraste ecográfico (Sono-Vue) para valorar la longitud del trombo:
 - a) Si el trombo es < 4 cm (o representa menos del 50 % de la longitud total de la vena esplénica), se continuará con la misma pauta de profilaxis (heparina de bajo peso molecular [HBPM] y ácido acetilsalicílico [AAS] en las dosis habituales). Se realizará control ecográfico cada 1-3 días. Si aumenta el tamaño del trombo, se contacta con angiorradiología para estudio angiográfico y valorar trombectomía.
 - b) Si el trombo es > 4 cm (o representa más del 50 % de la longitud total de la vena esplénica), se contacta con angiorradiología para estudio angiográfico y valorar trombectomía.
 3. Parcial de *vena mesentérica*: profilaxis habitual (HBPM y AAS) y control ecográfico cada 1-3 días según la clínica del paciente.

BIOPSIA DE PÁNCREAS

La biopsia pancreática tiene como principal objetivo establecer la etiología de la disfunción aguda o crónica del injerto. Antes de su realización el paciente será convenientemente informado de sus ventajas e inconvenientes y deberá firmar la autorización correspondiente.

Indicaciones

1. Sospecha de rechazo agudo del injerto pancreático por: signos clínicos (fiebre, dolor sobre injerto), bioquímicos (aumento de glucemias,

- amilasas y lipasas séricas) y/o ecográficos (aumento de tamaño, cambios de la ecoestructura del injerto y afectación del Doppler).
2. Sospecha de rechazo crónico por: un aumento persistente de las amilasas o lipasas séricas, incremento progresivo de glucemias y hemoglobina glucosilada y/o disminución progresiva de la secreción de péptido C.
 3. Sospecha de recidiva de la enfermedad diabética por detección o incremento progresivo de los anticuerpos antiglucomato decarboxilasa (anti-GAD) y afectación del test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG).

Metodología

La biopsia pancreática se realizará bajo control ecográfico. Se administrará contraste ecográfico cuando sea necesario, para precisar la localización de los vasos pancreáticos. Cuando el injerto no se visualice adecuadamente por ecografía, se valorará la realización de una TAC. Se efectuará con anestesia local. Como premedicación se administrará al paciente: 5 mg de diazepam sublingual y 0,5 mg de atropina subcutánea.

Para la punción se utilizará una aguja automática del calibre 18 para obtener una muesca de 1,7-1,8 cm. Se efectuarán uno o dos pases en función de las características de la muestra obtenida y del análisis de la rentabilidad diagnóstica que obtengamos si hacemos un solo pase. Tras cada pase, se realizará una exploración de la zona con el Doppler, para descartar la presencia de sangrado activo. Después de la punción se presionará la zona un mínimo de 10-20 minutos después del procedimiento.

Antes de efectuar la biopsia a cualquier paciente, se deberá notificar su realización a un cirujano del equipo de trasplante y al patólogo responsable del procesamiento de la muestra.

Control y seguimiento del paciente

Deberá disponer de un estudio de coagulación reciente (máx. 1 semana). En caso de detectarse un trastorno de la coagulación, se aplazará su realización hasta que este se haya corregido. Si recibe tratamiento con AAS, se suspenderá 48-72 horas antes de realizar la biopsia. Si está siendo tratado con HBPM, se suspenderá al menos 24 horas antes de realizarla.

Deberá ingresar en el hospital antes de la biopsia y permanecer ingresado durante un mínimo de 24 horas después de la punción, período en el que deberá permanecer en reposo absoluto.

Posbiopsia, serán monitorizadas con frecuencia las constantes vitales (al menos en las 4-8 horas siguientes al procedimiento) y se realizará una determinación del hematocrito, así como de las amilasas y lipasas séricas a las 4-6 horas de la punción, y antes del alta hospitalaria (24 horas posbiopsia).

EMBOLIZACIÓN DEL INJERTO RENAL

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

INDICACIÓN

EXPLORACIÓN PREEMBOLIZACIÓN

TRATAMIENTO MÉDICO

EXPLORACIONES POSEMBOLIZACIÓN

SOSPECHA DE RECIDIVA DE LA INTOLERANCIA AL INJERTO RENAL

Dr. Frederic Cofán Pujol

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

INDICACIÓN

Injerto no funcionante con intolerancia clínica.

EXPLORACIÓN PREEMBOLIZACIÓN

1. **Gammagrafía con plaquetas marcadas** (In 111). Se registrará el índice a las 24 y 48 horas.
2. **Eco-Doppler**. Excluir dilatación de la vía urinaria y descartar colecciones intra o perirrenales. Anotar el Doppler intrarrenal.

TRATAMIENTO MÉDICO

Día 0 (antes del procedimiento y administrado)	Ceftriaxona 2 g i.v. en dosis única en la sala de hospitalización Metilprednisolona 100 mg i.v.
Día 1	Metilprednisolona 75 mg i.v.
Día 2	Metilprednisolona 50 mg i.v. o prednisona 50 mg v.o.
Día 3	Metilprednisolona 40 mg i.v. o prednisona 40 mg v.o.
Día 4	Metilprednisolona 30 mg i.v. o prednisona 30 mg v.o.
Día 5	Prednisona 20 mg v.o.
Día 6	Prednisona 15 mg v.o.
Día 7	Prednisona 10 mg v.o.
Día 8	Prednisona 5 mg v.o. y suspender

i.v.: intravenoso; v.o.: vía oral.

EXPLORACIONES POSEMBOLIZACIÓN

Angiogammagrafía y renograma posembolización del injerto renal al cabo de un mes.

SOSPECHA DE RECIDIVA DE LA INTOLERANCIA AL INJERTO RENAL

Antes de indicar la trasplantectomía quirúrgica se debe realizar una **nueva arteriografía** de comprobación para valorar la circulación colateral y considerar la posibilidad de una nueva embolización.

TRASPLANTE RENAL: INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

DEFINICIÓN

CLÍNICA

PATOGÉNESIS

DIAGNÓSTICO

MONITORIZACIÓN

PROFILAXIS

TRATAMIENTO

FARMACOLOGÍA

CITOMEGALOVIRUS NO RESPONDEDOR

BIBLIOGRAFÍA

**Dr. Frederic Cofán Pujol¹, Dra. Asunción Moreno Camacho²,
Dr. Carlos Cervera Álvarez², Dra. M.^a Ángeles Marcos Maeso³**

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal;

²Servicio de Enfermedades Infecciosas; ³Servicio de Microbiología.

Hospital Clínic. Barcelona

DEFINICIÓN

- **Infección activa por citomegalovirus (CMV):** replicación viral sin clínica.
- **Enfermedad por CMV:** replicación viral con clínica.

CLÍNICA

Efectos directos

Síndrome viral: fiebre, artromialgias, cefalea, leucopenia.

Enfermedad invasiva:

- **Frecuente.** Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las gastrointestinales (gastritis, colitis) y la hepatitis (elevación discreta de las transaminasas).
- **Infrecuente.** Se ha descrito la afectación en cualquier órgano, como hepatitis grave, neumonitis, encefalitis, pancreatitis, nefritis, carditis y retinitis (excepcional).

Efectos indirectos

La infección por CMV se ha implicado con mayor o menor evidencia en los siguientes efectos indirectos:

- Rechazo agudo.
- Rechazo crónico.
- Superinfección por gérmenes oportunistas: bacterias (*Nocardia*, *Listeria*), hongos (*Aspergillosis*) y virus herpes humano 6 (HHV-6 y 7 (HHV-7)).
- Diabetes mellitus.
- Enfermedad cardiovascular.
- Síndrome linfoproliferativo postrasplante (PTLD) por virus Epstein-Barr (VEB).
- Menor supervivencia del injerto.
- Mortalidad del paciente.

PATOGÉNESIS

Efectos directos

- Efecto citopático directo.
- Eliminación de las células infectadas por el sistema inmune.

Efectos indirectos

- Disfunción celular ocasionada por el virus mediante diferentes mecanismos: diferenciación celular, mecanismos de reparación del ADN, apoptosis, migración celular, metabolismo lipídico, trombogénesis, angiogénesis y evasión inmune.
- Infección persistente subclínica: lesión renal.

DIAGNÓSTICO

Serología IgG

La determinación de IgG anti-CMV permite clasificar a los donantes (D) y receptores (R) de un trasplante renal (TR) en seropositivos/seronegativos respecto al CMV (D+ o D- y R+ o R-). Debe conocerse el estatus serológico del D y del R en el momento del trasplante.

Serología IgM

No es de utilidad clínica en el diagnóstico de enfermedad por CMV en el post-TR.

Antígeno pp65

Fundamento: determina proteínas virales en neutrófilo; es una técnica laboriosa y manual (requiere un técnico específico); no es útil si neutrófilos < 1000; requiere un tiempo corto para el procesamiento de la muestra; tiene bajo coste económico directo.

Utilidad: diagnóstico de enfermedad por CMV, monitorización del tratamiento.

Unidad de Trasplante Renal (UTR) (Hospital Clínic): técnica de elección en la monitorización en el grupo sin profilaxis.

PCR cuantitativa

Fundamento: determinación de la carga viral en tiempo real; técnica objetiva y rápida; más cara que la antigenemia; el resultado depende del tipo de técnica; muestra en plasma (técnica automatizada y más sencilla); muestra en sangre total (más sensible que en plasma, aunque la técnica está menos automatizada).

Utilidad: técnica de elección en el diagnóstico de la enfermedad por CMV y en la monitorización postratamiento.

UTR (Hospital Clínic):

- Diagnóstico de sospecha de enfermedad por CMV.
- Monitorización: una determinación en todos los TR en el tercer mes postrasplante.
- Monitorización del tratamiento: durante la terapia antiviral (dos veces por semana mientras esté ingresado y en casos graves; posteriormente, una vez por semana); al finalizar el tratamiento (a los 7 y 14 días).

Estudio histológico

- En muestras de biopsia se puede hacer el diagnóstico de enfermedad invasiva mediante técnicas de histología convencional (cuerpos de inclusión) o mediante inmunohistoquímica.
- En el CMV digestivo la Ag e incluso la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en plasma puede ser negativa y el diagnóstico se deberá establecer en muestras histológicas.

Estudio de resistencias de citomegalovirus

Tipos: mutaciones de la región UL97 (> 90 % de las mutaciones) y UL54.

Factores de riesgo: D+/R-, trasplante de páncreas, alta carga viral, tratamiento prolongado con antivirales o empleo de dosis subóptimas, excesiva inmunosupresión.

Sospecha clínica: pacientes correctamente tratados durante un tiempo adecuado (mínimo dos semanas), con persistencia de la clínica y carga viral que continúa elevada o aumenta (a excepción de la primera semana postratamiento).

MONITORIZACIÓN

Recomendaciones de la Unidad de Trasplante Renal del Hospital Clínic

1. Monitorización en el grupo sin profilaxis (terapia anticipada):

Técnica: Ag pp65/PCR

Periodicidad:

- 0-3 meses (quincenal): Ag pp65
- 3 meses: PCR (una única determinación el día de la biopsia renal de protocolo)
- 3-6 meses (mensual): Ag pp65
- En cualquier momento si existe sospecha de enfermedad: deberá determinarse PCR

2. Monitorización en el grupo con profilaxis:

Mientras realiza la profilaxis: no requiere monitorización

Al finalizar la profilaxis: sí requiere monitorización (hasta los 6 meses post-TR)

Técnica: Ag pp65/PCR

Periodicidad:

- 0-3 meses (quincenal): Ag pp65
- 3 meses: PCR (una única determinación el día de la biopsia renal de protocolo)
- 3-6 meses (mensual): Ag pp65
- En cualquier momento si existe sospecha de enfermedad: deberá determinarse PCR

3. Monitorización durante el tratamiento

Técnica: PCR

Periodicidad:

- Dos veces por semana (mientras esté ingresado y casos graves)
- Posteriormente 1/semana

4. Monitorización postratamiento

Técnica: PCR

Periodicidad: después de finalizar el tratamiento una determinación a los 7 y 14 días

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PROFILAXIS

Efectos de la profilaxis

Metaanálisis recientes han demostrado que la profilaxis antiviral en pacientes de alto riesgo (D+/R-) es eficaz en prevenir la enfermedad por CMV (58-80 %) y en reducir algunos de los efectos indirectos del CMV (rechazo agudo, infecciones oportunistas, supervivencia del injerto y mortalidad por todas las causas).

Recomendaciones de la Unidad de Trasplante Renal del Hospital Clínic

D+/R-
Profilaxis con valganciclovir ajustado a filtrado glomerular durante 3 meses
D-/R-
No profilaxis (individualizar el riesgo en caso de transfusión)
D±/R+ (sin inducción con ATG/timoglobulina)
No profilaxis Se realizará monitorización (en caso de positividad se hará tratamiento anticipado) Monitorización: 0-3 m (quincenal): Ag pp65 3 m: PCR (una determinación el día de la biopsia renal de protocolo) 3-6 m (mensual): Ag pp65
D±/R+ (inducción con ATG/timoglobulina)
Pacientes que reciben inhibidores m-TOR (sirolimus [SRL]/everolimus[EVR]): no profilaxis y realizar monitorización (en caso de positividad se hará tratamiento anticipado)* Pacientes que no reciben inhibidores de mTOR (SRL/EVR): profilaxis con valganciclovir (1 mes) y continuar con monitorización al finalizar Monitorización: 0-3 m (quincenal): Ag pp65 3 m: PCR (una determinación el día de la biopsia renal de protocolo) 3-6 m (mensual): Ag pp65 *En fase de evaluación
D±/R+ (inducción con rituximab/recambios plasmáticos/GGB)
Inducción de alto riesgo en terapia de desensibilización (hipersensibilizados o prueba cruzada pre-TR positiva) o en TR-ABO incompatible Sí profilaxis (3 meses)
Trasplante renopancreático
D+/R-: profilaxis con valganciclovir ajustado a función renal durante 3 meses D+/R+: profilaxis con valganciclovir a todos los pacientes durante 1 mes D-/R-: profilaxis con valganciclovir únicamente en pacientes trasfundidos durante 1 mes
Pacientes pediátricos
No existen estudios controlados específicos en la prevención con valganciclovir La dosificación de los fármacos se ajusta en relación con el filtrado glomerular y la superficie corporal

ATG: globulina antitumógena; GGB: gammaglobulina inespecífica; m-TOR: diana de la rapamicina en mamíferos.

TRATAMIENTO

Fármacos

- Ganciclovir intravenoso (i.v.) (5 mg/kg/12 horas) ajustado a filtrado glomerular.
- Valganciclovir (900 mg/12 horas) ajustado a filtrado glomerular.
- Foscarnet.

Manejo clínico

- En pacientes con enfermedad por CMV grave y en pacientes pediátricos, administrar inicialmente ganciclovir i.v. Cuando desaparece la fiebre se puede suspender ganciclovir i.v. y pasar a valganciclovir oral.
- En caso de síndrome viral leve, se puede pautar inicialmente valganciclovir, inicialmente en dosis terapéuticas.
- En caso de resistencia comprobada.

Dosificación

Ajustar la dosis a la ficha técnica, según la función renal. La infradosificación disminuye la eficacia clínica y aumenta el riesgo de recurrencia y de resistencia al ganciclovir. La supradosis aumenta el riesgo de toxicidad.

Monitorización

Mientras el paciente esté ingresado, 2 PCR a la semana; posteriormente, PCR semanal.

Manejo de la leucopenia

Evitar la reducción de dosis de ganciclovir necesaria ajustada a la función renal. Es preferible ajustar dosis de micofenolato mofetilo (MMF) y/o inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTORi). En caso de neutrófilos < 1000, iniciar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) (Neupogen® jeringas de 300 µg o 480 µg; dosis 5 µg/kg/día hasta neutrófilos > 2000).

Duración

Se establece una duración del tratamiento de 2-4 semanas. Se individualizará en cada caso en función de la evolución clínica y de la carga viral (se aconseja reducir la replicación viral a < 500 copias). La suspensión precoz conlleva un mayor riesgo de recurrencia.

Manejo clínico tras finalizar el tratamiento

Dos estrategias:

- No profilaxis secundaria: monitorización (PCR-CMV a los 7 y 14 días).
- Profilaxis secundaria (1-3 meses): especialmente si D+/R-.

Ajuste de la inmunosupresión

Ajustar MMF (reducir la dosis a la mitad o incluso suspenderlo en casos graves o con leucopenia importante); valorar la conversión a mTORi en infección por CMV recurrente.

Factores de riesgo de recurrencia

D+/R-, alta carga viral, viremia persistente tras finalizar el tratamiento; tratamiento antirrechazo; enfermedad grave.

FARMACOLOGÍA

Valganciclovir: Valcyte® 450 mg (60 comp).

CICr	Profilaxis	Tratamiento
> 60	450 mg/12 h	900 mg/12 h
40-60	450 mg/día	450 mg/12 h
25-40	450 mg/48 h	450 mg/día
10-25	450 mg 2 días por semana	450 mg/4 h

Nota. A pesar de las comunicaciones recientes, las estrategias de mini-dosis en profilaxis (450 mg/día con función renal normal) no se recomiendan (International Consensus Guidelines on the Management of CMV. Transplantation 2010;89(7):779-95).

CICr: aclaramiento de creatinina.

Ganciclovir: Cymevene® 500 mg (5 viales).

CICr MDRD	Tratamiento
> 90	5 mg/kg/12 h
50-90	5 mg/kg/12 h
25-50	2,5 mg/kg/12 h
10-25	2,5 mg/kg/24 h
< 10	1,25 mg/kg/24 h
HD	1,25 mg/kg/24h post-HD

CICr: aclaramiento de creatinina; HD: hemodiálisis; MDRD: ecuación para cálculo del filtrado glomerular.

Foscarnet: Foscavir® vial 250 ml 24 mg/ml (1 vial).

CICr MDRD CI ml/kg/min	Tratamiento
> 90	90 mg/kg/12 h
CI 1-1,4	70 mg/kg/12 h
CI 0,8-1	50 mg/kg/12 h
CI 0,6-0,8	80 mg/kg/día
CI 0,5-0,6	60 mg/kg/día
CI 0,4-0,5	50 mg/kg/día
CI < 0,4	No se recomienda
HD	No se recomienda

CICr: aclaramiento de creatinina; HD: hemodiálisis.

CITOMEGALOVIRUS NO RESPONDEDOR

Conceptos

Resistencia virológica: persistencia o aumento de la carga viral a pesar de dos semanas de tratamiento adecuado.

Resistencia clínica: persistencia de clínica después de dos semanas de tratamiento (no siempre está acompañada de resistencia virológica; generalmente es debida a dosis insuficientes de valganciclovir).

Factores de riesgo

D+/R-, trasplante de páncreas o pulmón, alta carga viral, tratamiento prolongado, tratamiento con dosis subóptimas, inmunosupresión excesiva.

Análisis de resistencias genotípicas (tabla 1)

- Mutación gen UL97 (> 90 %).
- Mutación gen UL54.

Estrategias terapéuticas

1. Según patrón de resistencias (tabla 2).
2. Si no es posible el estudio de resistencias, hay tres alternativas:
 - a) Aumentar dosis de ganciclovir (10 mg/kg/12 h ajustado a función renal): generalmente en CMV leve-moderado. En estos casos es habitual administrar Neupogen® por el mayor riesgo de leucopenia.
 - b) Conversión a foscarnet: dosis plenas (90 mg/kg/12 h ajustadas a función renal): generalmente CMV grave o con elevada carga viral.
 - c) Combinación ganciclovir + foscarnet (dosis estándar o dosis reducidas).
3. Modificar inmunosupresión: (a) reducir la inmunosupresión de forma significativa; (b) suspender MMF; (c) valorar conversión a inhibidores de mTOR.
4. En ocasiones, puede, no detectarse resistencias genotípicas, pero no se obtiene respuesta al tratamiento antivírico. Generalmente traduce una inmunosupresión grave. En este caso hay que hacer una reducción drástica de la inmunosupresión.
5. Otras alternativas:
 - Cidofovir: si resistencia ganciclovir, no se recomienda.
 - Maribavir: se ha suspendido su desarrollo clínico a pesar de su eficacia *in vitro*.
 - Leflunomida: puede ser útil en el tratamiento posterior de cara a completar el tratamiento.
 - Inmunoterapia: transfusión de células T estimuladas con CMV *in vitro*.
 - Gammaglobulina hiperinmune: valorar en casos de neumonitis grave.
6. Duración: control según la carga viral; generalmente prolongado (4 semanas); se recomienda profilaxis secundaria con ganciclovir (si es sensible) o con leflunomida.

Tabla 1. Codones asociados con resistencia a fármacos antivirales

Gen	Fármaco antiviral	Codones asociados con resistencia
UL54	FOS	495, 700, 715, 756, 838
	GCV, CDV	301, 408, 410, 412, 413, 501, 503, 513, 516, 521, 522, 545, 987
	GCV, FOS	776, 781, 787, 802, 809, 821
	GCV, FOS, CDV	588, 812, 813, 834, 841, 981
	CDV	805
UL97	GCV	405, 460, 466, 520, 590-607*
	Maribavir	353, 397, 409, 411

CDV: cidofovir; FOS: foscarnet; GCV: ganciclovir.
 *No todos los cambios en las secuencias 590-607 se acompañan de resistencia.

Tabla 2. Mutaciones del gen UL97

<p>Mutaciones gen UL97 (> 90 % mutaciones)</p> <p>M460V/I, H520Q, A594V, L595S, C603W: Alto grado de resistencia GCV Cambio a FOS</p> <p>C592G, A594T, L405P: Bajo grado de resistencia a GCV Aumentar dosis de GCV (10 mg/kg/12 h) Si existen también mutaciones de UL54: cambio a FOS</p> <p>N597D, L600I: Resistencia insignificante Continuar con GCV</p> <p>Q449K, H469Y, D605E: No resistencia a GCV Continuar con GCV</p>
<p>CDV: cidofovir; FOS: foscarnet; GCV: ganciclovir.</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. GESITRA-SEIMC/REIPI. Recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:735-58.
2. British Transplantation Society. Guidelines for the prevention and management of CMV disease after solid organ transplantation. *Transplantation* 2011;92:1181-7.
3. The Transplantation Society International CMV Consensus Group. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010;89:779-95.

TRASPLANTE RENAL: DIABETES MELLITUS

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

DEFINICIÓN

ETIOLOGÍA

REPERCUSIÓN CLÍNICA

DIAGNÓSTICO

PREVENCIÓN

TRATAMIENTO

FARMACOLOGÍA

Dr. Frederic Cofán Pujol

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

DEFINICIÓN

- **Diabetes:** glucemia ≥ 200 mg/dl en cualquier momento o ≥ 126 mg/dl en ayunas o ≥ 200 mg/dl a las 2 horas del test de sobrecarga oral de glucosa (TSOG).
- **Intolerancia a la glucosa:** tras TSO, glucemia: ≥ 140 mg/dl y < 200 mg/dl.
- **Glucosa basal alterada:** glucemia basal ≥ 100 mg/dl y < 126 mg/dl en ayunas.
- **Prediabetes:** glucosa basal alterada y/o intolerancia a la glucosa.

ETIOLOGÍA

La prevalencia aproximada en nuestro medio es del 20 %, especialmente en el primer año postrasplante. Si se realiza un TSO, el 25-30 % de los pacientes trasplantados renales tiene intolerancia a la glucosa o diabetes.

Factores de riesgo

1. Factores de riesgo modificables:

- Inmunosupresión (tacrolimus [FK] > ciclosporina [CyA]).
- Rechazo agudo (tratamiento con bolus de esteroides).
- Virus de la hepatitis C positivo.
- Índice de masa corporal (IMC) > 25.
- Síndrome metabólico pretrasplante.
- Prediabetes antes del trasplante renal.
- Elevación de triglicéridos.
- Descenso de adiponectina.
- Enfermedad por citomegalovirus.

2. Factores de riesgo no modificables:

- Edad > 40 años.
- Raza afroamericana o hispana.
- Antecedentes familiares de diabetes.

Inmunosupresión

Los fármacos más diabéticos son los corticoides, seguidos de los anticalcineurínicos. Tacrolimus es más diabético que CyA, aunque la frecuencia de diabetes se reduce con dosis ajustada (3-7 ng/ml). Sirolimus también es diabético, especialmente cuando se asocia a ciclosporina.

REPERCUSIÓN CLÍNICA

El desarrollo de una diabetes mellitus postrasplante renal se ha asociado a: (1) mayor riesgo de mortalidad de cualquier causa con una menor supervivencia del paciente; (2) mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares fatales y no fatales; (3) mayor aterosclerosis carotídea; (4) menor supervivencia del injerto renal.

Además, la diabetes mellitus postrasplante renal se asocia a: (1) lesiones histológicas sobre el injerto (glomerulosclerosis, aumento de la matriz mesangial, fibrosis intersticial y atrofia tubular); (2) aumento del riesgo de infección bacteriana, sepsis, hospitalización por infección y mortalidad de causa infecciosa; (3) complicaciones inherentes a la diabetes (descompensaciones agudas, polineuropatía, retinopatía).

Finalmente, la diabetes mellitus postrasplante renal se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia o la hipertrigliceridemia.

DIAGNÓSTICO

- **Glucemia basal:** en los controles ambulatorios rutinarios.
- **TSOG:**
 - Pretrasplante en pacientes de riesgo para presentar diabetes mellitus postrasplante.
 - Postrasplante: se aconseja a todos los pacientes en el tercer mes postrasplante y especialmente cuando aparece una glucosa basal alterada.

PREVENCIÓN

Medidas generales

Mantener una dieta cardiosaludable, evitar el sobrepeso/obesidad y realizar ejercicio regular. En prediabetes estas medidas son primordiales.

Inmunosupresión

En situación de riesgo para desarrollar diabetes mellitus postrasplante, se deben valorar protocolos de inmunosupresión de bajo perfil diabetogénico en función del riesgo inmunológico del paciente: (1) retirada precoz de esteroides (< 3 meses) o disminución rápida de la dosis; (2) minimización de dosis de FK; (3) utilizar ciclosporina de primera elección.

TRATAMIENTO

Objetivo terapéutico

Los niveles óptimos de control de la diabetes mellitus postrasplante son:

- Glucemia capilar en ayunas: 80-120 mg/dl.
- Glucemia capilar posprandial (2 horas): 120-180 mg/dl.
- Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}): 7 %.

Simultáneamente: control del tratamiento precoz y multifactorial de todos los factores de riesgo asociados: tensión arterial < 130/80 mmHg (< 125/75 mmHg si hay proteinuria > 1 g/día); colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad < 100 mg/dl; triglicéridos < 150 mg/dl; y ácido acetilsalicílico 100 mg/día.

Medidas generales

- Dieta adecuada.
- Ejercicio.
- Pérdida de peso en caso de IMC > 25.
- Dejar de fumar.
- El autocontrol de la glucemia por parte del paciente es primordial en el control de la diabetes postrasplante renal.

Inmunosupresión

Se aconseja su minimización o retirada en los pacientes con diabetes mellitus postrasplante. Simultáneamente debe reducirse la dosis de FK (siempre que sea posible por el riesgo inmunológico) e incluso valorar la conversión de FK a CyA.

Tratamiento farmacológico

Se basa en las recomendaciones del documento de consenso Prometeo (Sociedad Española de Nefrología/Sociedad Española de Trasplante), que se resumen en el apartado de Farmacología.

FARMACOLOGÍA

Antidiabéticos orales

En la diabetes mellitus postrasplante renal con glucemia < 200 mg/dl el tratamiento debe iniciarse con antidiabéticos orales (ADO) (tabla 1).

Sulfonilureas (glimepirida, glicazida, gliquidona, glipizida). Durante mucho tiempo se han utilizado las de segunda generación y especialmente aquellas con metabolismo hepático (gliquidona). Se pueden utilizar en insuficiencia renal crónica con filtrado > 30 ml/min. Actualmente y desde la introducción de las metiglinidas (repaglinida), las sulfonilureas se han dejado prácticamente de utilizar. Su efecto secundario más importante es la hipoglucemia.

Metiglinida (repaglinida y nateglinida): son secretagogos de insulina. A diferencia de las sulfonilureas, son fármacos de acción rápida y corta duración, por lo que el riesgo de hipoglucemia es menor. Actualmente son los fármacos de elección en la diabetes postrasplante y han desplazado en la práctica clínica a las sulfonilureas. La repaglinida es el más ampliamente utilizado por su seguridad y eficacia, y no precisa ajustar la dosis en la insuficiencia renal ligera o moderada/grave. La nateglinida debe ajustarse en la insuficiencia renal grave.

Biguanidas. La metformina disminuye la producción hepática de glucosa y aumenta la sensibilidad de la insulina en el músculo. La metformina clásicamente ha estado contraindicada con $\text{ClCr} < 60$ ml/min, lo que equivale en la práctica a no utilizarla. Las recomendaciones actuales establecen que puede utilizarse con precaución con $\text{ClCr} 45-60$ ml/min. Sin embargo, es un fármaco sujeto a muchas limitaciones de uso por su riesgo de presentar efectos secundarios, por lo que prácticamente no se utiliza en el trasplante renal. Se debe suspender 2-3 días antes de la cirugía o de exploraciones con

contraste; también, ante cualquier situación que predisponga a la hipoxia (deshidratación, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, sepsis, alcoholismo, insuficiencia renal, hepatopatía).

Glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona): son fármacos agonistas receptores gamma activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR- γ) que aumentan la sensibilidad a la insulina en el músculo y el hígado. Inicialmente fueron fármacos que tuvieron una gran expectativa por su efecto sobre la resistencia a la insulina y por el bajo riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, poseen efectos secundarios graves, como edemas e insuficiencia cardíaca en los pacientes cardiopatas. Actualmente no deben utilizarse en el trasplante renal. Además se ha suspendido la comercialización de rosiglitazona.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa intestinal (acarbosea, miglitol). Son fármacos que inhiben la degradación de los carbohidratos a nivel intestinal. La acarbosea no se absorbe y el miglitol se absorbe y tiene eliminación renal. Son poco potentes y pueden causar diarreas. No se utilizan en el trasplante renal.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina). Actúan como potenciadores de la incretina. Son fármacos muy recientes, con un gran potencial de uso, dado que se pueden asociar con las sulfonilureas o biguanidas o ambas y ser de utilidad antes de añadir insulina. Sin embargo, no se dispone de mucha experiencia en el trasplante renal. El riesgo de hipoglucemia es bajo y menor que con las sulfonilureas. La mayoría tiene eliminación renal, a excepción de la linagliptina, que tiene eliminación hepática y no precisa ajuste de dosis con la insuficiencia renal.

Incretinmiméticos (exenatida, liraglutida). No se dispone de experiencia en el trasplante renal.

Tabla 1. Dosificación de los antidiabéticos orales

Antidiabético oral	Dosis inicial	Dosis máxima	Presentación	Insuficiencia renal
Biguanidas				
Metformina	425 mg/8-12 h	850 mg/8 h	850 mg	No con IR moderada (ClCr < 60) Micromedex®: está contraindicado Cr > 1,5 (varones) o > 1,4 (mujeres)
Sulfonilureas de segunda generación				
Gliclazida	40-80 mg/día	320 mg/día	80 mg	Precaución IR moderada No con IR grave (ClCr < 30)
Gilclazida-R	30 mg/día	120 mg/día	30 mg	Precaución IR moderada No con IR grave (ClCr < 30)

Glimepirida	1 mg/día	6 mg/día	1, 2, 4 mg	Precaución IR moderada No con IR grave (ClCr < 30)
Glipizida	5 mg/día	40 mg/día	5 mg	Precaución IR moderada No con IR grave (ClCr < 30)
Gliquidona	15 mg/día	120 mg/día	30 mg	No precisa ajuste Precaución IR grave
Metiglinidas				
Repaglinida	0,5 mg/8 h	4 mg/8 h	0,5, 1, 2 mg	No precisa ajuste Precaución IR grave
Nateglinida	60 mg/8 h	180 mg/8 h	60, 120, 180 mg	No precisa ajuste No utilizar si ClCr < 15
Inhibidores de la DPP4				
Sitagliptina	100 mg/día	100 mg/día	100 mg	ClCr < 30: 25 mg ClCr 30-50: 50 mg
Vildagliptina	50 mg/12 h	50/12 h	50 mg	ClCr < 50: 50 mg
Saxagliptina	2,5 mg/día	5 mg/día	2,5, 5 mg	ClCr < 50: 2,5 mg
Linagliptina	5 mg/día	5 mg/día	5 mg	No precisa ajuste

DPP4: dipeptidil peptidasa 4; IR: insuficiencia renal.

Insulina

El paciente debe ser valorado por endocrinología. La insulinización depende de su situación clínica. Los requerimientos iniciales de insulina son de 0,3-0,6 U/kg/día. Con insuficiencia renal la duración de la insulina se prolonga. El manejo puede ser muy diferente según las características del paciente, la experiencia personal o la política del centro (figura 1).

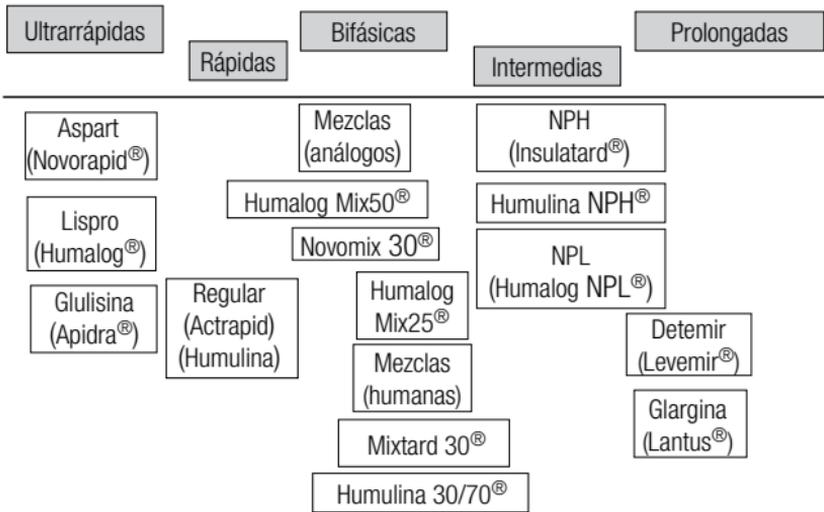
Primera opción: hiperglucemia grave de debut (> 200 mg/dl). Puede emplearse insulina en mezcla 30/70 (Mixtard 30/70® o Humulina 30/70®), dos tercios en el desayuno y un tercio en la merienda o la cena. En casos graves, puede requerir ingreso e insulinización con insulina rápida cada 6 horas.

Segunda opción: control difícil con dosis altas de esteroides. Insulina en mezcla 50/50 (Humalog®) en el desayuno y la comida y Neutral Protamine Hagedorn (NPH) en la cena.

Tercera opción: fallo de objetivos con ADO (HbA_{1c} ~ 8 %). Requiere añadir insulina. Diferentes opciones: (1) insulinización basal con insulina ultralenta nocturna (Lantus®); si no se controla, añadir insulinización en bolus con insulina ultrarrápida (Novorapid®, Humalog®, Apidra®); (2) insulina en mezcla (Mixtard 30/70®) en el desayuno y la merienda o la cena e incluso en el desayuno, la comida y la cena.

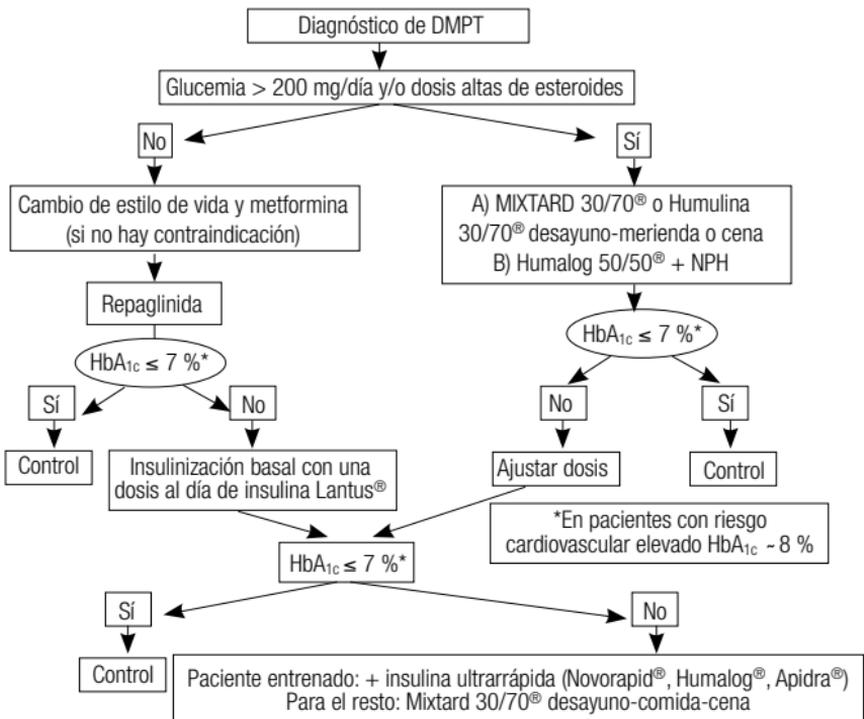
En la figura 2 se muestra un algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus postrasplante renal.

Figura 1. Farmacología de la insulina (Consenso Prometeo; Nefrología Supl Ext 2010;1:21-43)



NPH: Neutral Protamine Hagedorn; NPL: insulina lispro protamina.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus postrasplante renal (Consenso Prometeo; Nefrología Supl Ext 2010;1:21-43)



DMPT: diabetes mellitus postrasplante; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; NPH: Neutral Protamine Hagedorn.

TRASPLANTE RENAL: HIPERTENSIÓN ARTERIAL

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

DEFINICIÓN

ETIOLOGÍA

REPERCUSIÓN CLÍNICA

DIAGNÓSTICO

PREVENCIÓN

TRATAMIENTO

FARMACOLOGÍA

TABLAS

Dr. Frederic Cofán Pujol

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

DEFINICIÓN

La hipertensión arterial (HTA) en pacientes adultos se define como la existencia de cifras de presión arterial basal $\geq 140/90$ o $\geq 130/80$ mmHg en los pacientes diabéticos o con enfermedad renal.

ETIOLOGÍA

La HTA postrasplante renal es muy frecuente, y es $> 60\%$ de los pacientes en el primer año postrasplante. Las causas más frecuentes de HTA postrasplante renal son:

1. Inmunosupresión:
 - Esteroides.
 - Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina (CyA), tacrolimus (FK).
2. Disfunción del injerto renal:
 - Rechazo agudo.
 - Rechazo crónico.
 - Disfunción crónica del injerto renal.
 - Glomerulonefritis recurrente o de novo.
 - Nefrotoxicidad aguda o crónica por anticalcineurínicos.
3. Estenosis de la arteria renal.
4. HTA pretrasplante.
5. Otras:
 - Riñones nativos secretores de renina.
 - Hipercalcemia.
 - Poliglobulia.
 - Causas secundarias de la población general (endocrina, farmacológica).

REPERCUSIÓN CLÍNICA

Existe una asociación demostrada entre HTA postrasplante y mortalidad cardiovascular, insuficiencia cardíaca y riesgo de pérdida del injerto renal. El control de la HTA postrasplante se asocia con una reducción de la mortalidad cardiovascular, especialmente en la población menor de 50 años. Existe escasa evidencia que evalúe el impacto del control de la HTA postrasplante en la supervivencia del injerto renal.

DIAGNÓSTICO

Automedicación de la presión arterial en el domicilio

La automedicación de la presión arterial (AMPA) en el domicilio permite el control de la presión arterial en el paciente trasplantado renal, con una eficacia superior a la de la determinación ocasional en la consulta médica.

Debe recomendarse a los pacientes que acudan a la consulta con un registro de AMPA domiciliaria en diferentes momentos del día.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial

La monitorización ambulatoria de la presión arterial mediante Holter (MAPA) puede mejorar el control y el seguimiento de la HTA postrasplante, especialmente en los pacientes de difícil control, o servir para confirmar una HTA (presión arterial en consulta elevada y AMPA normal). Se recomienda tener una MAPA en pacientes con disfunción renal crónica (mayor riesgo de patrón *non-dipper* o reverso).

Eco-Doppler renal

Es la técnica de elección en el *screening* de la HTA secundaria a estenosis de la arteria del injerto renal. Debe realizarse especialmente cuando existe la sospecha clínica de estenosis.

- Aparición súbita de HTA postrasplante en un paciente previamente normotenso.
- Empeoramiento no explicado de la HTA en un paciente previamente bien controlado.
- HTA resistente o de difícil control (más de tres fármacos en dosis plenas, que incluyen un diurético).
- Soplo abdominal.
- Insuficiencia renal tras inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) (incremento > 20 % de la creatinina).
- Insuficiencia cardíaca *de novo*.

Angio-TAC

Técnica de confirmación especialmente indicada en: (1) pacientes con alta sospecha clínica de estenosis de la arteria renal (EAR) con Doppler negativo; (2) pacientes con Doppler sospechoso de EAR en ausencia de datos clínicos asociados (función renal estable, no HTA o HTA estable, no soplo).

Arteriografía

Indicada en pacientes con Doppler altamente sugestivo de EAR y sospecha clínica. Permite confirmar la EAR y realizar simultáneamente un procedimiento terapéutico. En estos casos puede ahorrarse la realización de una angio-TAC previa.

PREVENCIÓN

La AMPA es un método muy útil para la detección precoz de la HTA en el paciente trasplantado renal. Las modificaciones generales del estilo de vida y el tratamiento inmunosupresor en dosis adecuadas pueden prevenir la aparición de HTA en casos poco graves.

TRATAMIENTO

Objetivo terapéutico

- Tensión arterial < 130/80 o < 125 (proteinuria \geq 1 g/día).
- Proteinuria < 0,5 g/día.

Modificaciones del estilo de vida

- Disminuir la ingesta de sal a < 5 g/día.
- Abandono del tabaco.
- Reducir el consumo de alcohol a < 20-30 g/día en varones y a < 10-20 g/día en mujeres.
- Control del peso: evitar el sobrepeso-obesidad.
- Incrementar el consumo de fruta y pescado y disminuir la ingesta de grasas saturadas.
- Ejercicio físico aeróbico moderado (3-5 días/semana, durante 30-45 minutos).

Tratamiento farmacológico

En general, todas las clases de fármacos hipotensores pueden ser utilizados en el trasplantado renal, con algunas limitaciones (dosis ajustada a la función renal e interacciones farmacológicas con los inmunosupresores). Para alcanzar el objetivo de control, la mayoría de los pacientes precisará polimedición, y será relativamente frecuente la necesidad de tres o más fármacos. La selección de los fármacos hipotensores se basa en el grado de función renal, la presencia de proteinuria, las comorbilidades y la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular, siguiendo las recomendaciones de la población general.

Esquema terapéutico

	Proteinuria > 0,5 g/día	Proteinuria < 0,5 g/día
1.º nivel	ARA II/IECA	Calcioantagonistas DHP
2.º nivel	Calcioantagonistas DHP y/o diurético HCTZ (de asa si CICr < 30-45 ml/min)	ARA II o IECA y/o diurético HCTZ (de asa si CICr < 30-45 ml/min)
3.º nivel	Alfabloqueantes y/o betabloqueantes y/o alfabetabloqueantes	Alfabloqueantes y/o betabloqueantes y/o alfabetabloqueantes
4.º nivel	Hidralazina y/o minoxidilo	Hidralazina y/o minoxidilo

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DHP: dihidropiridínicos; HCTZ: hidroclorotiazida; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Inmunosupresión

La modificación de la inmunosupresión nunca se realiza con el objetivo primario de controlar la tensión arterial. No obstante, existen algunos cambios que secundariamente pueden tener un efecto beneficioso en esta: (1) la retirada de esteroides y/o la minimización de CyA/FK mejora el control de

la presión arterial y de otros factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, diabetes); (2) FK está asociado a una menor frecuencia de HTA postrasplante a largo plazo en comparación con CyA. La conversión de CyA a tacrolimus o un inhibidor de la calcineurina (CyA/FK) a un inhibidor de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) puede mejorar el control de la HTA.

Estenosis de la arteria renal

El tratamiento de elección es la angioplastia de la arteria renal con/sin colocación de un *stent*.

Nefrectomía

En algunos casos, la HTA puede estar causada por los propios riñones atroficos del paciente, que liberan hormonas presoras. El diagnóstico es difícil de realizar; hay que descartar otras causas (HTA secundaria, estenosis de la arteria renal) y, en ocasiones, puede realizarse una determinación de reninas centrales. En estos casos puede plantearse la nefrectomía bilateral laparoscópica.

FARMACOLOGÍA

Antagonistas del calcio

Fármacos: son un grupo de fármacos muy utilizados en el trasplante renal. Existe un gran número de fármacos que se clasifican en: (1) no-dihidropiridínicos (diltiazem y verapamil) y (2) dihidropiridínicos (DHP) (nifedipina, amlodipino, lercanidipino, barnidipino, lacidipino, nicardipino, nitrendipino, nisoldipino, isradipino y felodipino). Los más utilizados en el trasplante renal son el amlodipino, el lercanidipino y el manidipino (tabla 1).

Mecanismo de acción: vasodilatación periférica. Deben utilizarse los fármacos de acción prolongada.

Efectos secundarios: *flushing*, edema, estreñimiento (verapamil), taquicardia (nifedipina), bloqueo de la conducción aurículo-ventricular (diltiazem, verapamil).

Consideraciones en el trasplante renal: son fármacos muy utilizados en el trasplante renal. Tienen una gran efectividad, un buen perfil de seguridad y cuentan con una gran experiencia clínica. Pueden emplearse en cualquier etapa del trasplante renal. Su efecto vasodilatador permite reducir la vasoconstricción renal de la CyA-FK. Se recomiendan los DHP de segunda generación (amlodipino, lercanidipino) y especialmente los DHP de tercera generación (manidipino). Los no-DHP (diltiazem, verapamil) interactúan con el metabolismo de la CyA/FK aumentando sus niveles, por lo que no se aconsejan como hipotensores; su empleo se restringe a su indicación cardiológica en caso de arritmias. Los DHP de tercera generación (manidipino) bloquean los canales del calcio tipo L y T, producen una vasodilatación de la arteriola tanto aferente como eferente y reducen la presión intraglomerular, por lo que disminuyen de forma significativa la proteinuria. El resto de los DHP actúan preferentemente sobre la arteriola aferente por un bloqueo de los canales tipo L. Sus principales inconvenientes son la taquicardia (puede contrarrestarse con betabloqueantes) y los edemas (refractarios a diuréticos).

cos). Estos efectos se minimizan con los modernos calcioantagonistas. La nifedipina puede contribuir a la hiperplasia gingival inducida por la CyA.

Bloqueadores de los receptores de la angiotensina II

Fármacos: el primero en introducirse fue el losartán. Posteriormente lo han hecho el irbesartán, el valsartán, el candesartán, el eprosartán y el telmisartán, más recientemente, el olmesartán. Son fármacos muy utilizados en el trasplante renal (tabla 2).

Mecanismo de acción: los ARA II (a diferencia de los IECA) actúan directamente inhibiendo el receptor de la angiotensina II (subtipo AT1) e impidiendo la actividad presora de la angiotensina II y, en consecuencia, la secreción de aldosterona. No actúan sobre la vía de las quininas.

Efectos secundarios: en general son fármacos que presentan una excelente tolerancia clínica. A diferencia de los IECA, no suelen producir tos debido a que no actúan sobre la vía de las quininas. Al igual que los IECA, pueden producir disfunción renal e hiperpotasemia, especialmente en los pacientes con enfermedad renal. La administración de ARA II en pacientes trasplantados renales con estenosis de la arteria renal puede precipitar una insuficiencia renal aguda. También están contraindicados en el embarazo por su toxicidad fetal.

Consideraciones en el trasplante renal:

- Son fármacos muy utilizados para el control de la proteinuria y por el efecto nefroprotector asociado a un enlentecimiento en la progresión de la disfunción crónica del injerto. Globalmente tienen un excelente perfil cardiovascular. Los ARA II son fármacos con un muy buen perfil de seguridad y con una amplia experiencia. Los diferentes ARA II disponibles han demostrado en diferentes estudios un efecto beneficioso en términos de prevención cardiovascular e incluso de reducción de la mortalidad y en el tratamiento o prevención de la nefropatía en pacientes hipertensos en diferentes situaciones clínicas (diabetes con/sin microalbuminuria o proteinuria, insuficiencia cardíaca, obesidad, cardiopatía isquémica).
- En el trasplante renal deben utilizarse con precaución, ya que pueden inducir disfunción renal e hiperpotasemia (debido a su efecto sobre la hemodinámica intrarrenal) o anemia.
- Los ARA II son los fármacos de elección en pacientes hipertensos estables, especialmente con proteinuria (> 500 mg/día). Por el contrario, no se recomienda su empleo en el período postrasplante renal inicial, por el mayor riesgo de hiperpotasemia y por dificultar el diagnóstico en caso de presentar insuficiencia renal. También son muy útiles en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de mTOR (sirolimus/everolimus) y presentan proteinuria. Están contraindicados en los casos de estenosis de la arteria renal. Aunque clásicamente en el trasplante renal se ha utilizado el losartán, actualmente hay que emplear ARA II con una vida media prolongada y de metabolismo hepático como el telmisartán.
- Hay que evitar dosis elevadas y utilizarlos con especial cuidado en pacientes con creatinina > 3 mg/dl. Cuando se inicia su empleo, debe monitorizarse la función renal y el potasio a las 2-3 semanas. En caso

de deterioro de la función renal o hiperpotasemia, habrá que reducir la dosis y, en casos de deterioro significativo, interrumpir temporalmente el tratamiento o incluso suspenderlo. Cuando el deterioro funcional es importante, habrá que sospechar una estenosis de la arteria renal subyacente. Los ARA II también pueden inducir anemia (al igual que los IECA).

Diuréticos

Fármacos: son un grupo muy numeroso. Los más utilizados en HTA son: (1) indapamida; (2) diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida) aislados o en combinación con IECA/ARA II; (3) diuréticos del asa (furosemida, torasemida) en situación de insuficiencia renal. Los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, eplerenona) se emplean poco como fármacos hipotensores por el riesgo de hiperkaliemia (tabla 3).

Mecanismo de acción: inicialmente mediado por una depleción de volumen. En fase de mantenimiento actúan a través de una vasodilatación periférica.

Efectos secundarios: utilizados en dosis adecuadas son fármacos muy bien tolerados. Los efectos secundarios de las tiazidas son dependientes de la dosis y hoy en día son poco frecuentes (hipokaliemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hipocalcemia, impotencia). La indapamida carece de efectos secundarios sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipídico. Los diuréticos del asa en dosis altas (especialmente vía intravenosa) pueden producir ototoxicidad. Los ahorradores de potasio pueden producir hiperpotasemia. La espironolactona administrada de forma crónica puede dar ginecomastia.

Consideraciones en el trasplante renal: la indapamida puede ser un tratamiento útil en monoterapia en la HTA leve. La utilización actual más frecuente es la combinación de tiazidas en dosis bajas (HCTZ 12,5 o 25 mg) con IECA/ARA II a fin de potenciar el efecto hipotensor. En presencia de insuficiencia renal ($Cr > 2,5$ mg/dl o $ClCr < 30$ ml/min) deben utilizarse diuréticos del asa. Los diuréticos en dosis elevadas pueden producir una depleción de volumen intravascular y causar un deterioro de la función renal. La combinación de furosemida con hidroclorotiazida en dosis bajas (25 mg) tiene una gran potencia diurética y puede ser eficaz en pacientes con edemas graves e insuficiencia renal avanzada que presentan resistencia a la furosemida, pero debe realizarse un control clínico riguroso. Los diuréticos ahorradores de potasio están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal, ya que pueden producir hiperpotasemia.

Betabloqueantes

Fármacos: son un grupo muy numeroso de fármacos. Se clasifican en función de su cardioselectividad y su actividad simpaticomimética intrínseca (ASI): (1) cardioselectivos: ASI negativos (atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol, betaxolol) y ASI positivos (acebutolol, celiprolol); (2) no cardioselectivos: ASI negativos (propranolol, nadolol, timolol, sotalol) y ASI positivos (carteolol, oxprenolol). Los más utilizados en el trasplante renal son los cardioselectivos bisoprolol y atenolol (tabla 4) y los alfa/betabloqueantes labetalol y carvedilol (tabla 5).

Mecanismo de acción: reducción inicial del gasto cardíaco. En fase de mantenimiento su efecto hipotensor es multifactorial (reducción del tono

simpático, inhibición de la actividad de la renina, bloqueo de los receptores B2 presinápticos, efectos sobre el sistema nervioso central).

Efectos secundarios: broncoespasmo (en pacientes con historia de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hipoglucemia prolongada (en la diabetes), empeoramiento de los síntomas de claudicación intermitente, alteraciones lipídicas (elevación de triglicéridos, descenso de lipoproteínas de alta densidad), impotencia o alteraciones del sueño.

Consideraciones en el trasplante renal: los más utilizados son el bisoprolol y el atenolol. Son fármacos muy eficaces para combatir la taquicardia de los antagonistas del calcio y están especialmente indicados en pacientes con historia de cardiopatía isquémica. En pacientes de edad avanzada o diabéticos se deben utilizar con precaución. En estudios amplios, los betabloqueantes han demostrado un efecto beneficioso en prevención cardiovascular primaria o secundaria y en reducir la mortalidad cardiovascular de cualquier causa. Además también reducen la hipertrofia miocárdica. El labetalol se puede utilizar en pacientes trasplantadas renales gestantes.

Alfabloqueantes

Fármacos: doxazosina, terazosina y prazosina. En la actualidad el más utilizado es la doxazosina en su formulación de liberación lenta (tabla 6).

Mecanismo de acción: vasodilatación periférica.

Efectos secundarios: puede aparecer hipotensión postural coincidiendo con el inicio del tratamiento (efecto de la primera dosis), por lo que se aconseja iniciar el tratamiento por la noche. No obstante, este efecto se evita con el empleo de la doxazosina de liberación retardada. En general son fármacos bien tolerados, aunque se han descrito efectos inespecíficos como cefalea, astenia o mareos, que suelen desaparecer al mantener el tratamiento.

Consideraciones en el trasplante renal: son fármacos bien tolerados y seguros. Únicamente debe vigilarse la dosificación en pacientes deshidratados o con dosis elevadas de diuréticos, dado que el riesgo de hipotensión es mayor. En general se emplean en un tercer nivel asociados a otros hipotensores. Están especialmente indicados en los pacientes hipertensos con hipertrofia prostática, debido a que el bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos ocasiona una relajación del músculo liso prostático.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Fármacos: representan también un grupo numeroso. Se clasifican en función del ligando del zinc: (1) grupo sulfidrido (captopril); (2) grupo fosforilo (fosinopril) y (3) grupo carboxilo (enalapril, ramipril, lisinopril, quinapril, trandolapril, perindopril, benazepril y cilazapril). Fosinopril tiene la ventaja de tener un metabolismo hepático predominante, con lo que puede emplearse con más seguridad en presencia de insuficiencia renal. Desde la introducción de los ARA II, el empleo de los IECA ha disminuido considerablemente. Los IECA suelen reservarse para pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular. Los más utilizados en el trasplante renal son fosinopril, enalapril y captopril (tabla 7).

Mecanismo de acción: vasodilatación periférica. Los IECA inhiben la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina que convierte la angiotensina I en angiotensina II (sustancia con gran actividad presora). Como resultado se produce una reducción en la secreción de aldosterona. Además los IECA inhiben la quinasa II, con lo que se impide la degradación de la bradiquinina y su acción se prolonga contribuyendo a la vasodilatación.

Efectos secundarios: el efecto adverso más frecuente es la tos, que es común a todos los IECA. Se caracteriza por ser una tos seca con sensación irritativa en la garganta. Generalmente aparece después de varias semanas o meses de iniciar el tratamiento y desaparece tras suspenderlo. Pueden producir deterioro de la función renal e hiperpotasemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. La administración de IECA en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o unilateral en monorrenos puede precipitar una insuficiencia renal aguda. De forma infrecuente pueden producir angiodema. Están contraindicados en el embarazo por su toxicidad fetal.

Consideraciones en el trasplante renal: tienen las mismas consideraciones que los ARA II. Su uso actual se reserva para indicaciones cardiológicas en pacientes trasplantados renales con HTA con cardiopatía isquémica y que han presentado disfunción ventricular.

Vasodilatadores

Fármacos: hidralazina, minoxidil (tabla 8).

Mecanismo de acción: vasodilatación arterial periférica.

Efectos secundarios: hidralazina: edemas, taquicardia, hipotensión, LES inducido en terapias prolongadas en pacientes acetiladores lentos. Minoxidil: edemas, taquicardia, hipertriosis.

Consideraciones en el trasplante renal: son fármacos muy poco utilizados en el trasplante renal. Se reservan para pacientes con HTA refractaria que no responden al tratamiento con dosis plenas en esquemas con cuádruple o quintuple terapia (calcioantagonistas – diuréticos – ARA II – betabloqueantes – alfabloqueantes). También son una alternativa para pacientes que presentan alguna contraindicación para algunas familias de fármacos (contraindicación de ARA II en pacientes con disfunción renal o en betabloqueantes en pacientes con bradicardia).

TABLAS

Tabla 1. Calcioantagonistas

Fármaco	Dosis (mg/día)	Dosis habitual (mg/día)	Frecuencia	Presentaciones
Nifedipino	Retard 20-80 Oros 30-120	Retard 20-40 Oros 30-60	Retard 1-2 Oros 1-2	Retard 20 Oros 30, 60
Amlodipino	5-10	5-10	1-2	5, 10
Lercanidipino	10-20	10	1	10, 20
Manidipino	10-20	10	1	10, 20
Nitrendipino	10-40	10-20	1-2	20
Nisoldipino	10-40	10-20	1	10, 20
Nicardipino	60-120	60	2-3	20, 30
Barnidipino	10-20	10	1	10-20
Felodipino	5-10	5	Retard 1	Retard 5
Lacidipino	2-4	4	1	4
Diltiazem	120-480	120-240		60 Retard 120, 240 Retard 90, 180 Liberación sostenida 200, 300
Verapamil	120-480	120-240		80 Retard 120, 180, 240

HCTZ: hidroclorotiazida.

Tabla 2. Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II

Fármaco	Dosis (mg/día)	Dosis habitual (mg/día)	Frecuencia	Presentaciones Combinado con HCTZ
Candesartán	4-32	4-16	1	4, 8, 16, 32, 16/12,5, 32/12,5, 32/25
Eprosartán	600	600	1	600, 600/12,5
Irbesartán	75-300	75-150	1	75, 150, 300 150/12,5, 300/12,5 300/25
Losartán	12,5-100	25-50	1	12,5, 25, 50, 100 50/12,5, 100/25
Olmesartán	10-40	20	1	10, 20, 40 20/12,5, 20/25
Telmisartán	20-80	40	1	20, 40, 80 40/12,5, 80/12,5, 80/25
Valsartán	40-320	40-160	1	40, 80, 160, 320 80/12,5, 160/12,5 160/25

HCTZ: hidroclorotiazida.

Tabla 3. Diuréticos

Fármaco	Dosis (mg/día)	Dosis habitual (mg/día)	Frecuencia	Presentaciones	Insuficiencia renal
Hidroclorotiazida	12,5-50	12,5-25	1	25, 50	Cr > 2,5 mg/día: no
Clortalidona	25-50	25-50	1	50	Cr > 2,5 mg/día: no
Indapamida	1,5	1,5	1	Retard 1,5	Cr > 2,5 mg/día: no
Xipamida	20-40	20	1	20	Cr > 2,5 mg/día: no
Espironolactona	25-100	50-100	1	25, 100	Cr > 2,5 mg/día: no
Eplerenona	25-50	25-50	1	25, 50	HTA con CICr < 50: no ICC con CICr < 30 : no
Furosemida	40-240	40-120	2-3	40	Dosis más elevadas con IR
Bumetanida	1-5	1-2	2-3	1	Dosis más elevadas con IR
Torasemida	2,5-10	5	1-2	2,5, 5, 10	Dosis más elevadas con IR

HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IR: insuficiencia renal.

Tabla 4. Betabloqueantes

Fármaco	Dosis (mg/día)	Dosis habitual (mg/día)	Frecuencia	Presentaciones
Atenolol	25-100	50-100	1	50, 100
Bisoprolol	2,5-20	5-10	1	2,5, 5, 10
Metoprolol	100-200	100-200	1 (Retard)	Retard 100, 200
Celiprolol	200-600	200-400	1	200
Nadolol	40-320	40-80	1	40, 80
Nebivolol	2,5-5	5	1	5
Oxprenolol	80-320	80-160	1-2 1 (Retard)	80 Retard 160
Propranolol	80-640	80-240	2-3	10, 40 Retard 160

Tabla 5. Alfa/betabloqueantes

Fármaco	Dosis (mg/día)	Dosis habitual (mg/día)	Frecuencia	Presentaciones
Carvedilol	6,25-50	12,5-25	1-2	6,25, 12,5, 25
Labetalol	100-2400	300-600	2-3	100, 200

Tabla 6. Alfabloqueantes

Fármaco	Dosis (mg/día)	Dosis habitual (mg/día)	Frecuencia	Presentaciones
Doxazosina	1-16	Neo 4-8	1-2	2,4, Neo 4, 8
Terazosina	1-20	5	1	2,5
Prazosina	1-20	3-6	2-3	1, 2,5

Tabla 7. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II

Fármaco	Dosis (mg/día)	Dosis habitual (mg/día)	Frecuencia	Presentaciones
Benazepril	5-40	10-20	1-2	5, 10, 20
Captopril	12,5-150	50-75	2-3	12,5, 25, 50, 100
Cilazapril	1-5	1-2,5	1	1, 2,5, 5
Enalapril	5-40	10-20	1-2	2,5, 5, 10, 20
Fosinopril	10-40	20	1	20
Lisinopril	5-40	10-20	1-2	5, 20
Perindopril	2-8	4	1	4, 8
Quinapril	10-80	20-40	2	5, 20, 40
Ramipril	2,5-10	5	1-2	1,25, 2,5, 5, 10
Trandolapril	0,5-4	1-2	1	0,5, 2

Tabla 8. Vasodilatadores

Fármaco	Dosis (mg/día)	Dosis habitual (mg/día)	Frecuencia	Presentaciones
Minoxidil	5-100	5-40	2	10
Hidralazina	12,5-150	37,5-75	3	25, 50

TRASPLANTE RENAL: DISLIPEMIA

TRASPLANTE RENAL

ÍNDICE

DEFINICIÓN

ETIOLOGÍA

REPERCUSIÓN CLÍNICA

DIAGNÓSTICO

PREVENCIÓN

TRATAMIENTO

FARMACOLOGÍA

TABLAS

Dr. Frederic Cofán Pujol

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

DEFINICIÓN

La dislipemia en el paciente trasplantado se define como:

- Colesterol total > 200 mg/dl.
- Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) > 130 mg/dl.
- Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) < 40 mg/dl.
- Triglicéridos > 150 mg/dl.

ETIOLOGÍA

La prevalencia de dislipemia postrasplante renal es muy elevada (superior al 70 % en el primer año). Los factores de riesgo asociados a dislipemia postrasplante renal son:

- **Factores de riesgo modificables**
 - Inmunosupresión (esteroides, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus).
 - Insuficiencia renal.
 - Síndrome nefrótico.
 - Obesidad.
 - Diabetes.
 - Dislipemia pretrasplante prediabetes antes del trasplante renal.
 - Elevación de los triglicéridos.
- **Factores de riesgo no modificables**
 - Edad.
 - Factores genéticos.
 - Dislipemia pretrasplante.

Los inmunosupresores implicados en la dislipemia incluyen: esteroides, inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) (sirolimus, everolimus), ciclosporina y, en menor grado, tacrolimus.

REPERCUSIÓN CLÍNICA

La hipercolesterolemia y el aumento del c-LDL son factores de riesgo independientes asociados a enfermedad cardiovascular postrasplante renal. Estudios de intervención en el trasplante renal con *fluvastatina* han demostrado la reducción de los eventos cardiovasculares. Existen estudios que han demostrado que la dislipemia es un cofactor no inmunológico en el desarrollo de lesiones crónicas en el injerto renal.

DIAGNÓSTICO

La determinación del perfil lipídico comprende los niveles de colesterol total, c-LDL, c-HDL y triglicéridos después de un período de ayunas de 9-12 horas.

PREVENCIÓN

Medidas generales

Dieta cardiosaludable (nueces, aceite de oliva virgen), evitar el sobrepeso/obesidad, ejercicio regular.

Inmunosupresión

En situación de riesgo para desarrollar dislipemia post-TR, se deben valorar protocolos de inmunosupresión de bajo perfil dislipémico en función del riesgo inmunológico del paciente: (1) retirada precoz de esteroides (< 3 meses) o disminución rápida de la dosis; (2) reducir o suprimir los inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus); (3) utilizar tacrolimus de forma preferente.

TRATAMIENTO

Objetivo terapéutico

Los niveles adecuados de control de la dislipemia en el trasplante renal según las recomendaciones actuales son:

- c-LDL < 100 mg/dl (adultos, K-DIGO 2009).
- Colesterol total < 200 mg/dl.
- c-HDL > 40 mg/dl en varones y > 45 mg/dl en mujeres.
- Triglicéridos < 150 mg/dl.

En pacientes de riesgo cardiovascular muy elevado (enfermedad cardiovascular previa), las guías aconsejan, en la población general, un colesterol total < 155 mg/dl y un c-LDL < 80 mg/dl.

Medidas generales

- Dieta baja en grasas: contenido en grasas saturadas < 10 % de las calorías totales y colesterol total < 300 mg/dl.
- Reducción de peso en pacientes obesos o con sobrepeso.
- Incremento de la actividad física.
- Reducción del consumo excesivo de alcohol.
- Abandono del tabaquismo y reducción del consumo excesivo de carbohidratos (si hay hipertrigliceridemia).

Inmunosupresión

Se aconseja ajustar la dosis de los diferentes fármacos inmunosupresores en la medida de lo posible según el riesgo inmunológico del paciente. En casos de dislipemia grave asociados al tratamiento con inhibidores de m-TOR (sirolimus, everolimus), puede ser necesaria la supresión de estos.

Tratamiento farmacológico

1. **Hipercolesterolemia:** las *estatinas* son los fármacos de primera elección para reducir el c-LDL cuando no es posible alcanzar el objetivo de c-LDL < 100 con las modificaciones del estilo de vida. En

la población general, además de su eficacia en reducir los niveles de c-LDL, han demostrado una disminución de los eventos cardiovasculares, una reducción de la mortalidad y una regresión de las placas de ateroma. Son fármacos fáciles de utilizar, con un perfil de seguridad adecuado. El *ezetimibe* se emplea en asociación con las estatinas cuando no se alcanzan los objetivos de control del c-LDL; permite no tener que aumentar excesivamente la dosis de estatinas. Las *resinas de intercambio iónico* reducen el c-LDL, pero aumentan los triglicéridos; en el trasplante renal no se emplean, dado que interfieren con la biodisponibilidad de los inmunosupresores.

2. **Hipertrigliceridemia:** la primera medida consiste en las modificaciones del estilo de vida (dieta, control del peso, reducir el consumo de alcohol, ejercicio, etc.). Cuando los niveles de triglicéridos son > 500 mg/dl, debe incidirse en el tratamiento con *fibratos* en monoterapia o asociados a *ácidos grasos omega 3*. El *ácido nicotínico* disminuye los triglicéridos y aumenta el c-HDL, pero no se emplea en el trasplante renal por sus elevados efectos secundarios. Existe un preparado que combina ácido nicotínico con *laropiprant* (antagonista selectivo de los receptores de la prostaglandina D2), con el fin de reducir los efectos secundarios.
3. **Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia:** la asociación de estatinas y fibratos en el trasplantado renal que recibe ciclosporina-tacrolimus-sirolimus está contraindicada por el riesgo de presentar miopatía grave. Si predomina la hipercolesterolemia, una opción es la combinación de estatinas-ácidos grasos omega 3. Si predomina la hipertrigliceridemia, es preferible la de fibratos-ácidos grasos omega 3-ezetimibe.

FARMACOLOGÍA

Estatinas

Fármacos: las estatinas o inhibidores de la HMG-CoA reductasa comercializadas actualmente son: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. La más utilizada actualmente es la atorvastatina. La lovastatina se ha dejado prácticamente de emplear por su menor potencia. Las más recientes (rosuvastatina, pitavastatina) disponen de poca experiencia en el trasplante renal (tabla 1).

Mecanismo de acción: interfieren la síntesis celular de colesterol. El efecto que producen es el siguiente: c-LDL (descenso variable de las cifras de c-LDL proporcional a la dosis utilizada 20-60 %; son los fármacos con una mayor potencia hipocolesterolemizante); c-HDL (incremento discreto del 5-15 %); triglicéridos (descenso variable del 10-30 %, proporcional a la dosis de estatinas, la concentración de triglicéridos y el tipo de estatina).

Efectos secundarios: las estatinas bien utilizadas son fármacos bien tolerados. Se ha descrito un aumento leve de las transaminasas (AST/ALT) en el 0,5-2 % de los pacientes, que es dependiente de la dosis. El efecto secundario más importante es la miopatía y en casos graves la rabdomiolisis. En la miopatía leve únicamente aparece debilidad muscular con CK normales.

En la rabdomiolisis aparece elevación de CK. Su incidencia es muy baja. El riesgo de presentar miopatía es mayor en: (1) pacientes con pluripatología (especialmente insuficiencia renal) que reciben múltiples tratamientos farmacológicos, (2) edad avanzada, (3) tamaño corporal reducido, (4) dosis muy elevadas de estatinas o (5) utilización combinada con fibratos, ciclosporina o fármacos inhibidores del CYP450/3A4. La ciclosporina aumenta los niveles de estatinas, por lo que hay que evitar las dosis altas de estatinas.

Consideraciones en el trasplante renal: en las guías clínicas actuales, las estatinas constituyen el tratamiento de elección de la hipercolesterolemia en el trasplantado renal. La frecuencia de aparición de miopatía en pacientes trasplantados que reciben ciclosporina-tacrolimus es muy baja cuando son utilizadas de forma adecuada. En el momento actual, la utilización de las nuevas estatinas en dosis moderadas y ajustándolas en pacientes con insuficiencia renal grave ha demostrado ser un tratamiento eficaz y seguro en el trasplante renal. Un aspecto importante son las interacciones farmacológicas. Atorvastatina, lovastatina y simvastatina utilizan la misma vía metabólica de la ciclosporina a través del CYP450-3A4, con lo que habrá que tener en cuenta las interacciones potenciales con fármacos que utilizan esta vía (especialmente los inhibidores enzimáticos como eritromicina, fluconazol, verapamil, diltiazem o inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana) por el riesgo de inducir toxicidad muscular. Fluvastatina y rosuvastatina utilizan otra isoenzima (CYP2C9). Por el contrario, pravastatina y pitavastatina utilizan una vía metabólica diferente a la del CYP450. La administración simultánea de cualquier estatina con fibratos está contraindicada en los pacientes trasplantados que reciben ciclosporina, tacrolimus o sirolimus y en los pacientes con insuficiencia renal.

Fibratos

Fármacos: los más utilizados en nuestro medio son el gemfibrozilo, el bezafibrato y el fenofibrato (tabla 2).

Mecanismo de acción: actúan potenciando la expresión de genes involucrados en el metabolismo del colesterol. El efecto hipolipemiente que producen es el siguiente: triglicéridos (reducción del 20-50 %); c-LDL (la reducción es muy discreta o nula y únicamente en pacientes con triglicéridos normales); c-HDL (aumento del 10-20 %, especialmente en pacientes hipertrigliceridémicos).

Efectos secundarios: en general son fármacos bien tolerados. Pueden producir molestias epigástricas inespecíficas. La utilización prolongada está asociada a una mayor frecuencia de litiasis biliar. Al igual que las estatinas, pueden producir miopatía y rabdomiolisis, especialmente en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal (si no se ha reducido la dosis) o cuando se administran en combinación con estatinas.

Consideraciones en el trasplante renal: en el trasplante renal pueden emplearse también, pero ajustando la dosis a la función renal del paciente para evitar toxicidad. Están indicados en pacientes con hipertrigliceridemia aislada. La asociación de estatinas con fibratos está contraindicada en el trasplante renal que recibe tratamiento con ciclosporina, tacrolimus

o sirolimus, por el riesgo elevado de presentar rhabdomiolisis. En la hipertrigliceridemia predominante asociada a hipercolesterolemia se emplean fibratos asociados a ezetimibe. Los fibratos se unen a la albúmina y pueden desplazar a otros fármacos que también se unen a ella, por lo que debe vigilarse la administración simultánea de fibratos con anticoagulantes orales y antidiabéticos, ya que se produce un aumento en el efecto farmacológico de estos últimos. Están contraindicados con enfermedad hepática grave.

Resinas

Fármacos: colestiramina, colestipol y colesevelam (no comercializado en nuestro país) (tabla 2).

Aplicación clínica: estos fármacos reducen las cifras de colesterol total y c-LDL, aunque son menos potentes que las estatinas. En la población general también han demostrado una reducción del riesgo cardiovascular (aunque menor que las estatinas).

Mecanismo de acción: interfieren con la absorción intestinal de los ácidos biliares. El efecto que producen es el siguiente: c-LDL (descenso proporcional a la dosis, aunque con una menor potencia en comparación con las estatinas, 15-30 %); c-HDL (aumento prácticamente nulo); triglicéridos (pueden producir un aumento en la concentración).

Efectos secundarios: en general producen intolerancia digestiva (estreñimiento, flatulencia, dolor abdominal y sensación de plenitud). Estos síntomas mejoran al reducir la dosis.

Consideraciones en el trasplante renal: en el trasplante renal son fármacos poco utilizados debido a su mala tolerancia y porque pueden interferir con la absorción de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus. Además reducen la biodisponibilidad de micofenolato al interferir con el círculo enterohepático. En el trasplante renal no está justificada la utilización de estos fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia aislada, ya que disponemos de fármacos más seguros y eficaces como son las estatinas y el ezetimibe. Su utilización debería reservarse únicamente en situaciones de alto riesgo cardiovascular en combinación con estatinas cuando estas no son suficientes para controlar las cifras de c-LDL y bajo monitorización estrecha de los niveles de ciclosporina. Las resinas no se absorben en el intestino y pueden interferir con la absorción de otros fármacos (ciclosporina, estatinas, fibratos, carbamazepina, furosemida, diuréticos tiazídicos, vitaminas liposolubles, hierro, ácido fólico, digoxina, diclofenaco o tetraciclinas). Por este motivo, la ciclosporina se debe administrar al menos 1 hora antes de las resinas para evitar que disminuya su absorción, con el consiguiente riesgo de rechazo. Colesevelam no interfiere tanto en la absorción.

TABLAS

Tabla 1. Farmacología de las estatinas

Estatinas	Dosis (mg/día)	Dosis en TR	Presentación	IR
Atorvastatina	10-80	Habitual: 10-20 Máxima: 40	10, 20, 40, 80	Excreción renal 1-2 % IR: no precisa ajustes Precaución con CyA/FK
Simvastatina	10-80	Habitual: 10 Máxima: 20	10, 20, 40	Excreción renal 13 % IR leve-moderada: no ajuste IR grave: máximo 10 mg/día Precaución con CyA/FK
Rosuvastatina	5-40	Habitual: 5 Máxima: 10	5, 10, 20	Excreción renal 10 % IR leve-moderada: no ajuste IR grave: 5-10 Precaución con CyA/FK
Pitavastatina	1-4	Habitual: 1 Máxima: 2	1, 2, 4	Excreción renal 15 % IR leve: no ajuste IR moderada-grave: 1-2 Precaución con CyA/FK
Fluvastatina	20-80	Habitual: 20 Máxima: 40	20, 40, 80	Excreción renal 5 % IR leve-moderada: no ajuste IR grave: precaución Precaución con CyA/FK

Estatinas	Dosis (mg/día)	Dosis en TR	Presentación	IR
Pravastatina	10-40	Habitual: 20	10, 20, 40	Excreción renal 20 % IR leve: no ajuste IR moderada-grave: precaución Precaución con CyA/FK
Lovastatina	10-80		20, 40	Excreción renal: 10 % IR leve-moderada: no ajuste IR grave: precaución, máximo 20 Precaución con CyA/FK

CyA: ciclosporina; FK: tacrolimus; IR: insuficiencia renal; TR: trasplante renal.

Tabla 2. Farmacología de los fibratos, las resinas y otros fármacos hipolipemiantes

	Dosis (mg/día)	Dosis en TR	Presentación	IR
Fibratos				
Bezafibrato	200/8 h Retard 400/día	Ajustar según ClCr	200 Retard: 400	ClCr 40-60: 400 mg/día ClCr 15-40: 200/24-48 h
Fenofibrato	145-250/día	Ajustar según ClCr	145, 200 Retard 250 Supra 160	IR ligera-moderada: 50 ClCr < 30: contraindicado
Gemfibrozilo	600/12 h	Ajustar según ClCr	600, 900	ClCr 10-50: 300/12 h ClCr < 10: 150/12 h

		Dosis (mg/día)	Dosis en TR	Presentación	IR
Resinas de intercambio	Colestipol	5-30 g/día Dosis: 1-3	Reduce exposición MMF	5 g	No precisa
	Resincolestiramina	4-24 g/día Dosis: 1-3	Reduce exposición MMF	4 g	No precisa
Inhibidores de absorción de colesterol	Ezetimibe	10	CyA-ezetimibe: aumenta su concentración	10	No precisa
Ácido nicotínico	Ácido nicotínico	100/8 h-1000/8 h Retard 500-2000/día		100	No hay datos Precaución
Otros	Colesevelam	1 comp/día Máx.: 2-3 comp/12 h	Disminuye concentración CyA	625	No hay datos
	Ácidos omega 3	2000/12 h	2000/12 h	1000	No precisa

CyA: ciclosporina; IR: insuficiencia renal; MMF: micofenolato mofetilo; TR: trasplante renal.

TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB (PROTOCOLO DE INDICACIONES NO APROBADAS EN FICHA TÉCNICA)

OTROS TRATAMIENTOS Y DIETAS

ÍNDICE

FÁRMACO

INDICACIONES APROBADAS POR LAS AGENCIAS SANITARIAS (AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS-AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS)

PATOLOGÍAS CON INDICACIÓN NO INCLUIDA EN FICHA TÉCNICA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

ADVERTENCIAS

DOSIS, PAUTAS Y CONSIDERACIONES DE ADMINISTRACIÓN

CRITERIOS DE SEGUIMIENTO

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

**Dr. Albert Botey Puig¹, Dr. Frederic Cofán Pujol¹,
Dr. Manel Juan Otero², Dr. Miguel Lozano Molero³,
Dr. Jaume Martorell Pons², Dra. Dolors Soy Muner⁴**

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal; ²Laboratorio de Inmunología;

³Servicio de Hemoterapia y Hemostasia; ⁴Servicio de Farmacia.

Unidad Funcional de Acceso Vascular.

Hospital Clínic. Barcelona

FÁRMACO

Familia o grupo terapéutico

Anticuerpos monoclonales. Código ATC: L01XC02.

Nombre comercial y presentación

Soliris® 300 mg concentrado para solución para perfusión. Cada vial de 30 ml contiene 300 mg de eculizumab (10 mg/ml). Contiene 5 nmol de sodio por vial.

Mecanismo de acción principal

Es un anticuerpo IgG_{2/4K} monoclonal humanizado, producido en la línea celular NS0 mediante tecnología de ADN recombinante. Tiene como diana el factor C5 del complemento, que actúa bloqueando la cascada terminal del complemento y la síntesis de C5a y C5b9, ambas moléculas proinflamatorias y protrombóticas. Restablece la regulación del complemento terminal inhibiendo la hemólisis intravascular. La actividad farmacodinámica del eculizumab presenta correlación directa con sus concentraciones séricas. Son suficientes concentraciones séricas de 35 µg/ml para lograr una inhibición prácticamente completa de la hemólisis mediada por el complemento terminal.

INDICACIONES APROBADAS POR LAS AGENCIAS SANITARIAS (AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS-AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS)

Información ficha técnica (fecha): <http://www.emea.europa.eu/>

- Hemoglobinuria paroxística nocturna.

PATOLOGÍAS CON INDICACIÓN NO INCLUIDA EN FICHA TÉCNICA

Síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) refractario a plasmaterapia o recambios plasmáticos (anexos 1 y 2).

USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) (anexo 3).

Nivel de evidencia: III.

Grado de recomendación: C.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con **fracaso terapéutico a plasmaterapia o recambios plasmáticos**. Se considerará fracaso terapéutico la no resolución de la hemólisis (valores de haptoglobina reducidos y plaquetas < 50 000 a las 24 horas del procedimiento), tras un tratamiento con **plasmaterapia** o tras seis **recambios plasmáticos** con reposición de albúmina/plasma fresco e IgG policlonales (200 mg/kg cada dos sesiones).

- Pacientes que han recibido la **vacuna para polisacárido del meningococo**. La vacunación se realizará al menos 15 días antes del tratamiento con eculizumab. En los pacientes sin vacunación previa por meningococo, se recomienda administrar la vacuna el día antes de la primera dosis de eculizumab, y mantener un seguimiento estricto para la detección precoz de síntomas de infección meningocócica. Se recomienda el empleo de vacunas tetravalentes frente a los serotipo A, C, Y y W135, preferiblemente conjugadas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Hipersensibilidad a eculizumab, proteínas murinas o alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

- No se ha estudiado con seguridad la eficacia del eculizumab en pacientes con insuficiencia renal y hepática, y patología cardiovascular grave.
- Pacientes con infección vírica (virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B) o bacteriana activa.
- Embarazo y lactancia (falta de datos): las IgG pueden atravesar la barrera placentaria, por lo que el eculizumab podría causar la inhibición del complemento terminal de la circulación fetal. Asimismo, puesto que puede ser excretado por la leche materna, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento y hasta cinco meses después.

DOSIS, PAUTAS Y CONSIDERACIONES DE ADMINISTRACIÓN

1. Inicio de la terapia con eculizumab tras confirmación del fracaso terapéutico (definido previamente; ver criterios de inclusión).
2. Todos los pacientes recibirán una **dosis inicial de 600 mg** (día +0).
3. Tras la primera dosis, en todos los pacientes se realizarán controles de anti-C5 diarios, según el **siguiente esquema**:
 - Extracción a las 09.00 horas.
 - La pauta posológica posterior seguirá el siguiente esquema semanal (tablas 1 y 2):

Tabla 1. Determinaciones de laboratorio y pautas de administración

Haptoglobina	x		x	x		x		x	
Plaquetas	x		x	x		x		x	
Anti-C5	x		x	x		x		x	x
CH50 / C3-C4	x		x			x			x
Dosis		600 mg							900 mg*
Día	-1	+0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
			+8	+9	+10	+11	+12	+13	+14 (valorar individualmente)

*La dosis del día +7 será de 900 mg y se administrará o no en función de los criterios biológicos y bioquímicos que evalúan la eficacia clínica del tratamiento (valores de haptoglobina y plaquetas), según la tabla 2:

Tabla 2. Criterios de eficacia clínica y pautas de administración

Eficacia clínica	Nueva dosis
Sin eficacia clínica Haptoglobina reducida Plaquetas < 50 000	- Día +7 Controles de CH50, C3/C4 Dosis de 900 mg - Día +8 al +14 Controles diarios de anti-C5 - Día +14: Controles de CH50, C3/C4 Individualizar (o STOP)
Eficacia clínica demostrada Haptoglobina normal Plaquetas > 50 000	- Día +7 STOP tratamiento

- En caso de persistencia de actividad del SUHa tras dos dosis (día +14), se evaluará individualmente, en función de criterios clínicos y de los valores de CH50 y anti-C5, la necesidad de una tercera dosis de 900 mg de eculizumab el día +14.
- En casos de recidivas graves del SUHa, se valorará la opción de una terapia de mantenimiento de 900 mg cada dos semanas en función de criterios de eficacia clínica, de manera individualizada y tras controles quincenales.

CRITERIOS DE SEGUIMIENTO

- Evaluación de la función renal.
- Actividad CH50 (y C3/C4 en el contexto del resultado de CH50); ver esquema previo.
- Concentraciones de anti-C5; ver esquema previo.
- Marcadores de hemólisis intravascular: haptoglobina, plaquetas y otros como lactato deshidrogenasa (LDH).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ducloux D, Rebibou JM, Semhoun-Ducloux S, Jamali M, Fournier V, Bresson-Vautrin C, et al. Recurrence of hemolytic-uremic syndrome in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998;65:1405-7.
2. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al.; for the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20(3 Suppl):21-35.
3. Ruggenenti P. Post-transplant hemolytic-uremic syndrome. *Kidney Int* 2002;62:1093-104.
4. Artz MA, Steenbergen EJ, Hoitsma AJ, Monnens LA, Wetzels JF. Renal transplantation in patients with hemolytic uremic syndrome: high rate of recurrence and increased incidence of acute rejections. *Transplantation* 2003;76:821-6.
5. Hillmen P, Hall C, March J, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350:522-9.
6. Hillmen O, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233-43.
7. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267-79.
8. Sellier-Leclerc AL, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2392-400.
9. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, Opazo Saez A, Vester U, Baba HA, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360(5):542-4.
10. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360(5):544-5.
11. Chatelet V, Frémeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Ficheux M, Hurault de Ligny B. [Letter] Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical haemolytic-uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009;9:2644-5.
12. Hirt-Minkowski P, Schaub S, Mayr M, Schifferli JA, Dickenmann M, Frémeaux-Bacchi V, et al. Haemolytic uraemic syndrome caused by H mutation: is single kidney transplantation under intensive plasma-therapy an option? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3548-51.
13. De S, Waters AM, Segal AO, Trautmann A, Harvey EA, Licht C. Severe atypical HUS caused by CFH S1191L-case presentation and review of treatment options. *Pediatr Nephrol* 2010;25:97-104.

14. Waters AM, Pappworth I, Marchbank K, Bockenbauer D, Tullus K, Pickering MC, et al. Successful renal transplantation in factor H autoantibody associated HUS with CFHR1 and 3 deficiency and CFH variant G2850T. *Am J Transplant* 2010;10:168-72.
15. Fernández-de Larrea C, Cofan F, Oppenheimer F, Campistol JM, Escolar G, Lozano M. Efficacy of eculizumab in the treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome after renal transplantation. *Transplantation* 2010;89:903-4.

ANEXOS

Anexo 1. Síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa)

Síndrome urémico hemolítico atípico

El SUHa es un trastorno infrecuente y grave caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, acompañada de trombocitopenia e insuficiencia renal. La hemólisis microangiopática se caracteriza por la presencia de esquistocitos en sangre periférica acompañada de descenso de haptoglobina y aumento de LDH o bilirrubina. Puede aparecer de forma espontánea o desencadenarse tras cuadro infeccioso, embarazo o puerperio, fármacos o neoplasias.

Actualmente se han realizado avances en el conocimiento fisiopatológico del SUHa. Existen determinadas mutaciones específicas en la vía alterna del complemento que pueden explicar este síndrome. Se han descrito mutaciones en el factor H del complemento (CFH), factor I (CFI), proteína del cofactor de membrana (MCP o CD46), C3, proteína de unión a C4 (C4BP), factor B del complemento (CFB), proteína 1 o 3 relacionada con el factor H del complemento (CFHRP) y combinación de mutaciones. También se ha descrito recientemente la existencia de anticuerpos contra las proteínas reguladoras.

El pronóstico es grave, con evolución de un 50 % de los casos hacia la insuficiencia renal terminal. Las plaquetas son un marcador sencillo y sensible del grado de activación del SUHa y son útiles en la toma de decisiones terapéuticas.

Recurrencia del Síndrome urémico hemolítico postrasplante renal

La recurrencia del SUHa después del trasplante es variable (10-90 %). Actualmente se conoce que existen algunas mutaciones con un riesgo elevado de recidiva postrasplante renal (> 80 %) (factor H o factor I) y otras con un bajo riesgo (proteína MCP, *membrane cofactor protein*). Otros factores de riesgo de recidiva postrasplante son: edad adulta de inicio del SUHa, escasa latencia entre el inicio de la enfermedad y el inicio de diálisis, donante vivo o los inhibidores de la calcineurina. Hay que diferenciarla del SUH *de novo* o microangiopatía trombótica postrasplante. Se ha asociado a diferentes causas: (1) nefrotoxicidad por anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus), generalmente asociada a niveles elevados o combinación de ciclosporina-sirolimus; (2) rechazo humoral agudo; (3) OKT3; y (4) infecciones (virus de la inmunodeficiencia humana, parvovirus B19, citomegalovirus). La prevención postrasplante debe realizarse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

Estudio de pacientes candidatos a entrar en lista de espera de trasplante renal

- *Perfil de complemento: niveles de C3 y C4.*
- *Estudio de la vía alternativa del complemento:* concentración plasmática de factor H [N 12-56]; autoanticuerpos antifactor H en plasma; caracterización estructural del factor H en plasma (electroforesis); concentración plasmática de factor I [N 71-115]; expresión de MCP en Pals; gen de factor H.
- *Estudio genético:* se analizarán las mutaciones y polimorfismos conocidos según el anexo 2. Únicamente en el 50 % de los casos es posible detectar alguna mutación. Su negatividad no significa que no haya una alteración genética subyacente. Se analizarán: (a) mutaciones y polimorfismos factor I (CFI); (b) mutaciones y polimorfismos MCP (CD46); (c) mutaciones y polimorfismos factor H (CHF).

Anexo 2. Estudio genético del síndrome urémico hemolítico atípico

Mutaciones y polimorfismos factor I

Gene location
c.57 + 185 G > A; Intron1
c.804 G > A; Ser268Ser; Exon6
c.884-63; C > A; Intron6
c.904 + 99 delT; Intron7
c.1038 G > A; Ala346Ala; Exon9
c.1429 + 38A > G; Intron11
c.1429 + 38T > C; Intron11

Mutaciones y polimorfismos MCP (CD46)

Gene location
c.-718G>A; Promoter
c.-652A>G; Promoter
c.-366A>G; Promoter
c.-197C>G; Promoter
c.417A>G; L106L; Exon4
c.475+249_250insA; Intron4
c.475+284A>G; Intron4
c.857-99T>A; Intron6
c.857-102G>A; Intron6
c.946+23T>G; Intron8
c.989-98insA; Intron9
c.989-78G>A; Intron9
c.1127+43T>C; Intron12
897T>C; 3 UTR

Mutaciones y polimorfismos factor H:

Genelocation
c.-257 C > T; Promoter
c.-233 C > T; Promoter
c.245-17_18insTT; Intron2
c.184 G>A; Val62Ile; SCR1
c.921C>A; Ala307Ala; SCR5
c.1204T>C; Tyr402His; SCR7
c.1419G>A; Ala473Ala; SCR8
c. 2016 A>C; Cln672Cln; SCR11

c.2414 -28C>A; Intron16
c.2634C>T; His878His; SCR15
c.2783-12_13delA; Intron18
c.2808G>T; Glu936Asp; SCR16
c.3138C>T; Thr1046Thr; SCR18
c.3497; SCR20

Anexo 3. USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force)

Nivel de evidencia: III

Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.

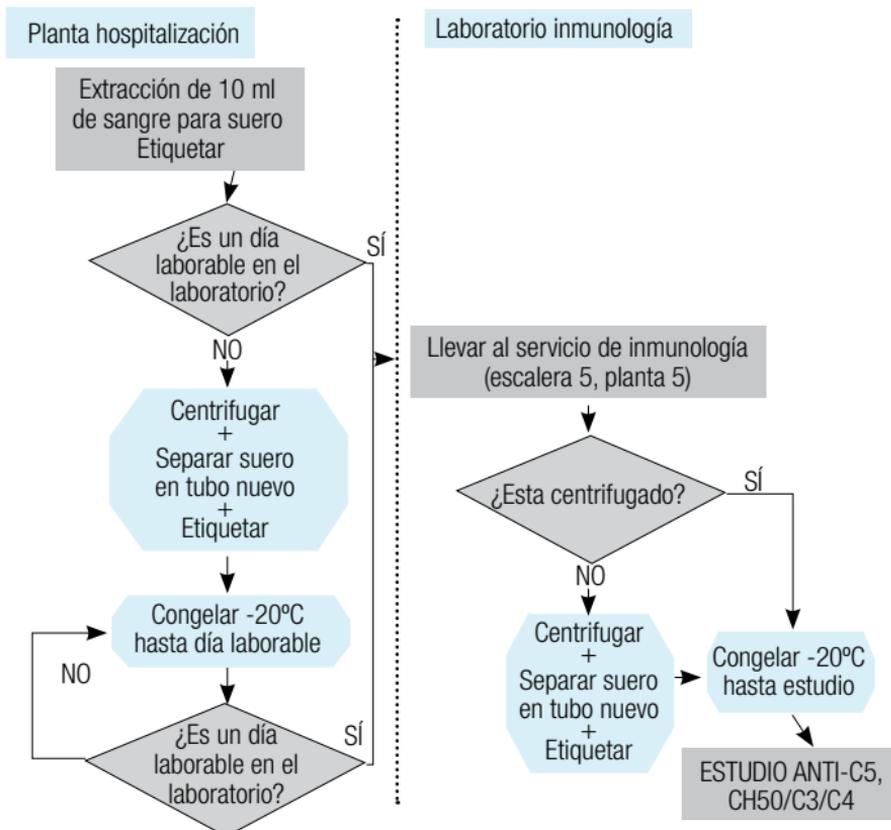
Grado de recomendación: C

Ni recomendable ni aconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general).

Anexo 4. Procesamiento de las muestras para estudio del complemento

Para el estudio de anti-C5 y complemento (CH50-C3-C4) se trabaja con suero separado entre 30-90 minutos (la extracción será de 10 ml de sangre en tubo con gel separador). Para ello, en los días que el laboratorio de inmunología no esté funcionando posextracción, se centrifugará a 2000 rpm 5 minutos y se conservará el suero separado a -20 °C (en congeladores) hasta que se pueda enviar al laboratorio de inmunología.

La recepción se hará por la auxiliar del servicio de inmunología.



TRATAMIENTO CON RITUXIMAB (PROTOCOLO DE INDICACIONES NO APROBADAS EN FICHA TÉCNICA)

OTROS TRATAMIENTOS Y DIETAS

ÍNDICE

FÁRMACO

INDICACIONES APROBADAS POR LAS AGENCIAS SANITARIAS
(AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS-AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS)

PATOLOGÍAS CON INDICACIÓN NO INCLUIDA EN FICHA TÉCNICA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

ADVERTENCIAS

DOSIS, PAUTAS Y CONSIDERACIONES DE ADMINISTRACIÓN

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

**Dra. Nuria Esforzado Armengol¹, Dr. Fritz Diekmann¹,
Dr. Manel Juan Otero², Dr. Miguel Lozano Molero³,
Dr. Jaume Martorell Pons², Dr. Eduard Mirapeix Vicens¹,
Dr. Frederic Oppenheimer Salinas¹, Dra. Dolors Soy Muner⁴**

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal; ²Laboratorio de Inmunología;

³Servicio de Hemoterapia y Hemostasia; ⁴Servicio de Farmacia.

Unidad Funcional de Acceso Vascular.

Hospital Clínic. Barcelona

FÁRMACO

Familia o grupo terapéutico

Anticuerpos monoclonales. Código ATC: L01XC02.

Nombre comercial y presentación

MabThera® vial 100 mg (10 mg/ml).

Mecanismo de acción principal

Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, proteína que se expresa en los linfocitos pre-B y B maduros. La región Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B; y la región Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B. La unión de rituximab al CD20 induce también la muerte celular por apoptosis.

INDICACIONES APROBADAS POR LAS AGENCIAS SANITARIAS (AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS-AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS)

Información ficha técnica (fecha): <http://www.emea.europa.eu/>

- Linfoma no-Hodgkin.
- Leucemia linfática crónica.
- Artritis reumatoide.

PATOLOGÍAS CON INDICACIÓN NO INCLUIDA EN FICHA TÉCNICA

1. Lupus eritematoso sistémico.
2. Poliarteritis nodosa.
3. Granulomatosis de Wegener.
4. Vasculitis de Churg-Strauss.
5. Poliangeítis microscópica.
6. Crioglobulinemia.
7. Síndrome antifosfolípido.
8. Membranoproliferativa asociada a virus de la hepatitis C.
9. Glomerulonefritis membranosa.
10. Hiperinmunización. Trasplante renal de donante vivo y cadáver.
11. Rechazo humoral en trasplante renal.
12. Trasplante renal de donante vivo con incompatibilidad ABO.
13. Prevención de recidiva de enfermedad de base.
14. Rescate de recidiva de enfermedad de base postrasplante renal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayores de 18 años con alguna de las patologías previamente citadas.
- Falta de respuesta terapéutica a los seis meses (imposibilidad para obtener la remisión de la enfermedad en la inducción o en el mantenimiento) al tratamiento estándar aprobado para la patología para tratar: inmunodepresores (corticoides, metotrexato, etc.), excepto en las patologías 10, 11, 12 y 13.
- Intolerancia o efectos secundarios graves derivados del empleo del tratamiento estándar.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Anafilaxia conocida a rituximab.
- Infección o neoplasia activa.
- Neutropenia ($< 500/\text{mm}^3$) y plaquetopenia ($< 10\ 000/\text{mm}^3$).
- Embarazo y lactancia: no existen datos de teratogenicidad.
- Insuficiencia cardíaca clases funcionales III/IV.

ADVERTENCIAS

Se recomienda una especial evaluación del riesgo/beneficio y un estrecho control médico en pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca clases funcionales I/II, arritmias graves (taquicardia ventricular y supraventricular) y cardiopatía isquémica.
- Recuentos de neutrófilos totales de $500\text{-}1500/\text{mm}^3$ y plaquetas de $10\ 000\text{-}50\ 000/\text{mm}^3$, especialmente en pacientes que reciben ciclofosfamida, micofenolato mofetilo o derivados.
- Virus de la hepatitis C. Se recomienda el seguimiento del perfil hepático y de la carga viral.
- Virus de la hepatitis B. Se recomienda el seguimiento del perfil hepático y de la carga viral. En caso de tratamiento con rituximab, se instaurará pretratamiento con lamivudina ($100\ \text{mg}/24\ \text{h}$), ajustado a la función renal.
- Virus de la inmunodeficiencia humana. Se recomienda el seguimiento estricto de los valores de CD4 y de la carga viral.
- Edades superiores a los 65 años (tercera edad).
- No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados.

DOSIS, PAUTAS Y CONSIDERACIONES DE ADMINISTRACIÓN

1. Rituximab debe administrarse en un entorno hospitalario.
2. Antes de cada infusión se suministrará premedicación con la intención de disminuir o prevenir los efectos indeseables derivados de su administración.

3. Se recomienda el empleo de:
 - ⇒ 1 g de paracetamol endovenoso (i.v.).
 - ⇒ 5 mg de dexclorfeniramina i.v. o 100 mg de metilprednisolona i.v.
4. El tiempo de infusión de rituximab debe ser de unas 4 horas aproximadamente (iniciar con 50-100 mg/h e incrementar 50 mg cada 30 min hasta 400 mg/h).

En la actualidad, en las patologías para las que se solicitará el uso para una indicación no aprobada en ficha técnica de rituximab, no existen datos contrastados y validados que permitan definir la dosis eficaz (anexo 1).

A) Enfermedades de origen inmunológico con afectación renal

Nivel de evidencia: III, grado de recomendación: C.

Pauta de inducción: dosis no ajustadas por superficie corporal.

Infusión corta de 1000 mg quincenales durante 4 semanas ⇒ 2 dosis (tabla 1).

Pauta de mantenimiento: hasta la fecha no existen datos.

La duración de la terapia biológica debe ser evaluada de manera periódica y estrecha siempre de forma individual, en función de la gravedad del cuadro clínico y de la respuesta terapéutica.

Criterios de seguimiento:

- a) **Clínicos:** seguimiento clínico basal y según la patología de base (protocolo habitual de control clínico de la unidad), con especial atención a la aparición de posibles complicaciones infecciosas.
- b) **Bioquímicos:** plaquetas, neutrófilos, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), inmunodepresores, etc., a los siguientes tiempos:
 1. Basal.
 2. Previo a cada infusión del fármaco.
 3. Mensualmente durante los seis meses posteriores a la administración de rituximab.
- c) **Inmunológicos:** poblaciones celulares periféricas CD19+ y determinación del complemento en predosis, día +14 y a los 3, 6 y 12 meses del inicio del tratamiento (anexo 2).

Tabla 1. Pauta quincenal

Dosis (mg)	1000															1000
Día	+0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10	+11	+12	+13	+14	

B) Trasplante renal

Las dosis utilizadas son muy heterogéneas y dependen de la indicación de base.

Pretrasplante/peritrasplante

Nivel de evidencia: III, grado de recomendación: C.

Trasplante renal de donante vivo con incompatibilidad ABO:

2 dosis de una infusión corta (3-4 horas aprox.): 200 mg.

⇒ día (-30)

⇒ día (-1)

La dosis puede ser incrementada a 400 mg o dar una tercera dosis de 200 mg, si los títulos de isoaglutininas no evolucionan de la manera adecuada para proceder al trasplante.

Pretrasplante renal con riesgo inmunológico (anexo 3):

Si donante vivo:

2 dosis de una infusión corta (3-4 horas aprox.): 400 mg.

⇒ día antes de los 5 recambios plasmáticos

⇒ posrecambios plasmáticos y antes del trasplante

Si donante cadáver:

2 dosis de una infusión corta (3-4 horas aprox.): 400 mg.

⇒ día (+1 postrasplante) (antes de los 5 recambios plasmáticos)

⇒ posrecambios plasmáticos

Prevención de enfermedad de base (anexo 3):

- Hialinosis segmentaria y focal.
- Síndrome antifosfolípido.
- Microangiopatía trombótica en paciente con lupus eritematoso sistémico (LES).

1 dosis de una infusión corta (3-4 horas aprox.): 400 mg.

Donante vivo, dosis única, una semana antes del trasplante.

Donante cadáver, dosis única, el día después del trasplante según evolución clínica.

Postrasplante

Nivel de evidencia: III, grado de recomendación: C.

Rechazo agudo humoral:

2 dosis de una infusión corta (3-4 horas aprox.): 400 mg (24 horas antes del inicio de los recambios plasmáticos y 24 horas tras finalizar estos (5 sesiones).

Rechazo crónico humoral:

Aparición durante el primer año del trasplante.

Valorar coste-riesgo-beneficio si creatinina sérica (Cr_s) > 2,5 mg/dl o filtrado glomerular < 25 ml/min y fibrosis o glomeruloesclerosis en biopsia renal (BR) > 25 %.

2 dosis infusión corta (3-4 horas aprox.): 400 mg 24 horas antes del inicio de los recambios plasmáticos y 24 horas tras finalizar estos (5 sesiones).

Criterios de seguimiento:

- a) Clínicos: seguimiento clínico basal y según la patología de base (protocolo habitual de control clínico de la unidad) con especial atención a la aparición de posibles complicaciones infecciosas.
- b) Bioquímicos: plaquetas, neutrófilos, VSG, PCR, inmunopresores, etc., a los siguientes tiempos: basal, previo a cada infusión del fármaco y mensualmente durante los seis meses posteriores a la administración de rituximab.
- c) Inmunológicos: poblaciones celulares periféricas CD19+ (anexo 2) y determinación del complemento a distintos tiempos (en predosis, presegunda dosis, 14 días posdosis, y a los 3, 6 y 12 meses del inicio del tratamiento).

BIBLIOGRAFÍA

1. Foran JM, Rohatiner AZS, Cunningham D, Popescu RA, Solal-Celigny P, Ghielmini M, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantlecell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18(2):317-24.
2. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al.; for the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20(3 Suppl):21-35.
3. Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, Moore SB, Prieto M, Nyberg SL, et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1017-23.
4. Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 2004;77(4):542-8.
5. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2535-42.
6. Jordan SC, Pescovitz MD. Presensitization: the problem and its management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:421-32.
7. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006;6:859-66.
8. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tydén G. Long-term results of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2007;84:S44-7.
9. Walsh M, Jayne D. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future. [Review]. *Kidney Int* 2007;72(6):676-82.
10. Wong CF. Rituximab in refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: what is the current evidence? [Review]. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(1):32-6.
11. Ichimaru N, Takahara SH. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(12):682-92.
12. Product Information: RITUXAN(R) IV injection, rituximab IV injection. Genentech, Inc South San Francisco, CA, 2008b.
13. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;359:242-51.
14. Hariria A, Nogueira J, Kukuruga D, Schweitzer E, Hess J, Gurk-Turner C, et al. Positive cross-match living donor kidney transplantation: longer-term outcomes. *Am J Transplant* 2009;9:536-42.
15. Hickson LJ, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore TB, Milliner DS, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis:

- outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009;87(8):1232-9.
16. Renaudineau Y, Devauchelle-Pensec V, Hanrotel C, Pers JO, Saraux A, Youinou P. Monoclonal anti-CD20 antibodies: mechanisms of action and monitoring of biological effects. *Joint Bone Spine* 2009;76:458-63.
 17. Pei SN, Chen CH, Lee CM, Wang MC, Ma MC, Hu TH, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HbsAg-positive and HbsAg-negative patients. *Ann Hematol* 2010;89(3):255-62.
 18. Fuchimoue S, Ishii Y, Sawada T, Murakami T, Iwadoh K, Sannomiya A, et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation* 2011;91(8):853-7.
 19. Shirakawa H, Ushida H, Shimizu T, Omoto K, Iida S, Toki D, et al. The low dose of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience. *Clin Transplant* 2010;25:878-84.

ANEXOS

Anexo 1. USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force)

Nivel de evidencia: I

Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada.

Nivel de evidencia: II

II-1: ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados.

II-2: estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos.

II-3: múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas.

Nivel de evidencia: III

Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.

Grado de recomendación: A

Extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente los perjuicios).

Grado de recomendación: B

Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios).

Grado de recomendación: C

Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general).

Grado de recomendación: D

Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios).

Grado de recomendación: I

Evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria, y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado.

Anexo 2. Petición para la determinación de las poblaciones linfocitarias (CD19+)

El estudio de las subpoblaciones se realiza a partir de una muestra de 5 ml de sangre con ácido etilendiaminetetraacético (EDTA).

El circuito de petición recomendado es el siguiente:

- ⇒ Pedir poblaciones linfocitarias (PC1) en SAP*.
- ⇒ Enviar correo electrónico a mjuan@clinic.ub.es comentando necesidad del estudio de linfocitos B.
- ⇒ Si se prefiere, también es posible contactar directamente con el busca 380-371.

En un futuro se prevé que dicha petición pueda ser incorporada en SAP* y se solicitará: «*Estudi de limfòcits B amb Rituximab*», sin necesidad de contactar con el servicio de inmunología.

Anexo 3. Criterios de indicación*Pretrasplante/peritrasplante***Pretrasplante renal con riesgo inmunológico**

Indicación 1: si receptores de un trasplante con prueba cruzada previa y/o single Ag positivo en los cinco años anteriores al trasplante actual y prueba cruzada actual negativa.

Indicación 2: si receptores de un retrasplante con pérdida de trasplante previo por causa inmunológica. En el primer año postrasplante con criterios de hipersensibilización «panel de anticuerpos reactivos (PRA) actual > 50 % previo > 75 %» con o sin prueba cruzada previa positiva.

Prevención de recidiva postrasplante de la enfermedad de base

Hialinosis segmentaria y focal (HSF):

Indicación 1: si recidiva temprana de HSF en trasplante previo.

Indicación 2: si HSF primaria con historia de progresión rápida hacia insuficiencia renal con síndrome nefrótico acompañante, cuando se ha descartado que se trate de HSF secundaria.

Síndrome antifosfolípido:

Anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico y antecedente de eventos trombóticos arteriales o venosos o trombocitopenia asociada.

*Sistemas de Aplicaciones y Productos en Procesamiento de Datos (SAP).

DIETAS EN NEFROLOGÍA

OTROS TRATAMIENTOS Y DIETAS

ÍNDICE

DIETA DE CONTROL DEL SODIO

DIETA DE CONTROL DEL POTASIO

NORMAS PARA REDUCIR EL CONTENIDO DE POTASIO DE LA DIETA

DIETA DE CONTROL DEL FÓSFORO

DIETA BAJA EN OXALATOS

DIETA BAJA EN PURINAS

DIETA BAJA EN CALCIO

DIETA MUY BAJA EN CALCIO

Con la colaboración de Dra. Bárbara Romano Andrioni

Servicio de Endocrinología, Unidad de Dietética. Hospital Clínic. Barcelona

DIETA DE CONTROL DEL SODIO

Alimentos	Aconsejados	Desaconsejados
Lácteos	Leche, yogur, natillas, flan Quesos frescos sin sal (tipo requesón o mató)	Leche condensada o en polvo Quesos curados
Carnes, pescados y huevos	Pollo, pavo, conejo Ternera, cerdo y cordero (parte magra) Pescado blanco y azul (frescos o congelados) Huevos	Carnes a <i>l'ast</i> Pescado en conserva o ahumado Jamón, embutidos Marisco
Verduras y hortalizas	Verduras frescas y congeladas	Verduras en conserva o enlatadas Verduras congeladas precocinadas Aceitunas, encurtidos
Féculas	Patata, arroz, pasta italiana, pasta de sopa, legumbres Pan y biscotes sin sal	Pasta rellena, legumbres en conserva Pan y biscotes con sal Patatas chips Sopas de sobre, potajes enlatados
Frutas y frutos secos	Fruta fresca o en almíbar Frutos secos crudos o tostados, sin sal	Frutos secos salados
Aceites, grasas y salsas	Aceite de oliva, girasol, maíz Mantequilla, margarina sin sal Mayonesa casera	Mantequilla y margarina con sal Salsas comerciales
Azúcar y dulces	Azúcar, miel, mermeladas Pastelería casera	Pastelería y bollería industrial Chocolate y derivados
Bebidas	Agua, infusiones Café y té (consumo moderado)	Zumo de fruta Bebidas con gas Bebidas chocolateadas
Otros		Pastillas de caldo Caldos comerciales con sal Platos precocinados

DIETA DE CONTROL DEL POTASIO

Alimentos	Aconsejados (< 200 mg/100 g alimento)	De consumo moderado (200-300 mg/100 g alimento)	Desaconsejados (> 300 mg/100 g alimento)
Lácteos	Leche, yogur natural, flan, quesos frescos y tiernos, arroz con leche, helado, natillas, <i>petit suisse</i>	Cuajada, yogur saborizado Queso de cabra semidesnatado	Leche en polvo, leche condensada, yogur con frutas, quesos curados
Carnes, pescados y huevos	Huevo Lenguado al vapor, mejillones hervidos	Pavo, lomo de cerdo, pato Pescado blanco (todos, menos desaconsejados) Pescado azul (todos, incluidos enlatados, menos desaconsejados) Jamón cocido, jamón curado, fuet, ostras	Pescado azul: caballa, atún, trucha y salmón frescos y ahumados Marisco Pescado blanco: rape, lubina, bacalao Ternera, cordero, cerdo. Pollo, conejo Visceras, carnes de caza, caballo Enlatados y embutidos bajos en sal
Verduras y hortalizas	Hervido: calabacín, zanahoria, puerro, brócoli, pimiento y nabo Crudo: cebolla, pepino y pimiento Champiñón en conserva	Hervido: tomate, espárrago blanco y verde, menestra de verdura, berenjena, judía verde, acelgas, coliflor, col de Bruselas, maíz, apio, sofrito Crudo: endibia, lechuga, tomate, zanahoria, col lombarda, nabo, calabacín y rábano	Espinaca, calabaza, escarola, alcachofa, champiñón crudo y otras setas Ajo, brócoli, coliflor y apio crudos
Féculas	Pan blanco, biscotes, galleta tipo María, pasta, arroz	Patata, pan integral, palomitas Legumbres (1 vez cada 15 días)	Productos integrales, patatas chips, soja y derivados
Frutas y frutos secos	Fruta en almíbar sin el jugo (pera, macedonia, melocotón, piña, etc.) y sandía Manzana, pera, mandarina, melocotón, piña, naranja, fresa o fresón, caqui, lichi, mango, pomelo	Uva blanca, ciruela, kiwi, nectarina, granada, higo, níspero, cereza, melón, grosella, mora, papaya, maracuyá	Albaricoque, plátano, uva negra, aguacate, coco, grosella negra Frutos secos y frutas desecadas

Alimentos	Aconsejados (< 200 mg/100 g alimento)	De consumo moderado (200-300 mg/100 g alimento)	Desaconsejados (> 300 mg/100 g alimento)
Aceites, grasas y salsas	Aceite de oliva, aceite de girasol, mantequilla, margarina	Mayonesa, mostaza	Salsas comerciales, ketchup
Azúcar y dulces	Azúcar, miel, mermelada	Pastelería casera Mazapán, turrón de Jijona y de Alicante	Pastelería y bollería comercial Chocolates y derivados. Azúcar moreno
Bebidas	Agua e infusiones	Café, té Zum de fruta	Bebidas chocolateadas Caldos concentrados
Otros			Sales de sustitución (de farmacia, de herboristería)

NORMAS PARA REDUCIR EL CONTENIDO DE POTASIO DE LA DIETA

Verduras frescas

- Cortar las verduras y hortalizas en trozos pequeños (tipo juliana) y lavarlas con agua fría.
- Ponerlas en remojo entre 2 y 4 horas en agua fría utilizando más cantidad de agua que de alimento. Escurrir.
- Poner a cocer en abundante agua fría. Después de que hierva durante 5 minutos, escurrir.
- Realizar la misma operación de nuevo (esta vez con agua caliente) y completar la cocción.
- Desechar siempre el agua de cocción de las verduras, no aprovecharla para caldos, sopas o salsas.

Verduras congeladas

- Ponerlas a descongelar en un colador a temperatura ambiente.
- Escurrirlas y enjuagarlas con agua fría.
- Realizar la cocción como en las verduras frescas.

Patatas y legumbres

- Ponerlas en remojo entre 8 y 12 horas en agua utilizando mucha más cantidad de agua que de alimento, y cambiar el agua varias veces. Escurrir.
- Poner a cocer en abundante agua fría. Después de que hierva durante 5 minutos, escurrir.
- Realizar la misma operación de nuevo (esta vez con agua caliente) y completar la cocción.
- En ambos casos, desechar el agua de la cocción.

Cocción de patatas fritas: se realizará la misma operación anteriormente descrita. Una vez escurridas, proceder con la fritura.

Fruta

Evitar tomar el jugo de las frutas en almíbar y cocidas.

Condimentos

- Añadir a las preparaciones aderezos caseros, hierbas aromáticas, condimentos y especias. Evitar las sales de sustitución y otras sales «de régimen».

DIETA DE CONTROL DEL FÓSFORO

Alimentos	Aconsejados (< 150 mg/100 g alimento crudo)	De consumo moderado (150-250 mg/100 g alimento crudo)	Desaconsejados (> 250 mg/100 g alimento crudo)
Lácteos <i>1 ración al día</i>	Leche, yogur, flan, natillas y cuajada	Queso fresco y tierno de leche de vaca	Queso semi y curado Leche en polvo
Carnes, pescados y huevos	Clara de huevo	Huevo entero. Pollo y pavo. Conejo Pescado blanco y azul Ternera, lomo de cerdo y cordero	Vísceras, carne de caza Marisco Embutidos Yema de huevo
Verduras y hortalizas	Verduras frescas y congeladas		Verduras precocinadas o en conserva
Féculas	Pasta, arroz, pan, galletas y harinas blancas Patata	Legumbres (1 vez/ semana) Productos integrales	Platos precocinados
Frutas y frutos secos	Fruta fresca y en almíbar o cocida		Frutos secos Fruta desecada
Aceites, grasas y salsas	Aceite de oliva, de girasol o de maíz Mantequilla, margarina	Mostaza, mayonesa Ketchup	Salsa de quesos, nata, de soja
Azúcar y dulces	Azúcar, mermelada, miel	Pastelería casera	Chocolate Turrón de Jijona, bollería comercial
Bebidas	Agua, infusiones	Café y té Zumo de frutas	Refrescos tipo cola Bebidas chocolateadas Caldos concentrados
Otros			Aditivos: E322, E338, E339, E340, E341, E343, E442, E450, E451, E452, E541, desde E626 hasta E635

DIETA BAJA EN OXALATOS

Recomendaciones

- Control de la ingesta calórica.
- Aporte de 800-1000 mg de calcio/día (para disminuir la absorción intestinal de oxalatos).
- Incrementar la ingesta de líquidos (> 2 l/día) para aumentar el volumen urinario.
- Reducir el consumo de ácido ascórbico a menos de 60 mg/día y de xilitol (chicles y caramelos sin azúcar, etc.), ya que se convierte en oxalato.

Alimentos	Aconsejados (< 2 mg/100 g alimento)	De consumo moderado (2-10 mg/100 g alimento)	Desaconsejados (> 10 mg/100 g alimento)
Verduras	Aguacate, cebolla, coliflor, champiñones, guisantes frescos, rábano y col	Brócoli, chirivía, col de Bruselas, espárragos, maíz, nabo, pepino, tomate, zanahoria, lechuga	Espinacas, berenjena, escarola, remolacha, apio, judías verdes, puerro, perejil, acelga, calabaza, berro, calabacín, pimienta verde
Legumbres		Guisantes en conserva, habas	Alubia, soja, tofu
Farináceos	Patata, cereales de desayuno, pasta, arroz, pan, avena, harina de trigo refinada	Bizcochos y tostadas de maíz	Boniato, galletas de soja, germen de trigo y de salvado, <i>plum cake</i> , sémola de maíz
Frutas	Plátano, nectarina, mango, melón, sandía, pomelo, uva verde, melocotón, ciruelas verde y amarilla	Manzana, cerezas, albaricoques, naranja, pera, piña, ciruela negra, uva y ciruela pasa	Grosella, mora, corteza de limón, lima y naranja, frambuesa, fresa, arándano, uva negra, mandarina y ruibarbo
Lácteos	Todos	—	—
Cárnicos	Huevos, ternera, cordero, cerdo, aves, pescados, mariscos	Sardinas	—
Aceites y grasas	Aceites vegetales, mayonesa	Mantequilla	Frutos secos

Alimentos	Aconsejados (< 2 mg/100 g alimento)	De consumo moderado (2-10 mg/100 g alimento)	Desaconsejados (> 10 mg/100 g alimento)
Bebidas	Refrescos sin adición de vitamina C, zumos de piña, pomelo, manzana y limón, Coca Cola (330 ml), alcoholes destilados, vino, licores	Café (limitar 1-2 tazas al día), zumos de arándano, naranja, uva y tomate	Té, bebidas chocolateadas y cerveza
Varios	Azúcar, coco, conservas de frutas, sal, pimienta (1 cp/día), sopas con ingredientes permitidos, gelatinas con frutas permitidas	Sopa de pollo con fideos deshidratada	Chocolate, mermelada, sopa de verduras y de tomate comerciales

DIETA BAJA EN PURINAS

Recomendaciones

- Evitar las bebidas alcohólicas.
- Beber 2 l de agua al día.

Alimento	Aconsejados (< 49 mg/100 g alimento)	De consumo moderado (50-99 mg/100 g alimento)	Desaconsejados (> 100 mg/100 g alimento)
Farináceos	Arroz, sémola, tapioca, harina de trigo, harina de maíz, pan blanco, pasta alimentaria, patata, boniato, biscotes	Pan integral, cereales integrales, germen y salvado de trigo, avena	Semillas de soja, trufas secas
Legumbres	Lentejas	Habas secas, guisantes verdes, garbanzos, judías blancas	—
Verduras y hortalizas	Tomate, pepino, ruibarbo, cebolla, pimiento, rábano, berenjena, zanahoria, lombarda, col de Bruselas, remolacha, judías verdes, espárragos blancos, acelga, ajo, perejil	Espinaca, apio, espárrago verde, brócoli, berro, champiñones, setas, brotes de soja, coliflor	—

Cárnicos	Huevo Embutidos de cerdo	Pollo. Conejo Pescado blanco	Ternera. Visceras. Extracto de carne Cerdo. Cordero Pescado azul Marisco
Lácteos	Leche, leches acidificadas, queso, yogures, flan, natillas	—	—
Frutas y frutos secos	Todas	—	—
Aceites y grasas	Aceites vegetales, mantequilla, margarina	—	—
Bebidas	Café, refrescos, té, infusiones, zumos naturales	—	Cerveza
Varios	Azúcar, dulces, mermelada, membrillo, caldos de verduras, gelatinas	—	Levadura

DIETA BAJA EN CALCIO

Dieta equilibrada de 2000 kcal con aporte de 600 mg de Ca y 59 mEq de Na.

Alimento	Cantidad
Pan	150 g
Leche desnatada	150 ml
Fruta	400 g
Verdura	500 g
Cárnicos	200 g
Féculas	450 g
Aceite	45 g
Mantequilla	15 g
Mermelada	25 g

DIETA MUY BAJA EN CALCIO

Dieta equilibrada de 2000 kcal con aporte de 350 mg de Ca y 57 mEq de Na.

Alimento	Cantidad
Pan	150 g
Fruta	400 g
Verdura	500 g
Cárnicos	200 g
Féculas	450 g
Aceite	45 g
Mantequilla	15 g
Mermelada	25 g
Azúcar	10 g

