

CASOS CLÍNICOS

7º ENCUENTRO NACIONAL DE RESIDENTES DE NEFROLOGÍA

— Laias (Orense) —

Del 1 al 3 de junio de 2008

Editores especiales:
José Vicente Torregrosa
Sofía Zarraga

Director: Carlos Quereda Rodríguez-Navarro

Directores honorarios: Luis Hernando, David Kerr, Rafael Matesanz

Subdirectores: Roberto Alcázar (Sitio Web), Andrés Purroy (Formación Continuada), Fernando García López (Metodología y Calidad), Ángel Luis Martín de Francisco (Relaciones Internacionales)

COMITÉ DE REDACCIÓN (Editores de Área Temática)

Nefrología experimental

A. Ortiz*
 J. Egido de los Ríos
 S. Lamas
 J.M. López Novoa
 D. Rodríguez Puyol
 J.M. Cruzado

IRC-metabolismo Ca/P

E. Fernández*
 J. Cannata Andía
 R. Pérez García
 M. Rodríguez
 J.V. Torregrosa

Diálisis peritoneal

R. Selgas*
 M. Pérez Fontán
 C. Remón
 M.E. Rivera Gorriñ
 G. del Peso

Nefrología clínica

M. Praga*
 J. Ara
 J. Ballarín
 G. Fernández Juárez
 F. Rivera
 A. Segarra

Hipertensión arterial

R. Marín*
 J.M. Alcázar
 L. Orte
 R. Santamaría
 A. Rodríguez Jornet

Hemodiálisis

A. Martín Malo*
 P. Aljama
 F. Maduell
 J.A. Herrero
 J.M. López Gómez
 J.L. Teruel

Nefropatía diabética

F. de Álvaro*
 J.L. Górriz
 A. Martínez Castelao
 J.F. Navarro
 J.A. Sánchez Tornero
 R. Romero

Nefropatía y riesgo vascular

J. Díez*
 A. Cases
 J. Luño

Trasplante renal

J. Pascual*
 M. Arias
 J.M. Campistol
 J.M. Grinyó
 M.A. Gentil
 A. Torres

Nefropatías hereditarias

R. Torra*
 X. Lens
 J.C. Rodríguez Pérez
 M. Navarro
 E. Coto
 V. García Nieto

Calidad en Nefrología

F. Álvarez-Ude*
 M.D. Arenas
 E. Parra Moncasi
 P. Rebollo
 F. Ortega

Nefrología pediátrica

I. Zamora*
 N. Gallego
 A.M. Sánchez Moreno
 F. Vilalta

Enfermedad renal crónica

A.L. Martín de Francisco*
 A. Otero
 E. González Parra
 I. Martínez
 J. Portolés Pérez

Fracaso renal agudo

F. Liaño*
 F.J. Gainza
 J. Lavilla

Nefropatología

J. Blanco*
 I.M. García
 E. Vázquez Martul
 A. Barat Cascante

Nefrología Basada en la Evidencia

Vicente Barrio* (Director de Suplementos), Fernando García López (Asesor de Metodología). Editores: María Auxiliadora Bajo, José Conde, Joan M. Díaz, Mar Espino, Domingo Hernández, Ana Fernández, Milagros Fernández, Fabián Ortiz; Ana Tato.

Formación Continuada

Andrés Purroy*, R. Marín, J.M. Tabernero, F. Rivera, A. Martín Malo.

* **Coordinadores de área temática.**

COMITÉ EDITORIAL

A. Alonso
 J. Arrieta
 F.J. Borrego
 D. del Castillo
 P. Gallar
 M.A. Frutos
 D. Jarillo
 V. Lorenzo
 A. Mazuecos
 A. Oliet
 L. Pallardo
 J.J. Plaza
 D. Sánchez Guisande
 J. Teixidó

J. Alsina
 P. Barceló
 J. Bustamante
 A. Darnell
 P. García Cosmes
 M.T. González
 L. Jiménez del Cerro
 J. Lloveras
 B. Miranda
 J. Olivares
 V. Pérez Bañasco
 L. Revert
 A. Serra
 F.A. Valdés

F. Anaya
 A. Barrientos
 A. Caralps
 P. Errasti
 F. García Martín
 M. González Molina
 L. Lampreabe
 B. Maceira
 J. Mora
 J. Ortuño
 S. Pérez García
 J.L. Rodicio
 L. Sánchez Sicilia
 A. Vigil

J. Aranzábal
 G. Barril
 F. Caravaca
 C. de Felipe
 S. García de Vinuesa
 A. Gonzalo
 R. Lauzurica
 J.F. Macías
 E. Martín Escobar
 J.M. Morales
 R. Peces
 B. Rodríguez-Iturbe
 J.M. Tabernero
 A. Vallo

G. de Arriba
 C. Bernis
 E. Fernández Giráldez
 F.J. Gómez Campderá
 P. Gómez Fernández
 E. Huarte
 E. López de Novales
 R. Marcén
 J. Montenegro
 A. Palma
 L. Piera
 J. Rodríguez Soriano
 A. Tejedor



Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
 Edificio Blurbis
 08917 Badalona
 Tel. 902 02 09 07 - Fax. 93 395 09 95

Rambla del Celler 117-119,
 08190 Sant Cugat del Vallès. Barcelona
 Tel. 93 589 62 64 - Fax. 93 589 50 77

Distribuido por:
 E.U.R.O.M.E.D.I.C.E., Ediciones Médicas, S.L.

SUSCRIPCIONES, PUBLICIDAD, EDICIÓN

Información y suscripciones:
 Secretaría de la S.E.N. revistanefrologia@senefro.org
 Tel. 902 929 210
info@revistanefrologia.com
Consultas sobre revisión de manuscritos:
info@plusmedical.es

© Copyright 2009. Nefrología. Reservados todos los derechos

- Depósito legal: B-6.601-2009
- ISSN: 0211-6995
- ISBN: 978-84-96727-70-0
- Publicación autorizada como soporte válido: 20/05-12-CM

© Sociedad Española de Nefrología 2009. Reservados todos los derechos mundiales. No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito del editor.

La Revista Nefrología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

La Revista Nefrología está impresa en papel libre de ácido, norma ISO 9706.

JUNTA DIRECTIVA (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA)

Presidente:
 Dr. D. Alberto Martínez Castelao

Vicepresidenta:
 Dra. D.ª Isabel Martínez

Secretario:
 Dr. D. José Luis Górriz

Tesorera:
 Dra. D.ª María Dolores del Pino

Vocales:
 Dra. D.ª Gema Fernández Fresnedo

Dra. D.ª Elvira Fernández Giráldez

Dr. D. Julio Pascual

Dr. D. José María Portolés

Director Revista Nefrología:
 Dr. D. Carlos Quereda Rodríguez

Coordinador del Registro de Diálisis y Trasplante:
 Dr. D. Ramón Saracho

Coordinadores de Docencia e Investigación:

Dr. D. Juan Francisco Navarro
 Dr. D. Josep Maria Cruzado

Responsable de la selección de trabajos:

Dra. D.ª Rosa Sánchez Hernández

Web Nefrología:
 E-mail Director Nefrología:

Direcciones de interés:
www.revistanefrologia.com
revistanefrologia@senefro.org
quereda.hrc@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN	5
1. NEFROLOGÍA CLÍNICA	7
Mujer con hipercalcemia e insuficiencia renal	9
González D, Pérez A	
Paciente con hipopotasemia y posterior hipernatremia e hipofosforemia.	13
Romero Cacho B	
Hiperfosforemia grave tras enemas en paciente con insuficiencia renal.	19
Bennouna M	
Acidemia metilmalónica: una patología pediátrica que comienza a llegar a edades adultas.	22
Inza A	
Coma y acidosis metabólica	27
Torres M, de Arriba G, Basterrechea MA, Chevarría J	
Insuficiencia renal y masa abdominal: a propósito de un caso	30
Williams A, Jimeno C, Arroyo V	
Amiloidosis renal secundaria a obesidad mórbida	34
Alsina E	
Varón con trastorno bipolar en tratamiento con litio e hipopotasemia	38
Verdalles U, Mosse A	
Rapamicina en el tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante	41
Azorín S, Olivas E	
Nefritis intersticial secundaria a tratamiento tuberculostático.	44
Verdalles U, Mosse A	
¿Nefritis túbulo-intersticial granulomatosa por consumo de cola de caballo?	49
Álvarez S	
Bibliografía • Nefrología clínica	51
2. GLOMERULOPATÍAS	53
Glomerulonefritis, ¿debut de una leucemia mieloide aguda?	55
Gurí X	
Amiloidosis y déficit de factor X	59
Levy F	
Diagnóstico de glomerulonefritis extramembranosa tras tromboembolismo pulmonar	61
Noura G	
Síndrome de Alport: de la clínica a la genética	64
Moyano C, Redondo MD, Espinosa M, Ortega R	

Sumario

Púrpura de Schönlein-Henoch y anemia hemolítica microangiopática	69
Sellarés Roig J	
Intoxicación por litio y proteinuria en rango nefrótico	72
Sánchez-Martos MD, Polaina-Rusillo M, Viedma-Chamorro G	
Insuficiencia renal rápidamente progresiva y esclerodermia	75
Amézquita Y, Puig C, Caldes S, Saiz A, García de la Peña P, Galeano C, Hernández J, Quereda C	
Paciente con recidiva de nefritis intersticial inmunoalérgica y necesidad vital de mantener el fármaco responsable	79
Caballero J, Bengoa I, González E	
Nefropatía lúpica tipo IV con función renal normal	83
Delgado J, Ramos F, Medina I	
Síndrome renopulmonar	86
Pérez Suárez G, Cabello Moya E	
Microangiopatía trombótica por cocaína	89
Gómez MJ, Rodríguez MA, Aresté N, Armas JR, Amor J, Salgueira M	
Tratamiento de síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis membranosa con mala evolución	92
Romero Molina M	
Bibliografía • Glomerulopatías	97
3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	99
Hipertensión arterial aguda en paciente inmunodeprimido	101
Barreda D	
Autotrasplante renal como tratamiento de hipertensión arterial renovascular: a propósito de un caso	103
Bosch Benítez E	
Hipertensión arterial mantenida en paciente joven	106
Victoria M, Aller C	
Bibliografía • Hipertensión arterial	111
4. FRACASO RENAL AGUDO	113
Síndrome febril, fracaso renal y enfermedad de Crohn	115
Tamarit E	
Intoxicación por metanol.	119
Lozano López AR	
Fracaso renal agudo por nefropatía aguda por fosfato tras preparación intestinal con solución Fosfosoda®	121
Corchete E, Barrio V, Pinedo F, Fernández G, Tato A	

Fracaso renal agudo e hidrocarburos	124
Baldoví S	
Insuficiencia renal aguda por rabdomiólisis, secundaria a la administración de simvastatina y claritromicina	128
Fernández I	
Bibliografía • Fracaso renal agudo	131
5. DIÁLISIS	133
Composición corporal y fracción de eyección en hemodiálisis corta diaria	135
de Lorenzo Álvarez A	
Eficacia del nuevo filtro Gambro HCO 1100 en el mieloma de cadenas ligeras	139
Romero Alcántara A, Vega Agredano E	
Paciente en hemodiálisis con tumoración cervical	141
Vilar A, Antonia M, Carrillo P	
Masa en aurícula derecha en paciente en hemodiálisis	144
Lancho C, Torrado J	
Eosinofilia en paciente en hemodiálisis	147
Sánchez M	
Enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo en paciente con síndrome metabólico y riñones ecográficamente normales	151
Navarro M, Toro M	
Brote de vasculitis intestinal en paciente en diálisis peritoneal	153
Masiá J, Ortega A, Pérez J, Nam-Cha SH, López E, Gallego E	
Alcalosis metabólica en paciente de DPCA	157
Hernando Rubio A	
El problema de la peritonitis con cultivo negativo	159
Borrajó M, Santos J	
Abdomen agudo en paciente en diálisis peritoneal de etiología poco frecuente	162
Tejada C	
Durmiendo con su enemigo	164
Martín N, Martínez Ocaña JC, García M	
Bibliografía • Diálisis	167
6. TRASPLANTE	171
Disfunción renal aguda en paciente trasplantado renal estable	173
Cabrera C, Sans L, Díaz JM	

Sumario

¿Nefropatía por virus BK o coinfección?	175
Ferreya AC, Ruiz S	
Actitud conservadora en la microangiopatía trombótica del trasplante renal	178
Balda S	
Síndrome confusional en paciente trasplantada renal	181
Martín-Escuer P, García-Garrido T, Fraile P, García-Cosmes P, Tabernero G, Tabernero JM	
Paciente trasplantado renal con diarrea	185
Escudero Quesada V	
Fracaso renal agudo secundario a nefropatía intersticial por poliomavirus BK en trasplante renal normofuncionante	190
Castellano Gasch S, Toribio Vicente MJ	
Nódulos pulmonares en trasplante renal	192
Fidalgo M, Millán B	
Enfermedad linfoproliferativa postrasplante de localización atípica	196
García S, Suárez ML	
Empeoramiento de la función del injerto renal. Las primeras impresiones a veces engañan.	198
Martínez V	
Púrpura de Schönlein-Henoch y trasplante renal	202
Garro J, Blasco M, Torregrosa JV	
Recuperación de la función renal en paciente trasplantado renal en hemodiálisis	205
Troya M, Ibernón M, Bonal J, Cañas L, Sánchez A, Bonet J	
Rechazo humoral crónico	208
López Muñiz A	
Litiasis en injerto renal	210
Slon MF	
Síndrome hemolítico urémico, disfunción cardíaca y trasplante renal.	216
López I, Luzón M, Sanjuán A	
Bibliografía • Trasplante	219

7.º ENCUENTRO NACIONAL DE RESIDENTES DE NEFROLOGÍA

Laias (Orense), 1-3 de junio de 2008

Y llegamos al siete, número natural que sigue al seis y precede al ocho. Mitológicamente, simboliza la relación entre lo divino y lo humano. Según el esoterismo, es el número del destino y es un número que concierne más al conocimiento y al desarrollo espiritual que a la parte material de la vida.

Siete chacras o puntos de energía en el cuerpo, siete infiernos, siete niveles de consciencia, siete colores del arco iris, siete notas musicales, siete vidas tiene un gato, siete son los pecados capitales, pero también siete son las virtudes cardinales y además hablamos de siete maravillas del mundo, a las que cabría añadir los siete maravillosos encuentros de residentes.

Nos gusta el uno porque es el estreno y la emoción. El dos parece más serio. El tres porque esto no hay quien lo pare. El cuatro de la tranquilidad. El cinco de la exaltación de la ciencia y la amistad. Y el seis, el descanso del guerrero. Nuestro ciclo está completo.

Como ya se mencionó desde el primer encuentro, el objetivo era organizar una pequeña reunión como punto de encuentro y diálogo entre los residentes, que combinara actividades lúdico-culturales con las estrictamente científicas y, sobre todo, con el protagonismo total y absoluto de los residentes. Queríamos conoceros y que os conocierais entre vosotros. Nos sentimos honrados de haber sido vuestros anfitriones estos años. Nos ha encantado escuchar que la soledad de los cursos y de los congresos queda lejos desde que os «encontráis».

Este encuentro existe y permanece por el duro trabajo de los residentes. También ha sido un escape de cada servicio de Nefrología, de los tutores, de la docencia que reciben. La foto de los servicios de Nefrología está en las personas que forman.

Creemos que la S.E.N. ha sido más sensible a la importancia de los residentes estos últimos años. Confiamos en que el encuentro anual haya contribuido también a ello.

No hay palabras para agradecer a las personas que nos han ayudado en este camino. Abandonando ocio y asueto, familia y días de congreso por apoyar la causa de la formación de residentes. Siempre de forma entregada y altruista. Generosidad obliga, debemos mencionar, en primer lugar, a Ángel Luis Martín de Francisco, presidente de la S.E.N. durante estos últimos seis años y que ha mantenido un apoyo incondicional a todos los niveles.

Por otro lado, no pudimos tener mejor elenco de profesores. Desde los que empezaron con el primer encuentro y se han mantenido «al pie del cañón» todos los años (Manolo Praga, Martí Vallés...), como al resto de los que han estado en muchas de las ediciones: Kiko Maduell, Javier Gainza, Daniel Seron, Rafa Pérez García, José María Campistol, Gorka García Erauzkin, Juan Manuel López Gómez, Fernando Tornero, Ester Ponz, Juan Manuel Díaz, María José González...

Nuestro agradecimiento especial, en nombre de los residentes, a las casas comerciales que se esforzaron

introducción

por encontrar un presupuesto para este evento, entre tantos que se organizan, desde las que apostaron inicialmente por el evento y se han mantenido en ello (Astellas, Roche, Novartis y Wyeth), y a las que se incorporaron en las siguientes ediciones (Fresenius, Amgen, Genzyme, Abbott, Shire).

Gracias a su financiación también se logró un primer monográfico de *Nefrología*, posteriormente el *Libro de casos clínicos del Encuentro Nacional de Residentes de Nefrología*, y de nuevo este año, el séptimo, con el apoyo absoluto de su director, el Dr. Carlos Quereda, un nuevo número monográfico de *Nefrología*.

Agradecemos a todos los residentes que nos han rozado por su frescura, su esfuerzo, su alegría, su espontaneidad, su buen hacer y su agonía última antes de la presentación. Para ellos, nuestro lau-

rel. Estamos muy emocionados de sentir vuestro cariño.

Perdurará en todos nosotros como algo muy especial, como una experiencia de las que dejan profunda huella, que nos ha hecho muy felices año tras año.

Si hacemos caso al esoterismo, el siete es el número del destino, y un número que concierne más al conocimiento y al desarrollo intelectual que a la parte material de la vida. Vamos a confiar en ello y en que una vez transcurridos los siete primeros años de Encuentros de Residentes de Nefrología, el destino haga que perduren en el tiempo con su espíritu de desarrollo personal y humano.

Vicente Torregrosa
Sofía Zarraga

CASOS CLÍNICOS

7.º ENCUENTRO
NACIONAL DE
RESIDENTES DE
NEFROLOGÍA

NEFROLOGÍA
CLÍNICA

1

Mujer con hipercalcemia e insuficiencia renal

González D, Pérez A

Servicio de Nefrología. Hospital General de Alicante. Alicante

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis puede afectar a casi todos los órganos, aunque la afectación renal es poco frecuente y está causada por la alteración del metabolismo del calcio. El exceso de calcio acaba generando hipercalcemia, que predisponen a nefrolitiasis, nefrocalcinosis, diabetes insípida nefrogénica, acidosis tubular y fracaso renal por vasoconstricción renal. Así pues, ante un caso de hipercalcemia con fracaso renal agudo, nos planteamos el diagnóstico diferencial de hipercalcemia, cuyas causas son:

Aumento de la absorción intestinal de calcio	Aumento de la resorción ósea	Otras causas
Insuficiencia renal crónica	Hiperparatiroidismo primario y secundario	Fármacos: litio, tiazidas, teofilinas
Uso de derivados de la vitamina D	Hipertiroidismo	Insuficiencia renal aguda por rabdomiólisis
Granulomatosis (sarcoidosis, tuberculosis, etc.)	Tumores malignos	Insuficiencia adrenal
		Acromegalia
Linfoma maligno	Hipervitaminosis A	Feocromocitoma
Síndrome leche-alcalinos	Inmovilización	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

Una de las causas más frecuentes de hipercalcemia son las neoplasias, que también pueden cursar con adenopatías; aunque no debemos olvidar que pueden existir otras causas, como la sarcoidosis, tal y como presentamos en el siguiente caso clínico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 60 años sin antecedentes de interés, salvo glaucoma crónico simple en tratamiento con timolol, que presentaba tos seca, náuseas y vómitos, de seis meses de evolución, con hiporexia y pérdida ponderal de seis kilos en los últimos tres meses. Durante el estudio por esta clínica, se detectó hipercalcemia e insuficiencia renal, por lo que se remitió a Nefrología.

La exploración física era anodina, sin objetivar lesiones cutáneas, artralgias ni adenopatías palpables. En la analítica destacaba: creatinina: 2,66 mg/dl; urea: 101 mg/dl; ácido úrico: 7 mg/dl; calcio: 15,3 mg/dl; proteínas totales: 8,4; fósforo: 3,9; PTH: 10,8, 25(OH); vitamina D: 12,3 y 1,25 (OH); vitamina D elevada: (200); encima convertidora de angiotensina (ECA): 150 (normal 8-55); VSG: 67. Microhematuria, leucocituria y cristales de oxalato cálcico en sedimento. Aclaramiento de creatinina: 21,32 ml/min; calciuria: 765,60 mg/24 h; proteínas: 537 mg/24 h.

No se objetivaron alteraciones en perfil hepático, perfil pancreático, coagulación, proteinograma, ausencia de pico monoclonal en sangre y en orina, serología vírica, perfil férrico, perfil tiroideo, folato, vitamina B12, autoinmunidad, crioglobulinas, complemento e inmunoglobulinas. Sangre periférica: sin alteraciones, salvo discreta anemia secundaria a proceso inflamatorio.

También se solicitaron marcadores tumorales, ante sospecha de neoplasia, por la hipercalcemia y el cuadro constitucional que refería la paciente, que resultaron normales.

A su ingreso, se inició tratamiento con fluidoterapia, furosemida, pamidronato y calcitonina, con disminución progresiva de los niveles de calcio.

Se realizó ecografía abdominal-cervical, que mostraba adenopatías de tamaño significativo a nivel del estrecho torácico superior, espacio cervical posterior derecho y laterocervicales bilaterales, leve esplenomegalia con alteración de la ecoestructura y adenopatías a nivel del tronco celíaco e hilio hepático.

La radiografía de tórax mostraba un patrón micronodulillar generalizado con adenopatías hiliares (figura 1).

Ante estos hallazgos, intentando filiar origen neoplásico o infeccioso, se amplió estudio de imagen con realización de TAC torácico, que mostraba un patrón pulmonar micronodular bilateral con predominio en lóbulos superiores y con distribución perilinfática, asociado a adenopatías patológicas hiliares, subcarinales, pretraqueales-retrocava, prevasculares y en mediastino superior. También se objetivaron adenopatías a nivel subpleural, altamente sugestivas de sarcoidosis (figura 2).

En resumen, se trataba de una paciente con hipercalcemia e hipercalcemia, con PTH disminuida y 1,25 (OH) vitamina D elevada, e imagen radiológica de patrón micronodulillar bilateral generalizado y adenopatías hiliares. Se descartó patología infecciosa tras determinación de BAAR negativo en esputo y orina.



Figura 1.

Se realizó biopsia percutánea de adenopatía cervical, por ser una de las más accesibles, con diagnóstico de linfadenitis granulomatosa no necrotizante, compatible con sarcoidosis (figura 3).

Así pues, llegamos al diagnóstico de sarcoidosis con afectación renal y afectación pulmonar radiológica estadio II.

Se decidió no realizar biopsia renal, puesto que ya se había obtenido diagnóstico etiológico con la muestra de la adenopatía y la función renal estaba mejorando tras el inicio del tratamiento esteroideo. Se completó estudio con espirometría, que en un principio resultó dentro de la normalidad a pesar del patrón de afectación radiológica grado II, y Holter de frecuencia cardíaca sin alteraciones, lo que descarta afectación miocárdica o de la conducción que pudiera condicionar un mal pronóstico de la enfermedad.

Se inició tratamiento con prednisona 30 y 200 mg de hidroxyclorequina, con mejoría de la función renal y normalización de los niveles de calcio.

Aunque ya hemos indicado la poca correlación inicial entre imagen radiológica y la espirometría, pasados tres meses tras el diagnóstico, la paciente ha empeorado en las pruebas funcionales, por lo que no se ha podido disminuir la dosis de corticoides.

DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de origen desconocido, caracterizada por la presencia de granulomas epiteloideos no caseificantes en los órganos afectados.

La incidencia de sarcoidosis varía a lo largo del mundo, probablemente en relación con factores ambientales, métodos de vigilancia y predisposición por HLA y otros factores genéticos. La incidencia más alta se registra en países del norte de Europa con 5-40 casos por 100.000 habitantes. Es más frecuente en la raza negra: la forma de presentación es más aguda.

Existen casos de agregación familiar. La edad de aparición más habitual se sitúa entre los 20-40 años, aun-

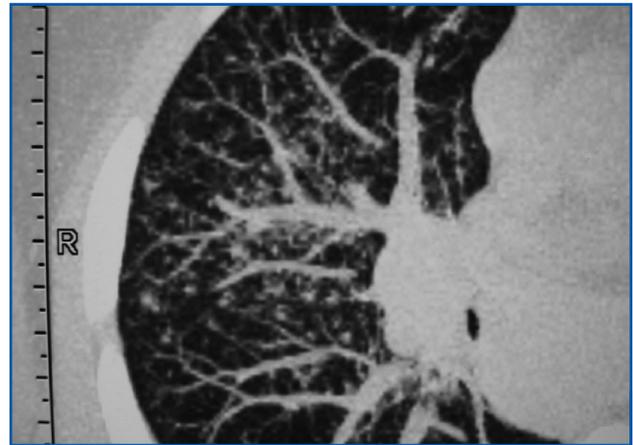
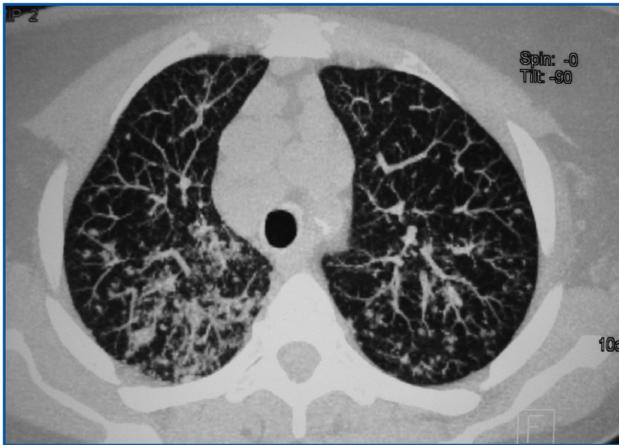


Figura 2.

que en nuestro caso se trata de una mujer de 60 años, edad más avanzada de la habitual para la presentación de esta enfermedad, por lo que en un primer momento se orientó el caso hacia origen neoplásico.

Los síntomas más frecuentes son tos, disnea y dolor torácico; también suelen haber manifestaciones de inflamación sistémica, como astenia, fiebre y pérdida de peso. En nuestro caso, la paciente refería tos seca de seis meses de evolución con síndrome constitucional.

En más del 90% de los pacientes, la sarcoidosis clínica se manifiesta como adenopatía hiliar pulmonar, afectación pulmonar o lesiones oculares en piel (lupus pernio, eritema nodoso) u ojos. La uveítis crónica anterior, que supone el 65% de la afectación oftalmológica, puede acabar desarrollando glaucoma crónico anterior,

que se presentaba como único antecedente personal en nuestro caso.

Las manifestaciones extrapulmonares varían según edad, sexo y etnia.

La afectación renal es poco frecuente y está causada por la alteración del metabolismo del calcio. Se ha relacionado con los macrófagos que forman los granulomas, que presentan actividad 1α -hidroxilasa, convirtiendo la 25-hidroxivitamina D en calcitriol; esto genera un aumento de la absorción intestinal de calcio. El exceso de calcio acaba generando hipercalcemia (120%), que predisponen a nefrolitiasis, nefrocalcinosis, diabetes insípida nefrogénica, acidosis tubular y fracaso renal por vasoconstricción renal.

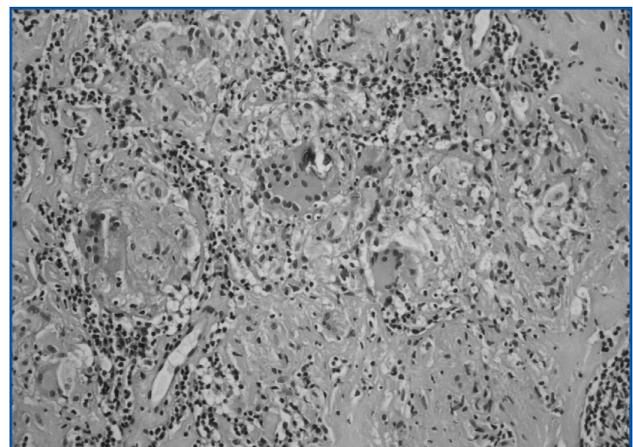
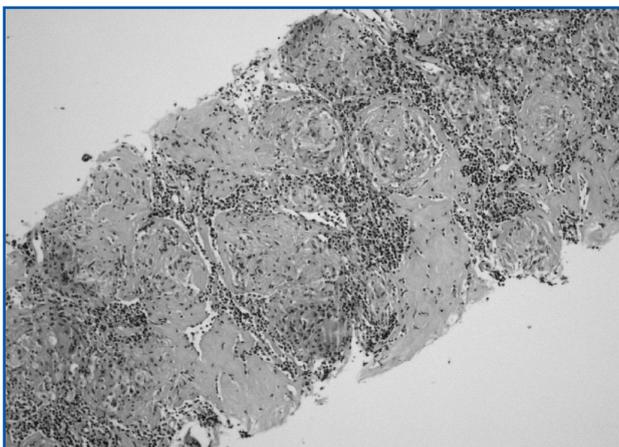


Figura 3.

caso clínico

La presencia de granulomas epiteloideos en el intersticio renal no suele tener repercusión clínica; en ocasiones produce fracaso renal y alteraciones urinarias inespecíficas. La nefritis intersticial granulomatosa no es patognómica de la sarcoidosis, por lo que es necesario descartar otras etiologías: infecciosa (hongos, micobacterias), tóxica (fármacos), vasculitis.

Para el diagnóstico, además de manifestaciones clínicas y radiológicas compatibles, debemos obtener una muestra anatomopatológica del órgano más accesible. En nuestra paciente no se realizó biopsia renal, porque se llegó al diagnóstico con la clínica y con la muestra de adenopatía cervical. Se descartó infección tuberculosa con la realización de Mantoux, BAAR en orina y esputo y tinción Zhiel-Nielsen de biopsia, y se hizo estudio autoinmune y marcadores tumorales, ambos negativos.

Los granulomas sarcoideos producen ECA, cuyos niveles están elevados en el 60% de los pacientes con sarcoidosis. La ECA presenta poca especificidad y sensibilidad, por lo que su valor diagnóstico es controvertido; puede ser utilizada como una herramienta de apoyo para el mismo. En el caso de nuestra paciente, observamos niveles de ECA elevados al ingreso, que se han normalizado tras la instauración de tratamiento corticoideo.

El tratamiento de elección, tanto para la hipercalcemia como para la nefritis intersticial granulomatosa asociada a sarcoidosis, son los corticoides, que actúan inhibiendo la 1α -hidroxilasa, y con ello la síntesis de calcitriol. La hipercalcemia se suele corregir en pocos días con prednisona a dosis 20-40 mg/día. En caso de nefritis intersticial granulomatosa, se requieren dosis más altas (0,5-1,5 mg/kg/día), con descenso progresivo a partir del segundo mes, durante al menos 9 meses, para evitar recidivas. En caso de recidiva, se incrementa la dosis de corticoides hasta la mínima eficaz.

El uso de hidroxicloroquina está indicado en hipercalcemia y afectación cutánea y del sistema nervioso central a dosis de 400 mg/día. La dosis se debe reducir a la mitad si el tratamiento va a ser prolongado.

En cuanto al pronóstico, 2/3 de los pacientes presentan remisión en la primera década tras el diagnóstico de sarcoidosis, y en la mitad de éstos la resolución del cuadro ha ocurrido en los primeros tres años; sólo un tercio presenta deterioro significativo del órgano afectado. Es poco frecuente (<5%) una recurrencia o recidiva tras un año de remisión de la enfermedad. Menos del 5% fallece debido a fibrosis pulmonar progresiva y cor pulmonale, hemorragia pulmonar por aspergiloma desarrollado en tejido pulmonar dañado o afectación miocárdica o del sistema nervioso central.

Paciente con hipopotasemia y posterior hipernatremia e hipofosforemia

Romero Cancho B

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

INTRODUCCIÓN

Considero los trastornos hidroelectrolíticos una de las partes de la Nefrología más complicadas y desconocidas para los residentes y, al mismo tiempo, una de las más interesantes. Este caso clínico se nos presentó en mi primera guardia de Nefrología durante la residencia, por lo que lo recuerdo con especial cariño.

CASO CLÍNICO

Varón de 21 años, con cuadro de tetraparesia fláccida de varias horas de evolución.

Antecedentes personales

- Acidosis tubular distal tipo I (ATD I). Con varios ingresos por descompensación tras gastroenteritis.
- Déficit intelectual leve-moderado.
- Herniotomía inguinal a los 10 días de vida.
- Leishmaniasis a los dos años de edad.

Tratamiento habitual

Suplementos de potasio (citrato potásico cada 8 horas y bicarbonato potásico dos cada 8 horas).

Enfermedad actual

Cuadro de unas 4 horas de evolución, caracterizado por debilidad de miembros inferiores, que progresa en sentido ascendente hasta instaurarse una tetraparesia fláccida.

La clínica comenzó después de haber estado trabajando toda la mañana en el campo al sol (37-39 °C).

Exploración física

Destaca TA: 110/60 mmHg; FC: 80 lpm; sequedad cutáneo-mucosa (signo pliegue positivo, disminución de la turgencia ocular). Debilidad de miembros 1 sobre 5, sin déficit de sensibilidad. Resto normal.

Pruebas complementarias

Bioquímica plasmática

Glucosa: 138 mg/dl; urea: 38 mg/dl; creatinina: 1,2 mg/dl; Na: 140 mmol/l; K: 1,3 mmol/l; Ca: 9,6 mg/dl; proteínas totales: 9,2 g/dl; albúmina: 4,7 g/dl; LDH: 321 Ui/l; GOT: 36 Ui/l; GPT: 23 Ui/l; amilasa: 132 Ui/l.

Gasometría

pH: 7,243; CO₂: 34,2 mmHg; O₂: 40,2 mmHg; HCO₃: 14,2 mmol/l; Sat O₂: 73,9%.

Orina

Tira de orina: d 1005, pH 8, 150 eritrocitos/campo, leucocitos, nitritos y proteínas negativos. Sedimento: 80-100 hematíes campo. Bioquímica de orina: glucosa 4 mg/dl; urea: 358,2 mg/dl; creatinina: 26,4 mg/dl; Na: 40,7 mmol/l; K: 31,91 mmol/l.

Electrocardiograma

RS a 100 lpm, con repolarización anormal (posible onda U).

caso clínico

Diagnóstico de sospecha

- Tetraparesia flácida posiblemente secundaria a hipopotasemia aguda.
- Acidosis metabólica con anión GAP normal.

DISCUSIÓN

¿A qué podría deberse la descompensación inicial del cuadro?

- Aportes insuficientes.
- Aumento de eliminación.

Aportes: dieta más suplementos de potasio:

- Citrato potásico 1,08 g, cada 8 horas: son 30 mEq de potasio diarios.
- Bicarbonato potásico/ácido ascórbico 390/250 mg, dos cada 8 horas; son 60 mEq de potasio diarios.

Esto hace un total de 90 mEq de K aportados diariamente.

Pérdidas:

- El 80% se elimina por riñón. Son 31 mEq de potasio/litro. Dando 124 mEq de K/diarios de pérdida urinaria.
A esto hay que sumarle que un 15% del potasio ingerido se elimina por vía digestiva
- El 15% de los 90 aportados son 13 mEq.
- Además de las pérdidas por sudoración, que son de un 5% habitualmente, exacerbadas en este paciente por haber estado trabajando en el campo al sol en pleno verano.

En total tenemos unas pérdidas superiores a los 142 mEq de K/diarios.

Observamos un claro desequilibrio entre los aportes y las pérdidas renales, en parte debido al hecho de que el paciente estuviera trabajando bajo el sol, con un aumento de la sudoración y, en consecuencia, de las pérdidas.

Diagnóstico de sospecha

- Acidosis tubular renal distal tipo I descompensada por aportes insuficientes de potasio, con aumento de pérdidas.

- Tetraparesia flácida posiblemente secundaria a hipopotasemia aguda.
- Acidosis metabólica con anión GAP normal.

Evolución

Dadas las características del paciente y su evolución con una TA de 60/35 tras dos horas y media en Urgencias, el paciente ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tras valoración por el intensivista de guardia. Se procede entonces con tratamiento con suero salino Fisiológico (SSF) 500 ml, administrados en el momento; junto con dextrosa 10% 500 ml/ a pasar en 12 h, y SSF 250 ml con 20 meq de ClK en una hora.

Se le pauta, además, bicarbonato 1 M, 200 ml en el momento y después 85 ml/12 h. Completan el tratamiento con enoxaparina 40 mg subcutáneos cada 24 horas y pantoprazol 4 mg, un vial iv. cada 24 h.

Tras seis horas de estancia inicial en la UCI, no se aprecia mejoría del paciente, presentando una **bioquímica en suero**: glucosa: 206 mg/dl; urea: 30 mg/dl; creatinina: 1 mg/dl; **Na: 154** mmol/l; **K: 2,4** mmol/l; Cl: 131 mmol/l; Ca: 8,5 mg/dl; CPK: 344 U/l; LDH: 321 U/l; osmolaridad en suero: 327 mOsm/kg; y osmol-GAP: 24. Y una **bioquímica de orina**: glucosa: 4 mg/dl; urea: 498,5 mg/dl; creatinina: 31 mg/dl; **Na: 96** mmol/l; K: 31,19 mmol/l; Cl: 105,6 mmol/l; osmolaridad en orina: 354 mOsm/kg.

En ese momento modifican los sueros:

SSF 500 ml/8 h, dextrosa 10% 500 ml + 60 mEq ClK/12 h y bicarbonato 1M 50 ml/8 h.

También se administra insulina rápida según controles de glucemia capilar del paciente.

Tras 7 horas más con este tratamiento, presentaba por **gasometría**: pH: 7,359; HCO₃: 20,8 mmol/l; Na: 162 mmol/l; K: 1,8 mmol/l.

Se habían solicitado en plasma fósforo y magnesio: P: 1,1 mg/dl; Mg: 2,2 mg/dl.

Dadas las alteraciones hidroelectrolíticas observadas, se comenta el caso con Nefrología.

Recordemos: se trata de un varón de 21 años con ATD I, que presenta cuadro de tetraparesia flácida. Asocia una serie de alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base: hipopotasemia, hipernatremia e hipofosforemia. Es una situación vital que no responde a tratamiento.

Por tanto, debemos plantearnos qué está ocurriendo en su organismo, y cómo se está comportando su riñón.

Aparte de las funciones que todos conocemos del riñón, de eliminación de los productos de desecho del metabolismo nitrogenado (urea, creatinina y ácido úrico) o la hormonal (EPO, vitamina D, sistema renina-angiotensina-aldosterona), el riñón cumple otras dos funciones tan importantes como las mencionadas. Se trata de la regulación del equilibrio hidroelectrolítico (regulación del volumen plasmático, de la tonicidad y la natremia, y del resto de iones, como el K, P, Ca y Mg). Y, por último, la regulación del equilibrio ácido-base (figura 1).

La acidosis tubular tipo I o distal es un síndrome clínico caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica, producida por disfunción del túbulo contorneado distal, con imposibilidad para la secreción de iones hidrógeno. De esta manera pierde el potasio, al no intercambiarse con los hidrogeniones, con la función glomerular menos deteriorada que la tubular.

Característicamente, presenta acidosis metabólica hiperclorémica, pH urinario mayor de 5,5 e hipopotasemia por pérdidas urinarias.

Las complicaciones que se pueden presentar son la hipopotasemia, el raquitismo, la osteomalacia, la nefrolitiasis, la nefrocalcinosis, así como la insuficiencia renal (figura 2).

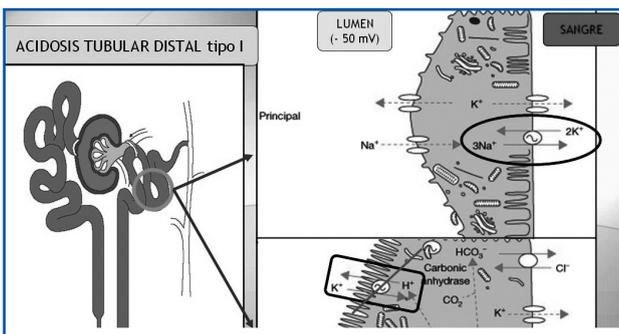


Figura 1.



Figura 2.

La aparición del raquitismo u osteomalacia y nefrolitiasis o nefrocalcinosis es secundaria a la acidosis metabólica. La acidosis produce un descenso de los sistemas tampón. El carbonato cálcico sale del hueso para unirse a los hidrogeniones, con aumento de la resorción ósea. Por otro lado, la mencionada acidosis dificulta el paso de 25 (OH) vit. D_3 a $1,25\text{ (OH)}_2\text{ vit. D}_3$, disminuyéndose la absorción intestinal y la reabsorción tubular de calcio a nivel renal, produciéndose hipercalciuria. Esto genera un balance negativo de calcio que va a estimular a la PTH, dando un hiperparatiroidismo secundario que aumentará aún más la resorción ósea, aumentando el daño en hueso.

Hipopotasemia: $<3\text{ mEq/l}$

La hipopotasemia produce hiperpolarización de la membrana celular cardíaca, predisponiendo al desarrollo de diversas arritmias, como extrasístoles auriculares y ventriculares y, en casos graves, incluso taquicardia y fibrilación ventricular.

En pacientes sin enfermedad cardíaca, las alteraciones de la conducción cardíaca son infrecuentes. Sin embargo, en pacientes con isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca o hipertrofia ventricular izquierda, las hipopotasemias moderadas pueden inducir arritmias cardíacas. Además, la hipopotasemia aumenta el potencial arritmogénico de la digoxina.

También es conocido que la hipopotasemia puede provocar un descenso moderado y reversible del filtrado glome-

caso clínico

regular, inhibiendo la acción de ADH en túbulo renal y produciendo un cuadro de diabetes insípida nefrogénica.

El potasio permite la vasodilatación en respuesta a la contracción y actividad muscular. Si existe hipopotasemia, no se produce esta vasodilatación; los músculos están hipoperfundidos y puede desarrollarse rabdomiólisis a consecuencia de vasoconstricción regional e isquemia. En el aparato digestivo, la disminución de la actividad neuromuscular se traduce en estreñimiento, e incluso íleo paralítico.

El K plasmático depende de la interrelación entre aportes, eliminación y distribución transcelular del mismo. Ya hemos dicho que la ingesta era insuficiente y las pérdidas excesivas, pero hay que considerar su redistribución transcelular.

El K es el principal catión intracelular. En la membrana celular está la bomba Na/K ATPasa dependiente, que introduce 2 K al interior y expulsa 3 Na al espacio extracelular en condiciones fisiológicas.

Hay factores que van a estimular esta bomba, como son la insulina y las aminas β -adrenérgicas. Ante un exceso de K, la secreción fisiológica de insulina se va a estimular para favorecer la entrada de este electrolito en la célula, y así disminuir su concentración plasmática.

En este paciente, los aportes externos de insulina están estimulando la mencionada bomba, acrecentando la ya grave hipopotasemia.

Por otro lado, situaciones que aumenten la osmolaridad plasmática, manitol o la hiperglucemia van a provocar una salida de agua desde el espacio intracelular al extracelular (más osmótico). Esto va a favorecer el arrastre de K desde el interior. Al corregir esta hiperglucemia con insulina estamos impidiendo dicho mecanismo, agravando la situación.

Por último, la corrección de la acidosis con HCO_3^- está a su vez empeorando aún más la hipopotasemia, ya que la presencia de hidrogeniones en las acidosis metabólicas, especialmente en aquellas dependientes de ácidos orgánicos (cetoacidosis y acidosis lácticas), cau-

san un flujo de H^+ intracelular, aumentando la electropositividad que favorece la salida de cargas positivas (el K).

En este paciente, la causa de la hipopotasemia es multifactorial:

- Excesiva eliminación de K debido a una alteración en la célula intercalada en el túbulo distal (TD), que se ha descompensado como consecuencia de insuficientes aportes.
- Exacerbada por el aporte de bicarbonato e insulina (redistribución).

Debemos evitar corregir la acidosis y la hiperglucemia hasta controlar la hipopotasemia.

Actitud terapéutica:

- Suspender bicarbonato sódico hipertónico.
- Suspender insulina.
- Aporte de ClK.

Hipernatremia: >150 mEq/l

El Na es el principal catión de nuestro organismo y el principal extracelular. De él va a depender la osmolaridad.

La clínica de una hipernatremia depende de los niveles plasmáticos, de la edad del paciente y sobre todo de la rapidez de instauración.

Se irán sucediendo fases de irritabilidad, inquietud y letargia, fasciculaciones, hiperreflexia, temblores, ataxia, espasticidad muscular, crisis convulsivas, sangrados subaracnoideos y subcorticales y, por último, coma, parada respiratoria y exitus.

Se produce una deshidratación neuronal responsable del cuadro. El cerebro, para adaptarse, crea sustancias osmóticamente activas (osmoles idiogénicos) que contrarrestan la hipertonicidad extracelular. Por ello, suelen ser más sintomáticas y graves las hipernatremias agudas, donde no hay tiempo a que se generen idiosmoles.

A nivel renal, el ajuste fino del Na se produce en el TD por acción de la aldosterona. Esto supone menos del 3% de la reabsorción tubular. La mayor parte se produce a nivel proximal.

Ante una situación de deshidratación, el riñón intenta quedarse con todo el Na posible, para así también arrastrar agua y aumentar la volemia. Pero ante una situación como la que nos ocupa, en la que se ha producido una expansión de la volemia, el riñón va a hacer todo lo contrario. Se va a desembarazar de todo el Na. Nuestro paciente, ante la hipernatremia, elimina mucho Na (96 mmol/l en orina) (figura 3).

Se está comportando adecuadamente ante la hipernatremia. Pero, ¿se está comportando correctamente respecto al agua?

En referencia a la respuesta de la ADH ante los cambios de osmolaridad plasmática, a partir de 280 mOsm/l se dispara la ADH, ahorrando agua y concentrando así la orina. El riñón puede concentrar hasta 1.200 mOsm/l. A partir de 290, aparecería la sed. Ante una depleción de volumen, la ADH favorece la reabsorción de agua en el túbulo colector, con la finalidad de ahorrar agua y concentrar la orina.

La osmolaridad plasmática era 327 mmol/kg. La ADH debería estar muy alta y su orina muy concentrada.

El paciente pedía agua de forma reiterada, pero no tenía acceso a ella por la tetraparesia y estaba en dieta absoluta. Su orina estaba inadecuadamente diluida (354 mOsm/kg), baja para la osmolaridad plasmática.

El riñón no se está comportando adecuadamente ante el aumento de osmolaridad plasmática.

Esto puede explicar la insensibilidad a la ADH en el túbulo colector que se produce en las ATD (I). Es lo que conocemos como «diabetes insípida nefrogénica».

La consecuencia de la falta de sensibilidad a la ADH será una incapacidad para ahorrar agua y, por lo tanto, para concentrar la orina. Estos pacientes tendrán orinas hiposmóticas.

Por tanto, tenemos una hipernatremia por sobreaportes (bicarbonato sódico hipertónico más suero salino), agravada por diabetes insípida nefrogénica.

Actitud terapéutica:

- Suspender bicarbonato sódico hipertónico.
- Aporte de suero hipotónico.

Hipofosforemia: <2 mg/dl

El P medible es el inorgánico. Sus valores normales oscilan entre 2,4 y 4,5.

Existe un *turnover* entre intestino, hueso y riñón. El riñón es el principal regulador, con una reabsorción del 80% en el TC proximal.

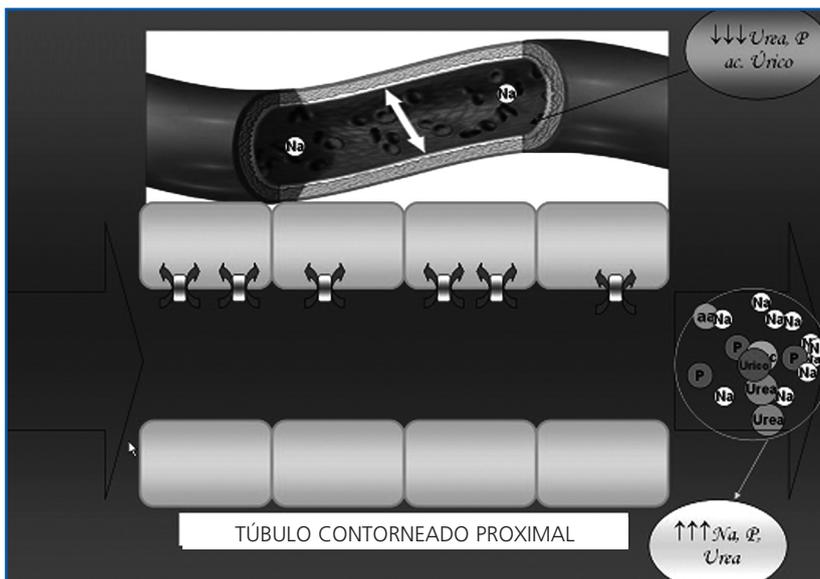


Figura 3. Expansión volemia.

caso clínico

Las manifestaciones clínicas se deben a un descenso del 2,3 difosfoglicerato intraeritrocitario y del ATP intracelular. Suelen aparecer cuando las cifras de P caen por debajo de 1,5, y la gravedad de las mismas va a depender de los valores. En el músculo esquelético es frecuente la miopatía proximal con debilidad muscular, pudiendo incluso desarrollar rabdomiólisis cuando los niveles son inferiores a uno. A nivel cardíaco, puede provocar disminución del GC desembocando en ICC; disfunción miocárdica reversible o fracaso respiratorio por afectación muscular. A nivel hematológico, puede producir hemólisis si los niveles son inferiores a 0,5.

La reabsorción tubular de fosfato ($RTP = [1 - (Po \times Crp / Pp \times Cro)] \times 100$) en un paciente con hipofosfatemia debe ser superior al 95%. En el nuestro era del 84%. La pérdida diaria de P era 232 mg/24 h.

Cuando la fosfaturia es >100 mg/d o la RTP $<95\%$, existe un escape tubular de P. Parece evidente que existía una pérdida renal por déficit de reabsorción tubular.

La explicación a esta inadecuada reabsorción de fósforo puede estar en la rápida reexpansión de volumen, pasando rápidamente de cifras tensionales de 60/30, con PVC 5 y FC 115, a TA 140/80 mmHg, con FC 80 lpm y PVC 12 mmH₂O, con sueros hipertónicos.

Hipofosforemia secundaria a expansión de la volemia.

Actitud terapéutica:

- Suspender bicarbonato sódico hipertónico.
- Aporte de suero hipotónico.

El paciente se trató con sueros hipotónicos y cloruro potásico, presentando mejoría espectacular a las pocas horas. Con recuperación progresiva de la movilización completa de las extremidades en cuatro horas.

Posteriormente, se realizó estudio para descartar complicaciones. En ecografía de abdomen se apreciaron múltiples calcificaciones renales, sugestivas de nefrocalcinosis.

En el momento del alta se encontraba asintomático y se le pauteó tratamiento mediante suplementos de potasio.

CONCLUSIÓN

- Tetraparesia flácida secundaria a hipopotasemia y perpetuada por hipofosforemia.
- La causa de la hipopotasemia era multifactorial: excesiva eliminación inicial de K por alteración en la célula intercalada en el TD, insuficientes aportes en relación con las pérdidas. Exacerbada por el aporte de HCO₃ e insulina. No se debía haber corregido la acidosis ni la hiperglucemia sin controlar la hipopotasemia.
- Hipernatremia por sobreaportes y diabetes insípida nefrogénica.
- Hipofosforemia secundaria a la rápida expansión de la volemia.

Hiperfosforemia grave tras enemas en paciente con insuficiencia renal

Bennouna M

Servicio de Nefrología. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real

INTRODUCCIÓN

La utilización de los enemas compuestos por fosfato sódico es una práctica habitual como paso previo a la realización de colonoscopias y para el tratamiento del estreñimiento. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, estas preparaciones pueden ser perjudiciales, y a veces tener consecuencias fatales.

CASO CLÍNICO

Mujer de 79 años que acude al Servicio de Urgencias por presentar dolor y distensión abdominal, con estreñimiento de una semana de evolución. Como antecedentes personales, destaca la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2, anemia, osteoporosis y deterioro cognitivo. Recibe tratamiento habitual con metformina, insulina, indapamida, amlodipino, sertralina, omeprazol, tramadol, paracetamol, resindronato y sulfato ferroso. Durante la exploración física, la paciente estaba consciente, bien hidratada y presentaba una tensión arterial (TA) de 150/70, mientras que el resto de la exploración era normal, a excepción de un abdomen muy distendido con dolor a la palpación, sin defensas ni peritonismo y con ruidos metálicos. La radiografía de abdomen mostraba gran dilatación colónica sin signos de obstrucción, y en la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen se confirmaba esa dilatación desde el ciego hasta el recto, sugiriendo un síndrome de Ogilvie. De los datos analíticos destacaban: leucocitos: 11.000 (85% PMN); Hb: 11,4 g/dl; glucosa: 153 mg/dl; urea: 186 mg/dl; creatinina: 3,5 mg/dl; Na: 140 mEq/l; K: 5,7 mEq/l y un sedimento urinario con leucocituria y bacteriuria.

Se realizó una colonoscopia que fue compatible con síndrome de Ogilvie, realizándose una descompresión con aspiración de 2.000 ml de contenido fecaloide.

El juicio clínico establecido fue de pseudoobstrucción intestinal por síndrome de Ogilvie con íleo paralítico e insuficiencia renal aguda por factores prerrenales (tercer espacio) posiblemente añadida a enfermedad renal crónica multifactorial (nefroangioesclerosis y nefropatía diabética).

El síndrome de Ogilvie fue descrito en 1948 por Sir Ogilvie, y se caracteriza por una dilatación intensa y aguda del colon, sobre todo del derecho, sin obstrucción orgánica. Constituye una situación grave que, si no se trata precozmente, puede ocasionar peritonitis, perforación e incluso el fallecimiento del paciente. Las causas del mismo no son muy claras, aunque se baraja la existencia de una alteración en la regulación del sistema simpático-parasimpático intestinal; y en algunos trabajos se ha relacionado con la utilización de algunos fármacos como los antagonistas del calcio. El tratamiento de elección consiste en la realización de una colonoscopia descompresiva, y en algunos casos hay que recurrir a la cirugía.

Nuestra paciente seguía presentando gran distensión abdominal y estreñimiento durante el ingreso, por lo que se le colocó una sonda rectal y posteriormente se le administraron un total de cuatro enemas Cassen® (hidrógeno-fosfato de sodio 20 g, dihidrógeno-fosfato de sodio 40 g) de 250 ml cada uno. Horas más tarde presentó deterioro del estado general con obnubilación y tetania generalizada, por lo que se realizó un

caso clínico

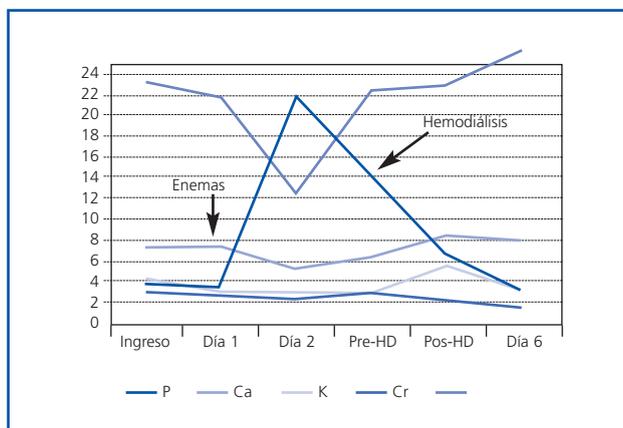


Figura 1. Evolución analítica de las cifras de fósforo, calcio, potasio y creatinina.

control analítico, en el que destacó: urea: 104 mg/dl; creatinina: 2,7 mg/dl; Na: 161 mEq/l; K: 2,4 mEq/l; Ca: 5,3 mg/dl; P: 22 mg/dl y gasometría venosa con pH 7,6; bicarbonato: 12,8 mEq/l y pCO_2 : 13 mmHg.

Ante los datos de hiperfosforemia extrema, hipocalcemia aguda sintomática, hipernatremia grave, hipopotasemia aguda y alcalosis respiratoria crónica con acidosis metabólica no compensadora, se propuso la realización de hemodiálisis, a la que la familia se negó, por lo que se optó por un tratamiento médico conservador. Se administró suero glucosado al 5%, perfusión continua de calcio y cloruro potásico intravenosos. Pero la persistencia de la tetania, a pesar de una leve

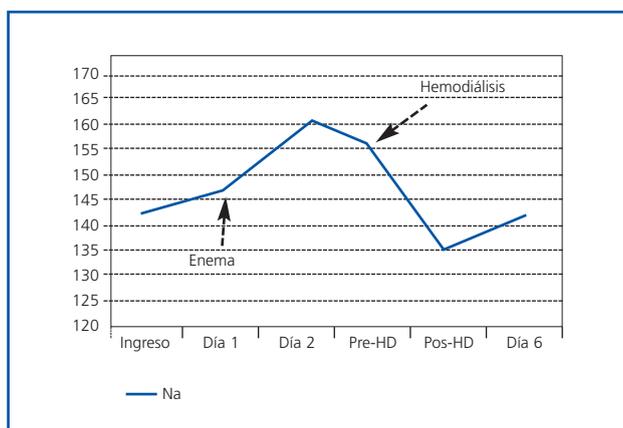


Figura 2. Evolución analítica del sodio.



Figura 3. Radiografía de abdomen con dilatación de colon.

mejoría observada en los datos analíticos de control, extraídos posteriormente, nos llevó a replantearle a la familia la necesidad de realizar tratamiento renal sustitutivo, que acabaron aceptando. Se realizó una sesión de hemodiálisis de 150 minutos de duración con un baño enriquecido en calcio (3,5 mEq/l), tras la cual la paciente presentó mejoría clínica con desaparición de la tetania. La mejoría también se confirmó en la analítica de control del día siguiente, que presentó los siguientes valores: urea: 64 mg/dl; creatinina: 2,4 mg/dl; Na: 136 mEq/l; K: 5,8 mEq/l; Ca: 8,9 mg/dl; P: 3,4 mg/dl,

y gasometría venosa: pH 7,36; bicarbonato: 21,3 mEq/l; y pCO₂: 38 mmHg (figuras 1, 2 y 3).

DISCUSIÓN

El metabolismo del fósforo se encuentra muy alterado en los casos de insuficiencia renal, tanto en su forma aguda como en la crónica, ya que la eliminación del mismo se hace fundamentalmente por vía renal. Aunque la absorción del fósforo se realiza fundamentalmente en el duodeno y en el yeyuno, cuando existe una patología intestinal asociada se produce mayor retención del fósforo en la luz intestinal, llevando a una mayor absorción del mismo. Por eso, una disminución en la eliminación del fósforo conlleva aumento en su concentración plasmática, asociada a una disminución de la concentración plasmática del calcio por depósito extraesquelético de fosfato cálcico. Estas complicaciones se acompañan de manifestaciones clínicas potencialmente mortales, ya que la eliminación del fósforo mediante la utilización de las técnicas de hemodiálisis es difícil, a pesar de ser una molécula de bajo peso molecular (68 daltons), sobre todo por su distribución intracelular y por su bajo coeficiente de transferencia de masa intercompartimental, lo que obliga muchas veces a realizar varias sesiones de hemodiálisis y de duración alargada. En nuestro caso, una sola sesión de hemodiálisis fue su-

ficiente para resolver el cuadro, gracias a la respuesta favorable de la paciente al tratamiento médico coadyuvante.

La administración del enema Cassen® fue determinante de la tetania secundaria a la hipocalcemia desencadenada por la hiperfosforemia.

La hipernatremia grave asociada fue secundaria a la mayor absorción del sodio, al secuestro del líquido en luz intestinal y a la depleción del volumen, que provocó una deshidratación hipertónica con insuficiencia renal funcional, añadida a la enfermedad renal crónica de la paciente.

CONCLUSIÓN

Los enemas que contienen fósforo, a pesar de ser útiles en el tratamiento del estreñimiento y para la preparación para colonoscopias, no son inofensivos, sobre todo cuando existe insuficiencia renal y/o patología intestinal asociada. Por tanto, es muy importante conocer la función renal antes de indicar estos tratamientos, ya que las complicaciones pueden ser potencialmente mortales.

La hemodiálisis constituye el tratamiento de elección en los casos en que se produce hiperfosforemia con hipocalcemia aguda sintomática asociada.

Acidemia metilmalónica: una patología pediátrica que comienza a llegar a edades adultas

Inza A

Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Barakaldo (Vizcaya)

INTRODUCCIÓN

La acidemia metilmalónica es un grupo heterogéneo de errores congénitos del metabolismo en el que se produce una alteración en la oxidación del propionato a nivel mitocondrial. Éste deriva de la metabolización de los aminoácidos metionina, valina, isoleucina y treonina, de los ácidos grasos de cadena impar, de la cadena lateral del colesterol y de la producción de propionato por parte de bacterias intestinales. Una vez formado, el organismo lo metaboliza hacia el ciclo de Krebs, y para ello, precisa de la actuación, entre otros, del apoenzima metilmalonil-CoA mutasa y de su coenzima, la adenosilcobalamina.

La patología se produce por déficit completo o parcial de la enzima metilmalonil CoA mutasa o por alteración en la biosíntesis de la adenosilcobalamina. Como consecuencia, se utilizan vías alternativas de la oxidación del propionato con acúmulo de metabolitos como el metilmalonato, metilcitrato, 3-hidroxi- β -metilglutarato, propionilglicina, propionilalanina, propionilcarnitina o ácidos grasos de cadena impar, lo que provoca una acidosis metabólica normoclorémica, entre otras alteraciones que luego se especificarán (figura 1).

La acidemia metilmalónica se clasifica en forma **mutasa 0** (mut^0), en la que hay déficit completo de la enzima metilmalonil coA mutasa; **mutasa negativo** ($\text{mut}[-]$), en la que el déficit es parcial; y **cbl**, que se clasifica **de la A a la G**, según en qué punto esté alterada la biosíntesis de la cobalamina.

Las formas más graves y más precoces de presentación son las mut^0 y las que no responden al tratamiento con vitamina B12 (que generalmente coinciden con las formas mut^0).

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un niño nacido de un embarazo normal. El parto fue eutócico a las 39 semanas de gestación. Test de Apgar: 10 al minuto. Peso al nacer: 2,7 kg, talla: 49 cm y perímetro craneal: 35 cm.

A los 6 meses de vida comenzó con un cuadro de anorexia, rechazo de las tomas y ganancia ponderal escasa. Una vez ingresado, se detectó una acidosis metabólica normoclorémica (pH: 7,17; pCO_2 : 20 mmHg; bicarbonato: 7 mEq/l; exceso de bases: -19,7) con gran eliminación de ácido metilmalónico en orina (4,6 mg/dl), cuerpos cetónicos positivos en orina y sin respuesta a la vitamina B12, motivo por el que fue diagnosticado de acidemia metilmalónica. El diagnóstico fue confirmado posteriormente en el estudio enzimático con cultivo de fibroblastos en el que la actividad de la enzima metilmalonil CoA mutasa era 0. En el estudio genético se observó que el paciente tenía una mutación V 227 FF (c671-678DUP) en homocigosis de ambos alelos y que el padre y la madre eran portadores en heterocigosis. Por tanto, era una enfermedad autonómica recesiva y a los padres hubo que informarles del riesgo de que otro hijo heredara la enfermedad.

En resumen, el paciente tenía un diagnóstico genético de acidemia metilmalónica no sensible a la vitamina

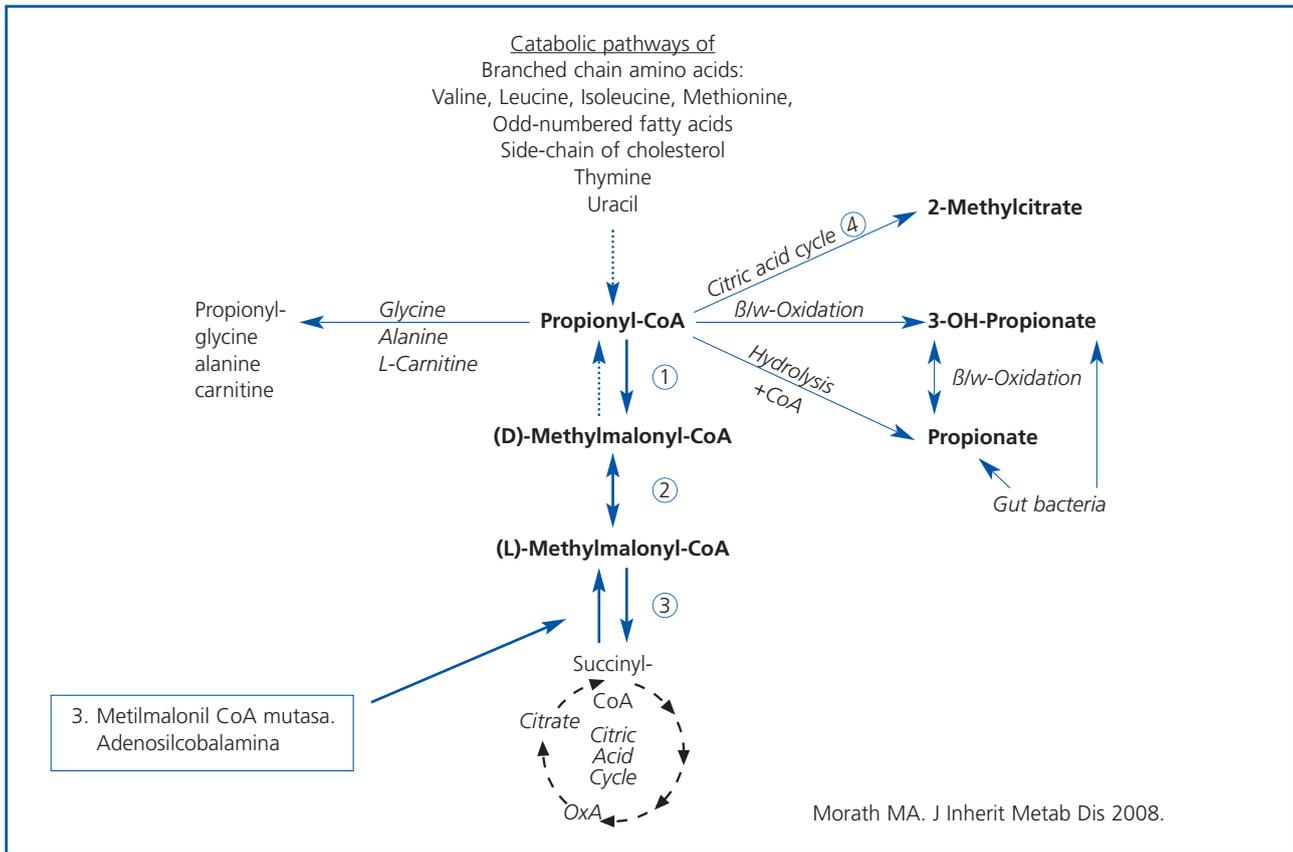


Figura 1. Formación de propionato y vías alternativas de metabolización en la academia metilmalónica.

B12 que, como ya se ha comentado, es la forma más aguda de presentación.

La esperanza de vida de este paciente, debido a sus alteraciones genéticas, era de 6-7 años; sin embargo, actualmente ha alcanzado los 20. En ello han podido influir tanto la implicación de los progenitores como la dieta propuesta por la Unidad de Metabolismo pediátrico, que es limitada en proteínas naturales y suplementada en una fuente de aminoácidos carente de valina, metionina, treonina e isoleucina, junto con suplementación con carnitina según niveles plasmáticos.

Eran muchas las complicaciones que se presuponía que podía sufrir este paciente. Entre ellas, múltiples descompensaciones agudas con ingresos habituales. Sin embargo, tan sólo ha tenido una crisis grave a los 19 años, que requirió ingreso en la Unidad

de Cuidados Intensivos (UCI). Se produjo en el contexto de una gastroenteritis y el paciente presentó astenia y anorexia. En la analítica se objetivó hiperamonemia (168 mcg/dl), acidosis metabólica (pH: 7,17; pCO₂: 39 mmHg; bicarbonato: 14 mEq/l; exceso de bases: -13,1), con función renal estable (urea: 62 mg/dl), creatinina: 3 mg/dl) y sin alteraciones en la hematimetría (Hb: 12,4 g/dl; Hto: 37,9%; plaquetas: 225.000/mcl; leucocitos: 6.400/mcl). Se inició tratamiento con fluidoterapia, carnitina iv., lactulosa y metronidazol oral. Progresivamente se fue recuperando, con amonio (100 mcg/dl) y gasometría (pH: 7,37; bicarbonato: 24 mEq/l) normales al alta.

En su evolución ha presentado talla baja que se trató con hormona de crecimiento subcutánea, suspendida a los 17 años por talla final. Actualmente, mide 175 cm de altura.

En ningún momento ha desarrollado datos de deterioro neurológico. Hoy en día, es un estudiante que lleva a cabo una vida y actividad normal para su edad.

Cuando tenía 10 años de edad, se le detectó una insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina de 50 l/min/1,73 m. Se realizó biopsia renal percutánea, objetivándose tejido renal con ligera lesión túbulo-intersticial y esclerosis total del 80% de los glomérulos. Evolutivamente, la insuficiencia renal crónica ha progresado de forma lenta. Ha recibido tratamiento con solución de citratos, carnitina, calcitriol oral, bicarbonato sódico y, posteriormente, carbonato cálcico. En el último año se ha comenzado tratamiento con eritropoyetina y con amlodipino. Debido a que en situaciones con escasa ingesta proteica, la creatinina puede perder valor para calcular el filtrado glomerular, hace un año se realizó un estudio gammagráfico con DTPA, Tc99m en el que se calculó un GFR global por el método de Gated de 13,89 ml/min, correspondiendo un 38% al riñón derecho y un 62% al riñón izquierdo. En cambio, en la misma época, el cálculo del filtrado glomerular por métodos habitua-

les, que utiliza la creatinina plasmática como valor de referencia, era de 28 ml/min.

Inicialmente, estuvo en control por Nefrología pediátrica, pero en los últimos años ha pasado a control por el Servicio de Nefrología de adultos. Hoy en día, bebe más de 2,5-3 litros de líquido diarios y presenta nicturia una vez por la noche; su tensión arterial es de 135/70 mmHg. Tiene creatinina plasmática de 3 mg/dl y aclaramiento de creatinina estimado de 28 ml/min con proteinuria negativa. Está siendo valorado para trasplante renal de donante vivo y aún queda pendiente valorar si habría que realizar doble trasplante hepato-renal.

DISCUSIÓN

En los últimos años, los avances terapéuticos han permitido que patologías, que hasta ahora considerábamos exclusivas del ámbito pediátrico, hayan roto esa barrera y los pacientes alcancen edades adultas. Un claro ejemplo es el que se acaba de describir.

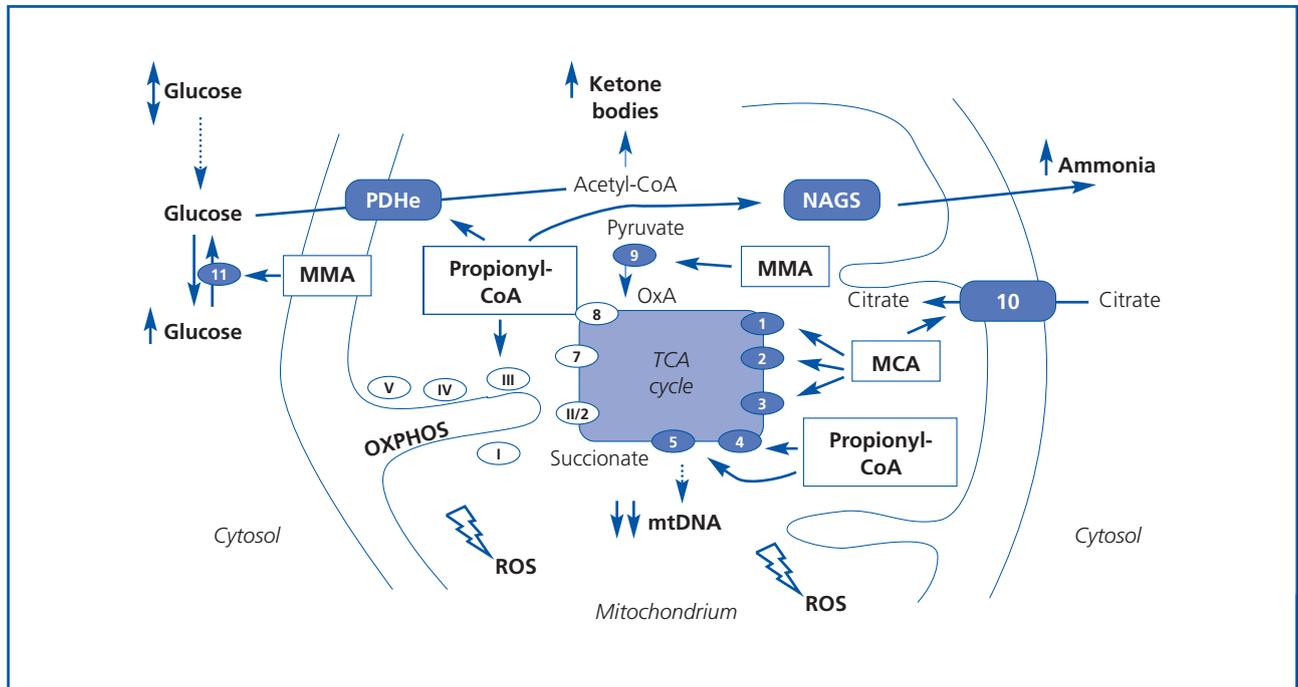


Figura 2. Alteraciones metabólicas producidas por acumulación de metabolitos de la oxidación alternativa del propionato.

Así que, como nefrólogos, ¿qué debemos conocer de la acidemia metilmalónica?

La patología ya va a estar diagnosticada en el momento que la veamos. Es una enfermedad crónica que cursa con reagudizaciones, por lo que deberemos ser capaces de manejar ambas situaciones.

Las **reagudizaciones** generalmente se presentan en el contexto de patologías intercurrentes o de aumento de la ingesta proteica, aunque, en ocasiones, son de carácter idiopático. Cursan con clínica de vómitos, tendencia a la letargia, coma con o sin focalidad neurológica, disfunción hepática y deshidratación más o menos marcada, según los días de evolución. Bioquímicamente, veremos una acidosis metabólica normoclorémica con hiperamonemia, hiperlactacidemia, hipercetonuria, hiperglicinemia, descompensaciones glucémicas y leucotrombocitopenia (figura 2).

Las descompensaciones más leves se podrán tratar en el domicilio utilizando pautas ya conocidas por el paciente. Las más graves, en cambio, requerirán ingreso hospitalario, incluso en UCI. Éstas últimas se reconocen por tener niveles de bicarbonato inferior a 14 mEq/l y amonio superior a 150 mcg/dl, sin olvidarnos de la situación clínica del paciente. Los objetivos terapéuticos son:

1. Mantener la funciones vitales: para ello, en muchas ocasiones habrá que ingresar al enfermo en UCI y monitorizarlo. Habrá que corregir la acidosis. Generalmente, no hará falta aportar bicarbonato para ello, ya que la propia hidratación y la eliminación del sustrato tóxico acumulado serán suficientes.
2. Eliminar el estrato tóxico: para ello, se hidratará al paciente y se forzará la diuresis con sueros glucosados (controlar la posibilidad de edema cerebral). Se pueden utilizar técnicas depurativas tipo hemodiálisis, hemodiafiltración o diálisis peritoneal. Habrá que usar carnitina (detoxificador fisiológico) a dosis farmacológicas de 200-400 mg/kg/día.
3. Evitar la producción de novo de dicho sustrato: aporte nutricional exento de proteínas las primeras 48 horas y después reintroducirlas progresivamente en forma de soluciones de aminoácidos,

empezando por dosis de 0,25-0,5 g/kg/día hasta alcanzar la dosis plena del paciente. Se pueden administrar metronidazol o lactulosa para evitar la síntesis de propionato por las bacterias intestinales o para impedir su absorción, respectivamente.

4. Evitar el catabolismo: aportar para ello dietas hipercalóricas (10-20% superior estipuladas para su edad y peso) en forma de soluciones glucosadas y lipídicas.

La eficacia de la glutamina y del benzoato sódico en el tratamiento de la hiperamonemia es dudosa.

La acidemia metilmalónica, como ya se ha comentado, es un proceso crónico. El seguimiento de la evolución de la enfermedad y del cumplimiento terapéutico se realiza mediante la medición periódica del aminograma, de los niveles de ácido metilmalónico en orina y de los ácidos grasos de cadena impar en sangre. Así, los objetivos serán evitar la acidosis crónica, manteniendo el bicarbonato por encima de 19 mEq/l, el amonio por debajo de 80 mcg/d y niveles de metilmalonato en orina inferiores a 2.000 mmol/mol creatinina. Habrá que comprobar periódicamente que los niveles de carnitina, principal detoxificador de estos ácidos orgánicos, sean adecuados y, si no lo son, aumentar su aporte.

Las complicaciones son múltiples (tabla 1). Las más frecuentes son las descompensaciones cetoacidóticas.

Tabla 1. Complicaciones a largo plazo

- Corta esperanza de vida
- Descompensaciones cetoacidóticas
- Retraso crecimiento
- Anorexia rebelde
- Déficit neurológico
- Enfermedad renal crónica (nefritis túbulo-intersticial)
- Cardiomiopatía
- Pancreatitis crónica
- Infecciones recurrentes por leucopenia
- Osteoporosis

cas (ya expuestas), y las más graves la afectación neurológica y la renal.

Parece que el propionato acumulado produce neurotoxicidad a través de la inhibición de la enzima N-acetilglutamato sintetasa, lo que provoca hiperamonemia. Y el ácido metilmalónico es una toxina que inhibe I compex II. Clínicamente, se puede presentar como una encefalomiopatía Leigh-like, hipotonía muscular, distonía, retraso cognitivo-intelectual y necrosis bilateral y simétrica del *globos pallidus* (esto último suele ocurrir acompañando alguna descompensación aguda con ceoacidosis grave, aunque también se ha descrito sin descompensaciones metabólicas).

La disfunción renal progresiva se muestra con afectación tubular y disminución del filtrado glomerular. La lesión histológica característica es la nefritis túbulo-intersticial. El síntoma de inicio más relevante es la imposibilidad de corregir la acidosis, a pesar de una dieta estricta. Es frecuente en las formas mut^o, se inicia en la preadolescencia y suele conducir a una insuficiencia renal crónica. Parece que el metilmalonato y el metilcitrato acumulados alteran un trasportador tubular de carboxilato sódico (hNAC3) encargado de aportar sustrato energético a las mitocondrias tubulares, y también dañan el trasportador tubular de ácidos dicarboxílicos mitocondriales (DCC), impidiendo el transporte del *glutation*, fundamental en la homeostasis redox.

El tratamiento en la fase crónica tiene como objetivos reducir los metabolitos tóxicos, conseguir un control metabólico general, intentando prevenir descompensaciones y complicaciones, y procurar una nutrición adecuada.

La medida terapéutica fundamental es la restricción proteica. Mediante proteínas naturales se buscará el techo de tolerancia individual (máxima cantidad de proteínas que no altera la gasometría o el amo-

nio). Si esta tolerancia está por debajo del mínimo proteico exigido para una nutrición adecuada, se aportarán suplementos especiales exentos de aminoácidos propionicogénicos (isoleucina, valina, metionina y treonina).

El tratamiento se completa con la administración de detoxificadores como la carnitina, cuya dosificación se ajusta en base a los niveles plasmáticos; y con el uso de cofactores como la vitamina B12, si es que es sensible.

Se puede utilizar metronidazol de forma crónica para disminuir la producción bacteriana de propionato intestinal, aunque su eficacia y mantenimiento en el tiempo no se han precisado claramente.

La eficacia de la hormona de crecimiento es variable y su uso se puede reservar para casos de importante retraso del crecimiento, distrofia o insuficiencia renal.

En los últimos años se están realizando trasplantes hepáticos, renales y doble hepato-renal. Hay menos de 30 casos descritos en la literatura y los resultados son muy variables; las pautas inmunosupresoras también. El trasplante hepático se reservaría para los casos más graves de la enfermedad con múltiples descompensaciones, pero estado neurológico aceptable. El beneficio lo reportaría el aporte a nivel hepático de enzima deficiente en gran cantidad. El trasplante renal está indicado en situaciones de insuficiencia renal crónica. Su realización permite la disminución de eliminación del ácido metilmalónico por la orina. El doble trasplante hepato-renal aportaría los beneficios de ambos injertos. De todas formas, con el trasplante hepático no parece que se impida la progresión de la enfermedad renal crónica, ni del deterioro neurológico. Con el trasplante renal tampoco se evita el daño neurológico. Por ello, parece recomendable no liberar la restricción proteica tras el trasplante, pero en este tema también existe controversia.

La terapia génica se encuentra en fase experimental y su aplicación en los pacientes no parece inminente.

Coma y acidosis metabólica

Torres M, de Arriba G, Basterrechea MA, Chevarría J

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

INTRODUCCIÓN

La intoxicación aguda por metanol es un hecho relativamente frecuente. Es una de las primeras causas de intoxicación en países desarrollados, como Estados Unidos. Se encuentra presente en numerosos productos habituales de nuestro medio: disolventes, combustibles, alcohol de quemar, etc.

Aunque se conocen los parámetros patogénicos, se describen casos clínicos de toxicidad grave relacionados con la ingesta en cantidades pequeñas de este alcohol.

El tratamiento con hemodiálisis logra eliminar el alcohol y sus metabolitos, aunque el papel de la hemodiálisis prolongada todavía no está totalmente definido.

CASO CLÍNICO

Un varón de 40 años acude al Servicio de Urgencias por presentar cuadro de agitación, sensación de mareo y cefalea intensa, pese a tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que había iniciado por indicación de su médico de Atención Primaria. Todo ello se acompaña de lenguaje incoherente. Según la familia, sólo presentaba como antecedente de interés un alcoholismo crónico, aunque aseguraban que en los últimos tres días no había ingerido nada de alcohol.

Ya en Urgencias se objetivó deterioro del nivel de conciencia, agitación con coma progresivo, por lo que requiere intubación orotraqueal y ventilación mecánica,

por lo que se decide su traslado urgente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

En la analítica realizada en el momento del ingreso, presentaba una gasometría arterial con pH de 6,88; pO₂ de 98; pCO₂ de 31 y bicarbonato de 4,9 mEq/l. El resto de valores aportados por la analítica fueron: creatinina: 1,53 mg/dl; urea: 33 mg/dl; Na: 135 mEq/l, K: 6,2 mEq/l; Cl: 102 mEq/l; hemoglobina: 16 g/dl; glucosa: 198 mg/dl; osmolaridad sérica: 421 mOsm/kg; y ácido láctico: 10,5 mmol/l.

Se realizaron diversas pruebas diagnósticas para explicar el estado del paciente, y se descartó de manera razonable intoxicación por sustancias adictivas (cannabis, cocaína, heroína, benzodiazepinas, etc.), meningitis o procesos infecciosos (hemocultivos negativos, serologías víricas negativas, LUES negativo, líquido cefalorraquídeo normal con cultivo estéril). A su vez, se practicó TAC craneal urgente, descartándose hemorragia cerebral aguda, sin objetivarse alteraciones parenquimatosas valorables.

Llegados a este punto, y viendo la refractariedad de la acidosis, pese a tratamiento intensivo, se reinterroga a la familia barajándose la posibilidad de que el paciente hubiera ingerido aproximadamente medio litro de metanol.

Se inició tratamiento con piridoxina, tiamina, naloxona, tiaprida, flumazenilo, bicarbonato sódico, ionotrópicos y etanol intravenoso.

Aproximadamente a las tres horas de su ingreso en UCI, se comenzó con hemodiálisis. Se utilizó una membrana

caso clínico

de polisulfona de alta permeabilidad de 2,1 m de superficie, con flujo de sangre de 300 ml/min y baño de bicarbonato durante 7 horas, pudiéndose controlar la acidosis metabólica (figura 1). Desafortunadamente, a pesar de uso de ionotrópicos y altas dosis de bicarbonato, presentó inestabilidad hemodinámica importante, por lo que se decidió cambiar finalmente a técnicas continuas, en nuestro caso HDFVVC, añadiendo al baño de diálisis etanol. Al cabo de 48 horas, y sin sedación, el paciente permanecía en coma profundo sin respuestas a estímulos, por lo que se repitió la TAC cerebral (figura 2) que mostró edema cerebral y signos de herniación transtentorial sin respuesta al tratamiento. Ante la situación de muerte cerebral, se solicitó autorización para la donación de órganos, que fue concedida.

Posteriormente, dispusimos de los niveles de metanol antes de la hemodiálisis (1.793 mg/l) y después de la técnica (173 mg/l).

DISCUSIÓN

La intoxicación aguda por metanol debe sospecharse en todo paciente con acidosis metabólica con hiato amónico elevado, deterioro neurológico o pérdida de visión.

Aunque el metanol no causa una toxicidad directa importante, en el hígado se transforma en formaldehído y ácido fórmico, que originan acidosis metabólica y causan daño, sobre todo en el cerebro y en el nervio óptico.

La mortalidad de la intoxicación por metanol es alta. En un estudio reciente se ha establecido que ésta se incrementa notablemente en pacientes con un pH sanguíneo por debajo de 7, cuando se produce un retraso para acudir a un centro sanitario, y cuando los niveles de metanol en plasma son elevados.

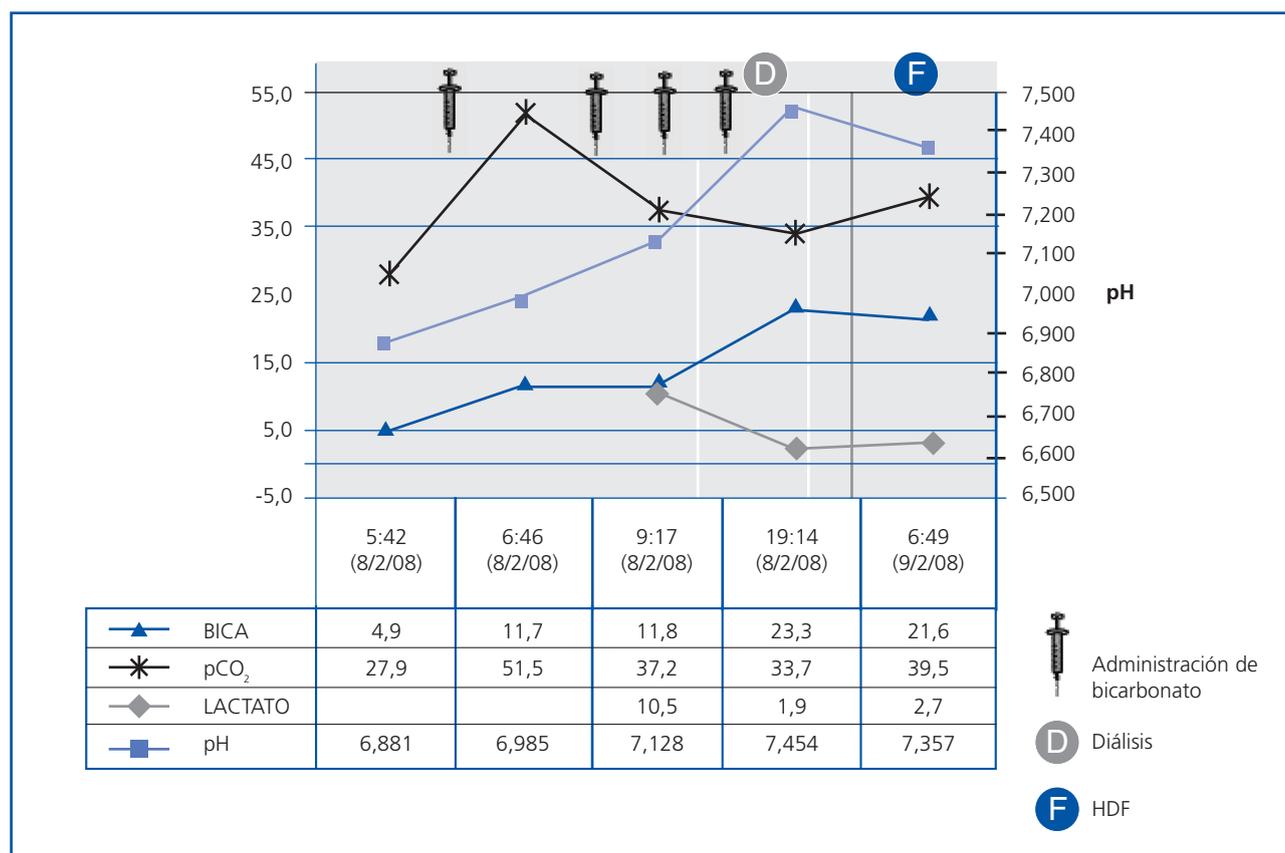


Figura 1. Evolución de la acidosis metabólica y láctica.



Figura 2. Segundo TAC craneal. Importante edema cerebral generalizado.

El tratamiento se basa en la inhibición de la enzima de alcohol deshidrogenasa, la corrección de la acidosis metabólica y la eliminación de los metabolitos tóxicos mediante diálisis. La inhibición de la enzima puede realizarse con fomepizol o cuando éste no está disponible inmediatamente, con etanol. El etanol tiene entre 10 a 20 veces mayor afinidad por la ADH que otros alcoholes y, a niveles de 100 mg/dl en sangre, inhibe completamente la ADH. El fomepizol tiene aproximadamente entre 500 y 1.000 veces mayor afinidad por la ADH que el propio etanol, y por lo tanto puede inhibir la ADH a niveles más ba-

jos que el propio etanol, disminuyendo los efectos secundarios considerablemente. El problema es que el fomepizol tiene un elevado coste y no se comercializa en nuestro país, aunque en la práctica no se ha podido demostrar mayor eficacia de uno sobre otro.

Por otro lado, el tratamiento de elección para la corrección de la acidosis metabólica refractaria es la hemodiálisis, que ha demostrado su eficacia. El metanol es una molécula de bajo peso molecular (32 Da) que no se une a proteínas, lo que permite que la hemodiálisis sea realmente efectiva.

Por otro lado, tanto el etanol como el fomepizol también son de bajo peso molecular, por lo que, en caso de utilizar la hemodiálisis mientras se produce su infusión, habrá que ajustar la dosis aumentando el ritmo de infusión o añadiendo etanol al baño de hemodiálisis para alcanzar niveles terapéuticos en sangre. Por lo tanto, podemos decir que la hemodiálisis con membranas de alta permeabilidad, a alto flujo y durante un periodo prolongado, es capaz de disminuir los niveles de metanol, como sucedió en nuestro paciente.

Lamentablemente, en muchos casos se produce muerte encefálica, y se convierten en potenciales donantes multiorgánicos, ya que se ha demostrado en varias publicaciones que la viabilidad de los órganos es adecuada.

Insuficiencia renal y masa abdominal: a propósito de un caso

Williams A, Jimeno C, Arroyo V

Servicio de Nefrología. Hospital General de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)

INTRODUCCIÓN

La poliquistosis renal del adulto (PQRA) o la PQR autosómica dominante es la enfermedad monogénica más frecuente, con una incidencia de 1:700 a 1:1000 nacidos vivos.

El diagnóstico se hacía en la mayoría de los casos por ecografía, y el tratamiento que se aplicaba era el de la complicación más frecuente: la hipertensión arterial. La otra consecuencia de la disfunción renal se producía sobre la cuarta o la quinta década. La enfermedad alcanza la insuficiencia renal terminal en el 50% de los casos, generalmente avanzando hasta la hemodiálisis o el trasplante renal.

En 1994, se identificó que el gen responsable del 75% de los casos (el PKD1), localizado en el brazo corto del cromosoma 16, sintetiza la poliquistina 1. Dos años más tarde, se identificó que el gen responsable del 25% restante de los casos (el PKD2), localizado en el cromosoma 4, sintetiza la poliquistina 2. El porcentaje difiere en España, siendo del 85 y el 15%, respectivamente. El gen PKD1 es el de peor pronóstico, los portadores desarrollan hipertensión arterial (HTA) 15 años antes y precisan diálisis 20 años antes que los portadores del gen PKD2; además son más susceptibles de padecer prolapso de válvula mitral y regurgitación aórtica mitral. Un diagnóstico precoz puede retrasar la aparición de la insuficiencia renal más de 10 años. No se dispone de tratamiento eficaz que frene la aparición de nuevos quistes o el aumento de los existentes.

El diagnóstico precoz, con el uso de nuevas técnicas, permite incluso el diagnóstico intraútero, con lo que se puede

actuar antes y así enlentecer la progresión de la enfermedad renal crónica y la entrada en diálisis de estos pacientes.

El diagnóstico de quistes extrarrenales es frecuentemente encontrado en el hígado, páncreas, bazo, tiroides y membrana aracnoides. También se aprecian quistes en el sistema reproductor masculino, presentándose en vesículas seminales, epidídimo, testículos o próstata. La presencia de quistes en las vesículas seminales es una potencial causa de infertilidad. Los quistes hepáticos se desarrollan 10 años después que en los riñones, aparecen de media sobre los 35 años de edad y son más frecuentes en mujeres. La frecuencia de aneurismas de intracraneales es de 5-7%. La proteinuria mayor de 300 mg/dl ocurre en el 27% de los casos, es infrecuente que sea mayor de 2 g/l y sugiere la presencia de otra enfermedad renal. Ambas, proteinuria y microalbuminuria, son factores de riesgo independiente para desarrollar insuficiencia renal en estos pacientes.

La HTA ocurre precozmente en el 60% de los pacientes, antes de la pérdida de la función renal, y es secundaria al aumento de tamaño renal y expansión de los quistes renales. La HTA es consecuencia de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático, la endotelina y la vasopresina. La excreción renal de sodio está reducida en estos pacientes.

CASO CLÍNICO

Mujer de 49 años con antecedentes familiares de PQR. Madre afectada y trasplantada hace 15 años, tiene tres

hermanos, dos de los cuales, un hermano y una hermana, están afectados de PQR. Actualmente, la paciente se encuentra en diálisis. Dos hijas de 13 y 28 años también padecen PQR.

ANTECEDENTES PERSONALES

Los antecedentes personales de nuestra paciente son: aneurisma de la arteria cerebral media izquierda tratado mediante embolización en enero 2007; aneurisma de arteria coroidea posterior izquierda; HTA; poliquistosis hepatorenal masiva; cálculo coraliforme en riñón izquierdo; frecuentes cólicos nefríticos izquierdo; e infecciones del tracto urinario (ITU) de repetición. Ingresó por pielonefritis aguda secundaria a infección de quiste renal, tras intento de colocación de catéter de nefrostomía percutánea por cólico nefrítico izquierdo 18 años atrás. Se le practicó nefrectomía simple izquierda en mayo 2007, y padeció una enfermedad renal crónica tratada mediante hemodiálisis desde mayo 2007. Se le realizó FAV radiocefálica derecha tras dos intentos fallidos en el brazo izquierdo. Es portadora de catéter de Hickman desde enero de 2007, con una sepsis de dicho catéter en agosto de 2007.

La paciente acudió al hospital por fiebre, hematuria y dolor lumbar de 15 días de evolución. En la explo-

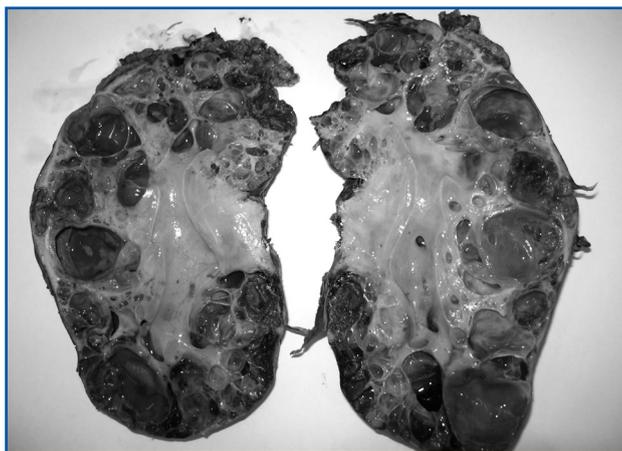


Figura 1. (MACRO): corte sagital de pieza de nefrectomía. La superficie de corte muestra múltiples formaciones quísticas, que ocupan todo el parénquima renal y respetan el sistema pielocalicial. Los quistes son heterogéneos, de tamaños muy variados y situados tanto a nivel de corteza como de médula. La pieza mide 43 cm de eje mayor por 15 cm de eje menor y un peso total de 9,5 kg.

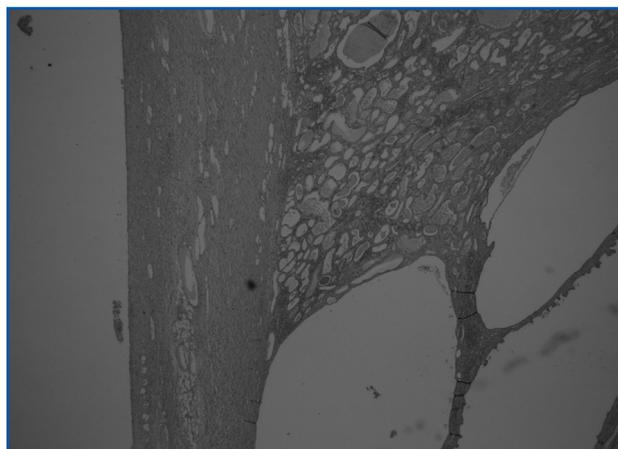


Figura 2. (MICRO, x40, hematoxilina-eosina): cápsula renal fibrosa engrosada (zona izquierda del campo), cavidades quísticas de superficies internas lisas (zona inferior) y parénquima renal conservado entre dichos quistes (zona superior).

ración se destacó: hipotensión: 90/50 mmHg; Ta: 39 °C; Glasgow: 15/15; peso: 55 kg; talla: 160 cm; Sat O₂: 95%; FR: 16; ACP normal; abdomen muy distendido con masa palpable abdominal a la altura del riñón derecho, que invadía hasta la línea media. También se apreció cicatriz de lumbotomía izquierda debido a la nefrectomía.

Analítica: Hb: 8,9 g/dl; leucocitos: 17.700; neutrófilos: 89%; PLT: 375.000; urea: 175 mg/dl; creatinina: 8,88 mg/dl; ácido úrico: 6,1 mg/dl; P: 7,2 mg/dl; Ca: 8,1 mg/dl; GGT 226; FA: 159; albúmina: 1,3 mg/dl; PCR: 25 mg/dl; y resto normal.

Serología de VHC, VHB, CMV, VIH negativas. Hemocultivo negativo. Urocultivo: *Escherichia coli* >80.000 UFC/ml.

ECG: RS; 115 lpm; Pr: 0,14; QT: 0,40; eje 0°; sin trastornos de repolarización; y bajo voltaje generalizado.

En la radiografía de tórax, se apreció ligera cardiomegalia y ausencia de infiltrados pulmonares.

Ecocardiograma: derrame pericárdico leve moderado, anterior y posterior con mínimo colapso diastólico de aurícula derecha. Ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica leve. Insuficiencia mitral.

caso clínico

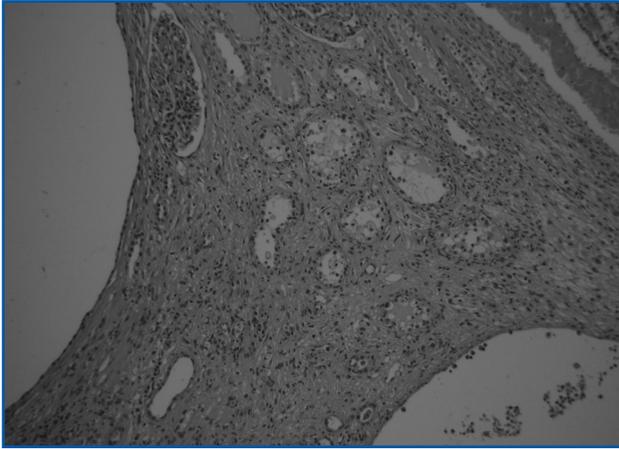


Figura 3. (MICRO, x400, hematoxilina-eosina): parénquima renal conservado entre cavidades quísticas con atrofia tubular, fibrosis y discretos infiltrados inflamatorios a nivel de intersticio y estructura glomerular sin alteraciones histológicas relevantes.

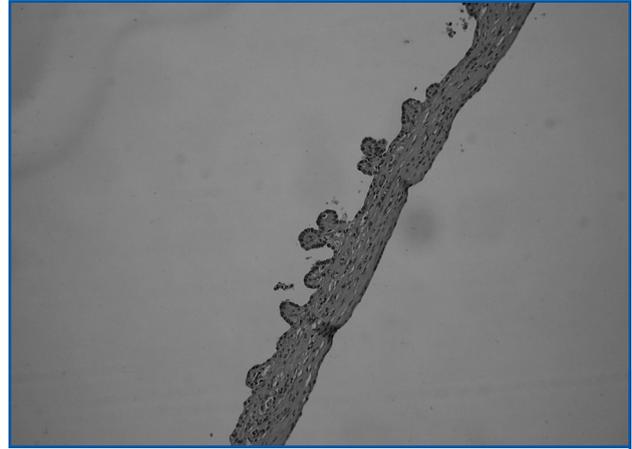


Figura 4. (MICRO x400, hematoxilina-eosina): revestimiento de cavidades quísticas constituido por epitelio cúbico simple que, focalmente, forma pequeñas estructuras papilares exofíticas.

RMN/TAC abdominal: hepatomegalia en relación con poliquistosis sin signos que sugieran complicación de los mismos, cruzando la línea media con la casi total sustitución del parénquima por quistes aparentemente complicados. Nefromegalia masiva derecha que se extiende hasta la pelvis.

EVOLUCIÓN

La evolución fue tórpida, a pesar de tratamiento con imipemen y vancomicina. Se retiró el catéter de Hickman y se cultivó la punta de catéter y trayecto, resultando negativos. Se sustituyó imipemen por piperacilina/tazobactam ante la persistencia de la fiebre. Ante agudización de su anemia, se transfundió con seis unidades de concentrados de eritrocitos.

Se decidió realizar nefrectomía total derecha (figuras 1, 2, 3 y 4), con abordaje abdominal (laparotomía mediana supra e infraumbilical ante el tamaño de la masa) muy dificultosa ante la gran cantidad de adherencias, con abundante pérdida sanguínea, quedando un lecho muy hemorrágico. Intraoperatoriamente, se aportan 6 unidades de c. de eritrocitos, 600 ml de plasma, 2 litros de Voluven® y 3 litros de cristaloides. Ante un episodio de fibrilación auricular, fue tratada con amiodarona y cardioversión, quedando en bradicardia sinusal-nodal

que superó con atropina. En cultivo de material operatorio, se ha aislado *Escherichia coli* sensible a cefotaxima, cefipime e imipemen. Sufre nuevos episodios de fibrilación auricular, que revierten con amiodarona y cardioversión. Finalmente, la paciente falleció 5 días después como consecuencia de la sepsis.

DISCUSIÓN

La nefrectomía debe reservarse como la última opción en una enfermedad poliquística autosómica dominante, las indicaciones quirúrgicas son claras en un paciente con enfermedad renal crónica en hemodiálisis: masa de más de 40 cm y 8 kg de peso, infecciones urinarias recurrentes, dolor abdominal de difícil control, hematuria macroscópica que produce inestabilidad hemodinámica, necesidad de espacio en el lecho destinado a alojar el injerto renal, hernias ventrales, astenia y anorexia provocadas por la sensación de plenitud secundaria a la presión abdominal. Mientras no lleguemos a estas situaciones, el abordaje es conservador. Actualmente, se encuentran en desarrollo estudios en fase IIb y fase III con PC 31260 y tolvaptan, ambos receptores antagonistas de vasopresina V2, así como el uso de bloqueadores de los receptores mTOR con rapamicina para retrasar el crecimiento y la formación de quistes, se

creo que retrasan la entrada en hemodiálisis de estos pacientes.

CONCLUSIÓN

La PQRA tiene una prevalencia de 1:1.000. El diagnóstico se hace por ecografía, actualmente incluso se diagnostican intraútero en pacientes con antecedentes familiares (aumento de tamaño respecto a la edad gestacional e hiperecogenicidad). El TAC y la RMN también son útiles para el seguimiento e identificación de quistes, en el caso del TAC es útil para detectar hemorragias intraquísticas. La PQRA evoluciona a hemodiálisis en el 50% casos y representa el 10-15% de pacientes en HD. El tratamiento clásico es el control de la HTA y las medidas de prevención de avance de la enfermedad renal crónica. Los inhibidores de la enzima

convertidora de angiotensina (IECA), aunque reducen la proteinuria, no han demostrado ser protectores en PQRA. Los Receptores antagonistas de vasopresina V2, como PC31260 y tolvaptan, podrían ser efectivos para reducir el tamaño, la formación de quistes y retrasar el deterioro de la función renal. El bloqueo de mTOR con rapamicina produce un descenso de tamaño de los quistes en pacientes trasplantados. Estos nuevos tratamientos ensayados están en fase de estudio, y parece que retrasan la progresión de la entrada en hemodiálisis aproximadamente un año. ¿Realmente podemos obviar los inconvenientes de inmunodeprimir a un paciente para retrasar sólo un año su entrada en hemodiálisis? No creemos que estos nuevos fármacos justifiquen su uso, especialmente si se tiene en cuenta su alto coste y la morbilidad asociada a la inmunosupresión.

Amiloidosis renal secundaria a obesidad mórbida

Alsina E

R3-Nefrología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad debida al depósito de proteínas amiloideas en los espacios extracelulares de órganos y tejidos. La naturaleza bioquímica de dichas proteínas, junto con su distribución sistémica, o localizada en el organismo, determina distintas formas clínicas. La amiloidosis AA, secundaria, reactiva o adquirida, se desarrolla como complicación de una enfermedad inflamatoria crónica, destacando entre las más habituales las de origen reumatológico, la fiebre mediterránea familiar, la enfermedad inflamatoria intestinal y las infecciones crónicas.

Por otra parte, la obesidad es una pandemia que causa gran comorbilidad a través de las hormonas y citoquinas producidas por el tejido adiposo (angiotensinógeno, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-6, amiloide sérico A o SAA, etc.), que promueven el desarrollo de hipertensión arterial (HTA), resistencia a la insulina y diabetes, dislipemia, fenómenos tromboembólicos, infecciones y cáncer. Se ha demostrado que la pérdida de peso conlleva una serie de cambios favorables en los más tradicionales factores de riesgo cardiovascular, como la disminución de las presiones arteriales sistólica y diastólica o la reducción de los triglicéridos plasmáticos, así como en los marcadores de inflamación.

Describimos el caso de una joven con obesidad mórbida e HTA crónica, que en el contexto de una infección respiratoria presenta insuficiencia renal aguda (IRA) y proteinuria nefrótica. La biopsia re-

nal es diagnóstica de amiloidosis AA. En base a recientes estudios, sospechamos que la obesidad mórbida pudiera ser la causa de la enfermedad de depósito.

CASO CLÍNICO

Mujer de 30 años de edad, sin antecedentes familiares de interés, en tratamiento con fluoxetina y benzodiazepinas por neuritis de ansiedad con comportamiento bulímico, diagnosticada de obesidad exógena (actual índice de masa corporal 50 kg/m²; estudiada por endocrinología, consta tendencia al sobrepeso desde la infancia, que mejora con dieta hipocalórica, siendo la secreción de cortisol normal). Refiere HTA detectada ya a los 18 años, sin seguimiento médico ni tratamiento alguno. Durante primer y único embarazo, a los 24 años, requirió hospitalización en la semana 35 por cifras tensionales de 160/100 mmHg, que se corrigieron con reposo y metildopa vía oral; función renal, hepática y hemostasia normales, microalbuminuria negativa. Finalizada la gestación, la paciente no volvió a controlarse la tensión arterial hasta que fue remitida a las Consultas Externas (CCEE) de Nefrología por HTA con proteinuria 196 mg/dl y aclaramiento de creatinina 221,7 ml/min, motivo por el que se inició tratamiento con 80 mg de telmisartán y 12,5 mg/día de hidroclorotiazida, con buena respuesta, a la espera de completar estudio. Otros antecedentes personales relevantes son la existencia de un fibroadenoma en mama derecha, diagnosticado por mamografía y PAAF, estable en revisiones ginecológicas anuales desde hace 11 años,

y frecuentes infecciones respiratorias durante el invierno.

Tres meses después de su primera visita en nuestras CCEE, ingresó a nuestro cargo por IRA con diuresis conservada, en contexto de infección respiratoria tratada con quinolonas, asociada a vómitos y diarreas de una semana de evolución. En la exploración física se evidenció una TA 130/70 mmHg, edema con fovea 1/3 en extremidades inferiores, sin otros hallazgos reseñables. En la analítica destacó: urea: 230 mg/dl; creatinina: 9,89 mg/dl; HDL-colesterol: 43 mg/dl; LDL-colesterol: 148,8 mg/dl; triglicéridos: 161 mg/dl; proteínas totales: 7,1 g/dl; albúmina: 3,3 g/dl; transaminasas normales; LDH: 403 U/L; CK: 23 U/L; factor reumatoidal: 12 UI/ml; hierro: 78 mcg/dl; ferritina: 171,6 ng/ml; IST 21,65%; Na: 135,8 mEq/l; K: 3,69 mEq/l; proteína C reactiva (PCR): 54,8 mg/l.

Gasometría venosa

Valores: pH: 7,33; y bicarbonato: 16,9 mmol/l.

Proteinograma

Albúmina: 2,5 g/dl y aumento relativo de globulinas sin picos monoclonales; IgG-IgA-IgM en rango normal; complemento C3c: 2,03 g/l; complemento C4: 0,56 g/l; ANA y ANCA negativos; anticuerpos-AMBG negativos; crioglobulinas negativas; serologías VHB-VHC-VIH negativas; leucocitos: 13,70 10(9)/l; neutrófilos: 9,93 10(9)/l; linfocitos: 2,45 10(9)/l; eosinófilos: 0,24 10(9)/l; hemoglobina: 11,2 g/dl; hematócrito: 33,8%; VCM: 70,4 fl; HCM: 23,3 pg; plaquetas: 665 10(9)/l; fibrinógeno: 6,6 g/l; INR: 1,2; PTTA: 36,4 seg. En analítica de orina: diuresis de 24 horas: 2.240 ml; proteinuria: 8,02 g/24 horas; proteinuria de Bence Jones negativa; sedimento inactivo; y eosinofilia negativa. La ecografía abdominal muestra riñones aumentados de tamaño (15,5 cm). El fondo de ojo descarta retinopatía hipertensiva o cristales de colesterol. Hemocultivos, cultivos de esputo, urocultivos y coprocultivos negativos.

Debido a la persistencia de la creatininemia elevada, pese a la intensa sueroterapia endovenosa, pautamos corticoterapia, orientado el cuadro como nefri-

tis túbulo-intersticial aguda (NTIA) por quinolonas; con esta medida se consiguió una progresiva reducción de las cifras de creatinina, siendo de 5 mg/dl al alta hospitalaria. Seguida en CCEE, la enferma no llegó a recuperar por completo su función renal basal, como cabría esperar en una NTIA, con un filtrado glomerular estable en 30 ml/min/1,73 m, y una proteinuria que se mantiene en torno a 10 g/24 horas; llamó la atención valores de PCR habitualmente entre 25-50 mg/l. Se insistió en medidas higiénico-dietéticas para perder peso y se comentó el caso con Endocrinología para valorar la indicación de tratamiento quirúrgico de la obesidad, lo cual quedó descartado mientras el trastorno del comportamiento alimentario no se controlara adecuadamente.

Tres meses tras la última hospitalización, ya finalizado el régimen corticoideo, la paciente ingresó a nuestro cargo nuevamente por infección respiratoria con leve deterioro de la función renal, aislándose en esputo *Pseudomona aeruginosa*. El TAC torácico y las pruebas funcionales respiratorias se encontraron dentro de la normalidad. El estudio polisomnográfico mostró SAOS grave, por lo que se inició CPAP nocturna. Ante el historial de reiteradas infecciones respiratorias, pedimos determinación de subclases de inmunoglobulina G, que al ser correctas excluyó una posible inmunodeficiencia. La paciente evolucionó favorablemente con tratamiento antibiótico dirigido por antibiograma.

Al sospechar que la enfermedad renal y la comorbilidad acompañante no pueden ser meramente atribuidas a la obesidad como tal, decidimos llevar a cabo una biopsia renal abierta, que mostró importantes depósitos de material amiloide tipo AA en glomérulos y paredes vasculares.

DISCUSIÓN

La amiloidosis comprende un grupo de enfermedades que se caracterizan por el depósito extracelular de fibrillas insolubles compuestas por subunidades de bajo peso molecular, derivadas de una gran diversidad de proteínas séricas. Aunque las proteínas precursoras varían, todas las fibrillas de amiloide se tiñen con rojo Congo y tioflavina T, y todos los tipos de amiloide con-

caso clínico

tienen el componente P del amiloide sérico (SPA). En la amiloidosis primaria, las fibras que se depositan proceden de la porción variable de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas producidas por una población clonal de células plasmáticas. En cambio, la amiloidosis secundaria AA se debe al depósito de fibrillas formadas por fragmentos derivados de la proteína SAA, un reactante de fase aguda sintetizado en respuesta a inflamaciones, infecciones y estados de estrés.

Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de proteína precursora, y de la localización y magnitud de los depósitos de amiloide. En nuestro caso, como es norma en el 97% de las amiloidosis secundarias AA, el órgano predominantemente afectado es el riñón; el periodo de latencia es variable y prolongado, aunque la progresión puede ser rápida. Los pacientes con depósitos preferentemente glomerulares, disposición más común en la amiloidosis secundaria AA, presentan proteinuria en rango nefrótico acompañada de edemas, y se asocia a peor pronóstico renal. En cambio, los pacientes con lesiones preferentemente vasculares tienen poca proteinuria, pero presentan insuficiencia renal, debida a la reducción del flujo sanguíneo.

Aunque la existencia de amiloidosis debe sospecharse por la historia y las manifestaciones clínicas, el diagnóstico se establece mediante biopsia de un órgano dañado. La gammagrafía corporal completa para el SPA hace posible el diagnóstico no invasivo de este cuadro, y también permite calibrar la afectación orgánica y valorar la respuesta al tratamiento, pero es un procedimiento que no está disponible en muchos centros hospitalarios.

La sensibilidad de la biopsia renal en pacientes con enfermedad clínica renal se aproxima al 100% y resulta útil para distinguir la amiloidosis primaria de la secundaria, mediante inmunofluorescencia y técnicas inmunoenzimáticas. Inmediatamente después del diagnóstico se ha de evaluar la posible etiología. En el caso que nos ocupa, descartamos razonablemente todas las posibles causas descritas de amiloidosis AA (artritis inflamatoria crónica, sepsis crónica, síndromes febriles periódicos, enfermedad de Crohn, enfermedad de Castleman, linfoma, mesotelioma,

vasculitis, etc.), por lo que, en base a recientes investigaciones, especulamos que la obesidad pudiera ser la potencial responsable.

La obesidad se considera un estado de inflamación crónica leve aunque persistente, que puede favorecer el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Los pacientes obesos exhiben concentraciones de SAA significativamente superiores a la población general. Estudios recientes señalan al tejido adiposo, especialmente el subcutáneo, como principal productor de SAA en ausencia de reacción inflamatoria aguda, seguido del hígado. La expresión de SAA y sus estimaciones en sangre son directamente proporcionales a la cantidad de masa grasa, por lo que el aumento de la masa grasa contribuye a mantener un estado inflamatorio caracterizado por altos niveles circulantes de SAA, proteína que se asocia a un mayor riesgo cardiovascular. También se ha comprobado que los valores de SAA se correlacionan con los de PCR ultrasensible, siendo quizás la producción de SAA, por el tejido adiposo, el nexo entre la obesidad y la arteriosclerosis. De hecho, se ha objetivado producción de SAA en macrófagos y en placas de ateroma.

El tratamiento de la amiloidosis AA se basa en la resolución del proceso inflamatorio de base. Disminuir la producción de SAA se asocia a mejoría de la función renal, a estabilización o regresión de los depósitos de amiloide y a incremento de la supervivencia. Un reciente estudio acerca de la evolución natural de la amiloidosis AA comprueba que aquellos pacientes que presentaron mejoría de la función renal durante su seguimiento tenían una concentración media de SAA de 6 mg/l, frente a la media de 28 mg/l, que mostraron el resto de los pacientes, en los que empeoró la función renal. En el mismo artículo, los depósitos de amiloide disminuyeron en el 60% de los individuos con una concentración media de SAA inferior a 10 mg/l y su supervivencia fue mayor; en el resto de sujetos, la carga tisular de amiloide estimada por gammagrafía SPA permaneció estable.

Se ha confirmado que la pérdida de peso en obesos conlleva una disminución en las concentraciones de ARN-mensajero que codifica a la proteína SAA, así como de la propia proteína y de los niveles séricos de

PCR, efecto directamente proporcional a la cantidad de peso perdida, pero independiente de la composición nutricional de la dieta. Los resultados obtenidos son similares si la pérdida de peso está mediada por cirugía bariátrica.

Los valores SAA también se pueden reducir con tratamiento antiinflamatorio. En la fiebre mediterránea familiar, asociada al desarrollo de amiloidosis hasta en el 90% de los casos, la colchicina se emplea para prevenir las crisis febriles y ha demostrado ser válida para evitar la aparición de proteinuria o para estabilizarla. Dosis altas de colchicina (1,5-2 mg/día) son más efectivas para prevenir la disfunción renal, y la respuesta al tratamiento es mejor en los casos con menor creatinemia en el momento del diagnóstico. Se postula incluso que pudiera evitar la recurrencia de la enfermedad en trasplantados. Este fármaco podría tener éxito en el tratamiento de otras formas de amiloidosis AA.

Existen diversos estudios en que se analiza la utilidad de peroxidado, heparinas de bajo peso molecular, compuestos que afectan a la síntesis de glucosaminoglicanos, anticuerpos antiamiloides, etc.

Si no se consigue controlar el cuadro subyacente o los depósitos de amiloide son extensos, el pronóstico es malo, y en algunas series la media de supervivencia es inferior a los dos años. La edad avanzada, la albúmina sérica disminuida, la insuficiencia renal al diagnóstico, que resulta ser el único dato evidente en nuestra paciente, y la elevación de la concentración de SAA son variables asociadas a un mal pro-

nóstico. En nuestro caso, desconocemos los niveles de SAA al iniciarse la enfermedad, pero en el momento de la biopsia renal eran de 17 mg/l. La principal causa de muerte es la enfermedad cardíaca con insuficiencia y arritmias, seguida de la afección renal.

El tiempo medio que transcurre entre el diagnóstico y la necesidad de diálisis es de 14 meses, y entre ésta y el fallecimiento sólo pasan 8 meses. Sin embargo, los pacientes que sobreviven durante el primer mes al tratamiento de sustitución renal, consiguen tasas de supervivencia superiores al 50% a los dos años y al 30% a los cinco años. La mayor experiencia relativa a los trasplantes se ha obtenido con enfermos de amiloidosis AA. La supervivencia global es baja, sobre todo en el periodo inmediatamente posterior a la intervención, por complicaciones infecciosas y cardiovasculares; pero la supervivencia del injerto no está reducida, a pesar de que la frecuencia de recaídas de la amiloidosis en el mismo es del 20-30%.

En resumen, el incremento de ARN-mensajero que codifica a la proteína SAA y el incremento de expresión de la propia proteína en los adipositos, y en el hígado, se asocian a un aumento de niveles circulantes de SAA en sujetos obesos. Ello sugiere que el depósito de amiloide AA es una complicación potencial de la obesidad mórbida. La amiloidosis secundaria conlleva microalbuminuria y proteinuria, que también son alteraciones urinarias observadas en la obesidad mórbida. Los estudios histológicos en este ámbito son escasos, debido a la dificultad técnica que implica la biopsia renal en obesos.

Varón con trastorno bipolar en tratamiento con litio e hipopotasemia

Verdalles U, Mosse A

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

CASO CLÍNICO

Un varón de 51 años ingresa en Psiquiatría en junio de 2007 por un cuadro depresivo en el contexto de un trastorno bipolar. Como único antecedente, presentaba un trastorno bipolar diagnosticado en 2003 para el que había recibido tratamiento con litio hasta septiembre de 2006. En el control analítico que se realizó al ingreso, destacaba un potasio de 2,7 mEq/l, por lo que se solicitó valoración por el Servicio de Nefrología. La anamnesis realizada descartó el abuso de diuréticos y laxantes. El paciente refería un cuadro de debilidad generalizada y progresiva de semanas de evolución. En la exploración física presentaba una tensión arterial de 134/74 mmHg y el resto sin alteraciones. Se realizaron controles analíticos que mostraron:

- Hemograma y fórmula: sin alteraciones.
- Bioquímica: creatinina: 1 mg/dl; urea: 35 mg/dl; Na: 139 mEq/l; K: 2,7 mEq/l; Ca: 8,8 mg/dl; P: 2,1 mg/dl; Mg: 1,2 mg/dl.
- Gasometría venosa: Ph 7,37; bicarbonato 30,3 mmol/l; PCO₂ 52 mmHg.
- Orina: densidad 1020; pH 7; osmolaridad: 880 mmol/l; proteinuria negativa.
- Aclaramiento de creatinina: 102 ml/min.

En este momento, ante este paciente que había recibido tratamiento con litio y presentaba alcalosis metabólica, hipocaliemia, hipomagnesemia e hipofosforemia, nos planteamos el diagnóstico diferencial entre toxicidad tubular por litio o una tubulopatía congénita.

Para completar el estudio, se realizaron pruebas de función tubular (tabla 1) y determinación de la actividad de renina plasmática y aldosterona, que resultaron de 21,9 mg/ml/min (N: 0,9-3,3 mg/ml/min) y 660 ng/l (N: 40-160 ng/l), respectivamente, ambos valores claramente por encima de los límites normales. En base a los resultados de los estudios, se realizó el diagnóstico de síndrome de Gitelman, ya que el paciente cumplía todos los criterios, aunque la hipofosfemia con una inapropiada fosfatúria y una tasa de reabsorción tubular máxima de fósforo disminuida no se justificaba por este síndrome. Este hecho se atribuyó a una probable toxicidad tubular por litio añadida al síndrome de Gitelman, como consecuencia de un prolongado tratamiento con litio.

Se inició tratamiento con suplementos orales de potasio, magnesio, fósforo y diuréticos ahorradores de

Tabla 1. Parámetros de función tubular

PARÁMETROS	VALORES
EF Na+ (%)	1,38
EF Cl-(%)	2,1
EF K+ (%)	18,8
GT TK+	11,25
EF Ca ²⁺ (%)	0,06
Ca ²⁺ /Cro	0,003
EF Mg ²⁺ (%)	4,6
EF PO ₄ ³⁻	19,5
TmPO ₄ ³⁻ / GFR (mmol/l)	0,71
CH ₂ O/ CH ₂ O+CCl (%)	41

potasio, hasta normalizar los niveles plasmáticos. A pesar del tratamiento, la debilidad que presentaba el paciente fue empeorando, hasta impedir la deambulaci3n. Fue remitido al Servicio de Neurología, donde fue diagnosticado de una esclerosis lateral amiotrófica.

DISCUSIÓN

Nos encontramos ante un paciente con alcalosis metabólica hipopotasémica y tensi3n arterial normal, en el cual hay que realizar el diagnóstico diferencial entre las distintas causas de alcalosis metabólica, que en funci3n del cloro urinario se dividen en dos grupos (tabla 2).

Nuestro paciente presentaba una alcalosis metabólica hipopotasémica, con cloro urinario elevado y tensi3n arterial normal. La anamnesis exhaustiva no orientaba a un abuso de diuréticos y, por tanto, nos planteamos el diagnóstico diferencial entre el síndrome de Bartter y el síndrome de Gitelman o una toxicidad tubular asociada al tratamiento que había recibido con litio. Tanto la presentaci3n clínica, como los datos analíticos característicos del síndrome de Gitelman de hipocalciuria e hipomagnesemia, nos orientaron finalmente al diagnóstico de este síndrome.

Tanto el síndrome de Gitelman como el de Bartter son trastornos autonómicos recesivos que cursan con alcalosis metabólica hipopotasémica con cloro urinario elevado y tensi3n arterial normal. Sin embargo, existen diferencias, tanto clínicas como patogénicas, que los diferencian. La alteraci3n se localiza en lugares diferentes del túbulo renal. En el síndrome de Bartter, el defecto lo encontramos a nivel de la rama ascendente del asa de Henle, concretamente en el cotransportador Na/K/Cl (tipo I), o bien en el canal apical de potasio de la rama ascendente del asa de Henle (tipo II). En el síndrome de Gitelman, el defecto fundamental se encuentra a nivel del túbulo contorneado distal, en el cotransportador de Na/Cl sensible a tiacidas. Mientras que el síndrome de Bartter aparece de forma temprana en la primera infancia, el síndrome de Gitelman tiene una aparici3n algo más tardía y pre-

senta una clínica más leve e inespecífica, pudiendo darse por primera vez incluso en la edad adulta, como en el caso de nuestro paciente.

El manejo renal del calcio también es distinto en ambos síndromes. Mientras que los pacientes con síndrome de Bartter presentan hipercalciuria y, ocasionalmente podemos incluso encontrarnos con nefrocalcinosis, el síndrome de Gitelman cursa característicamente con hipocalciuria, así como importantes pérdidas renales de magnesio, y por tanto hipomagnesemia, que se ha relacionado con la condrocalcinosis, que en ocasiones ha sido descrita en estos pacientes, así como con la presencia de calcificaciones esclerocoroidales (tabla 3).

Nuestro paciente cumplía todos los criterios del diagnóstico del síndrome de Gitelman, pero presentaba una hipofosforemia con una inapropiada excrecci3n fraccional de f3sforo (EFP 20%) y una TmP disminuida <de 0,8 mmol/l, lo que se podría relacionar con una toxicidad tubular proximal por litio. Existe un caso descrito en la literatura de una paciente con síndrome de Gitelman con hipofosfatemia. En este

Tabla 2. Causas de alcalosis metabólica

Con cloro urinario (<15 mEq/l):

Pérdidas digestivas de hidrogeniones: vómitos o aspiraci3n nasogástrica
 Alcalosis poshipercapnia
 Efecto tardío de diuréticos
 Algunas diarreas específicas: clorurorrea congénita, adenoma vellosos de colon
 Penicilina o carbenicilina intravenosas en altas dosis

Con cloro urinario elevado (<15 mEq/l):

- Con tensi3n arterial normal
 Efecto actual de diuréticos
 Síndrome de Bartter. Síndrome de Gitelman
 Alcalosis por realimentaci3n
 Hipopotasemias graves (< 2 mEq/l)
 - Con tensi3n arterial elevada
 Hipermineralcorticismo
 Síndrome de Liddle
 Regaliz

caso clínico

caso, se vincula con la pérdida excesiva de fósforo en la orina con mecanismos relacionados con la hipomagnesemia, la alcalosis metabólica y la hipocaliemia.

En nuestro paciente nos parece más probable que la hiperfosfaturia esté condicionada por una afectación tubular secundaria al tratamiento con litio.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las tubulopatías primarias que cursan con alcalosis e hipopotasemia

	Sd. GITELMAN	Sd. BARTTER	Sd. LIDDLE
LOCALIZACIÓN	Tubulo distal	Asa ascendente de Henle	Túbulo colector
EDAD PRESENTACIÓN	Niños/adultos	Neonatos/infancia	Niños
HERENCIA	AR	AR	AD
ÁCIDO/BASE	Alcalosis	Alcalosis	Alcalosis
K	Bajo	Bajo	Bajo
Renina-aldosterona	Aumentadas	Aumentadas	Suprimidas
TA	Normal	Normal/baja	Elevada
CALCIO ORINA	Bajo	Elevado/normal	Normal
MAGNESIO	Bajo	Normal	Normal
Capacidad concentración orina	Normal	Disminuida	Normal

Rapamicina en el tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante

Azorín S, Olivas E

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

La enfermedad poliquística renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más común. Se caracteriza por el desarrollo progresivo de quistes de contenido líquido en el riñón, que lleva a una pérdida progresiva de la función renal. Es la cuarta causa de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) en los países occidentales. La progresión de la enfermedad depende en gran medida del desarrollo y el crecimiento de los quistes y de la desestructuración secundaria del tejido renal. Hasta el día de hoy, el tratamiento de esta enfermedad se ha basado en medidas conservadoras genéricas como el control de la hipertensión, la disminución de la proteinuria, la prevención y el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, de cálculos renales, carcinomas renales y, finalmente, en fases tardías, en el tratamiento sustitutivo renal (diálisis y/o trasplante).

El fenómeno patogénico fundamental es la proliferación de células del epitelio tubular, formando quistes llenos de una secreción rica en citocinas con expansión progresiva de dichos quistes y liberación de mediadores inflamatorios, que provocan daño tisular en el tejido adyacente. Consecuentemente, parece lógico emplear terapias dirigidas específicamente a bloquear la proliferación de estas células del epitelio tubular y su tendencia a la transformación maligna, así como a impedir su vascularización.

Al menos dos genes (PKD1, en el 85% de los casos; PKD2, en el 15%; y PKD3, todavía sin identificar) es-

tán implicados en la patogenia de la PQRAD. El gen PKD1 codifica una proteína llamada «policistina 1» (PC1), cuyo déficit conduce a una activación aberrante de la enzima mTOR en la célula epitelial del túbulo renal, con la consiguiente proliferación descontrolada de la misma y la génesis de los quistes.

El sirolimus (rapamicina) es un fármaco inmunosupresor empleado mayoritariamente en trasplante renal. Al inhibir la mTOR, su especificidad y efectividad ejercen un efecto antiproliferativo que podría ser de gran utilidad para inhibir la progresión quística en la PQRAD.

En modelos animales se ha demostrado que la terapia a corto plazo con sirolimus redujo de forma llamativa el tamaño renal total, a expensas de los quistes, y previno la pérdida de la función renal. De la misma forma, análisis retrospectivos en trasplantados renales han documentado que el tratamiento con sirolimus redujo el volumen renal hasta un 25%, comparado con pacientes no expuestos a dicho tratamiento.

CASO CLÍNICO

Varón de 44 años diagnosticado de PQRAD, en el que no hay antecedentes familiares porque la madre falleció a los 52 años sin que se conociera enfermedad renal, y no hay datos del padre. No tiene hermanos ni hijos, por lo que tampoco hay datos familiares al respecto de la enfermedad. Ha sido seguido en la consulta y, en los antecedentes asociados a su enfermedad de base, presenta hipertensión arterial (HTA) de larga evolución en tratamiento farmacológico con

caso clínico

buen control e hipertrigliceridemia tratada. En el año 2004, padeció nefrectomía derecha por rotura de quiste con hematuria macroscópica importante, precisando numerosas transfusiones, y que derivó en dicha nefrectomía al no controlarse la hemorragia. Presentaba una insuficiencia renal crónica (IRC) que, hasta el año 2006, oscilaba en una creatinina de alrededor de 2,6 mg/dl.

En junio de 2006, ingresó con dolor en fosa renal izquierda donde tiene su único riñón poliquístico funcionante, acompañado de hematuria macroscópica. Tras la realización de varias transfusiones y lavado vesical, no se consiguió remitir la hematuria, realizándose arteriografía selectiva con objeto de visualizar posibles puntos de sangrado y embolización. Las pruebas de imagen evidenciaron quistes complicados a la altura del tercio medio del riñón, sin que hubiera un punto claro de sangrado. Ante la ausencia de respuesta al tratamiento médico, se consultó con Urología, y se desechó en un primer momento la posibilidad de nefrectomía para controlar la hemorragia. Se instauró entonces tratamiento médico con Factor VII (Novoseven), realizándose tres infusiones del mismo, para controlar la hemorragia y, ante la falta de respuesta a tres dosis consecutivas el día 14 de julio, como último intento, se realizaron tratamientos con tres nuevas dosis de factor VII, añadiendo como coadyuvante una ampolla intravenosa cada 8 horas de ácido tranexámico (Amchafibrin®). Con este tratamiento combinado, se controló la hemorragia, cesando la hematuria y mejorando clínicamente la situación del enfermo, después de haber precisa-

do múltiples transfusiones. Asimismo, la función renal mejoró, llegando a estabilizarse con una creatinina de 4 mg/dl y un aclaramiento de creatinina de 16 ml/min. A su alta, el día 21 de julio de 2006, se decidió instaurar tratamiento con rapamicina en dosis bajas (1 a 2 mg/día) de forma compasiva para mantener la función renal el mayor tiempo posible y evitar la entrada en tratamiento sustitutivo renal. Durante los meses siguientes, fue revisado periódicamente, manteniéndose las dosis iniciales, con niveles de rapamicina de alrededor de 2 ng/ml, manteniendo un rango de entre 1,5 y 3,4 ng/ml. La función renal permaneció en los límites anteriormente mencionados, con creatinina de alrededor de 3,9 mg/dl y aclaramiento de creatinina de 11 ml/min. Tras seis meses de tratamiento con rapamicina, se realizó una nueva RNM para valorar el volumen renal y el tamaño de los quistes, comparándola con la que se había realizado en julio de 2006, observándose una disminución del volumen renal total de 1026 cm³ a 785 cm³ (-241 cm³; -23,5%). En la revisión de febrero de 2007, presentaba una función renal con creatinina de 4,4 mg/dl y aclaramiento de creatinina de 16 ml/min, por lo que, llevando aproximadamente ocho meses de tratamiento con rapamicina, y ante la ausencia de cambios, se decidió suspender la misma.

Durante este tiempo permaneció sin hematuria ni dolor, manteniendo estable los niveles de Hb sin necesidad de EPO. Desde el punto de vista clínico, permaneció estable, manteniendo el peso, apetito regular y manteniendo una diuresis en torno a 1.500 ml/24 h. En la tabla 1 se resumen los datos de la evolución du-

Tabla 1. Evolución analítica de paciente PQRAD durante ocho meses con rapamicina

Fecha	Crs mg/dl	CrCl ml/min	Hb g/dl	Rapamicina (dosis en mg/día)	Rapamicina (niveles en ng/ml)
21/6/06	4,8	13	10	-	-
4/7/06	4,4	15	11,5	1	-
28/7/06	4,3	16	12,8	1	1,5
8/8/06	4,1	16	12,8	2	2,4
17/8/06	3,8	18	13,6	2	3,4
5/9/06	3,7	19	11,8	2	10
20/9/06	3,5	20	12,2	1	2,1
26/10/06	3,9	17	14,7	1	2,6
1/2/07	4,4	16	13,5	1	2,9

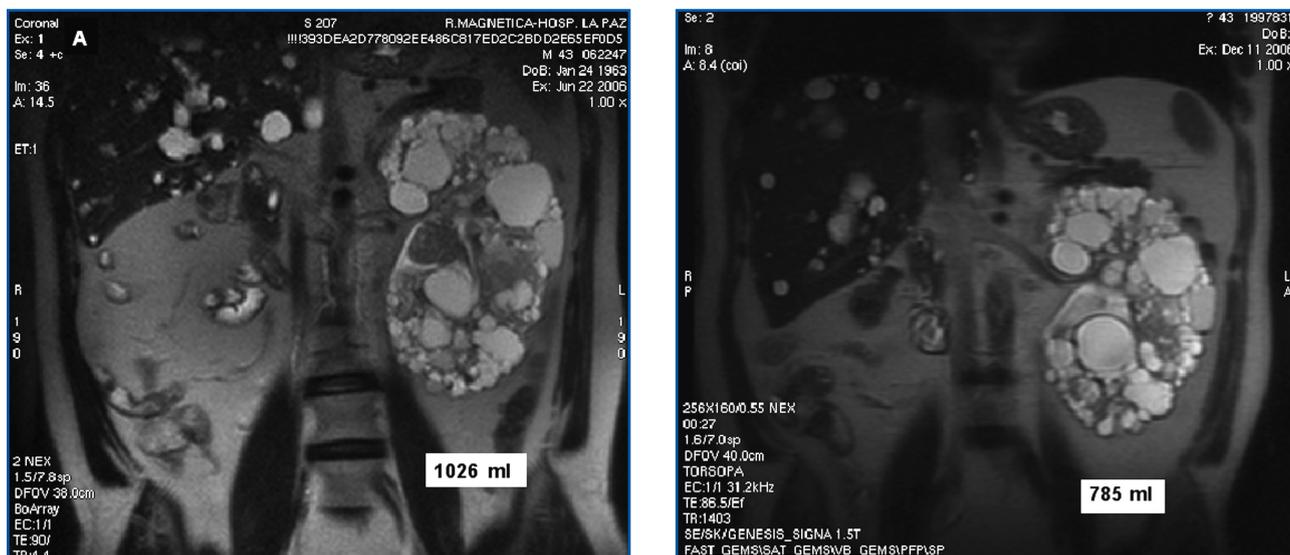


Figura 1. RMN. Evolución de volumen renal y quistes.

rante el tratamiento con rapamicina. Se ha mantenido sin necesidad de tratamiento sustitutivo renal hasta octubre de 2007, fecha en la que inició tratamiento con hemodiálisis.

CONCLUSIÓN

Nuestro caso muestra que el ácido tranexámico es una opción terapéutica razonable para el control del sangrado en la PQRAD. Además, el tratamiento con rapamicina en bajas dosis consiguió evitar la nefrectomía y retrasó las complicaciones hemorrágicas, así como la entrada en tratamiento renal sustitutivo durante 16 meses. Estos datos sugieren un rol antiproliferativo y antiangiogénico de la rapamicina y su utilidad para re-

trasar la progresión de enfermedad renal en pacientes con PQRAD.

Conclusiones

- El ácido tranexámico es una opción terapéutica razonable para control del sangrado en la PQRAD.
- El tratamiento con rapamicina en bajas dosis puede:
 - Evitar la recidiva de sangrado quístico.
 - Reducir el volumen renal total.
 - Retrasar el deterioro de la función renal.
- Se sugiere un rol antiproliferativo y antiangiogénico.

Nefritis intersticial secundaria a tratamiento tuberculostático

Verdalles U, Mosse A

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

La inflamación aguda o crónica de los túbulos e intersticio renales se conoce como «nefritis túbulo-intersticial». La nefritis túbulo-intersticial aguda (NTIA) cursa con fracaso renal agudo. Su causa más frecuente en la actualidad es el consumo de determinados fármacos, pero también se puede observar asociada a enfermedades metabólicas, inmunológicas, neoplásicas o infecciosas. El número de drogas asociado a NTIA es muy alto, pero muy pocos se han relacionado con frecuencia.

Las NTIA por fármacos dependen de la idiosincrasia del paciente, no de la dosis de fármaco administrada. El momento en que se produce la NTIA es variable, en unos casos tras la primera dosis; en otros, tomados previamente de forma continuada, aparece tras reintroducir el fármaco (en el caso de la rifampicina, el periodo de latencia puede ser de 24 horas y en el de los antiinflamatorios no esteroideos de hasta 18 meses).

Su diagnóstico, inicialmente de sospecha, exige confirmación histológica. Se caracteriza anatomopatológicamente por una infiltración del intersticio con predominio de linfocitos y células plasmáticas, apreciándose también neutrófilos y eosinófilos y, ocasionalmente, células gigantes y granulomas. La infiltración suele ser difusa, pero hay formas locales.

Si existe una alta sospecha de NTIA, y la función renal mejora una semana después de retirar el fármaco, no serán necesarios otros procedimien-

tos diagnósticos y/o terapéuticos. La biopsia renal esta indicada si existen dudas sobre el diagnóstico, si la insuficiencia renal es muy avanzada o si no hay mejoría de la función renal tras la retirada del tratamiento.

Una alternativa terapéutica para los pacientes que no son candidatos a una biopsia renal es el inicio de tratamiento corticoideo, los pacientes con NTIA comienzan a mejorar en 1-2 semanas recuperando las cifras basales de creatinina.

CASO CLÍNICO

Motivo por el que acude

Pérdida de conocimiento.

Antecedentes personales

Fumadora de 30 cigarrillos/día. Consumo de alcohol moderado.

Enfermedad actual

Mujer de 27 años que acude por presentar episodio de parestesias en las extremidades inferiores, y pérdida de conocimiento acompañado de movimientos tónico-clónicos generalizados (de un minuto de duración).

Según refiere, ha adelgazado 15 kg en los últimos tres meses, dice vomitar todo lo que come de forma espontánea, no reconoce intención purgante.

También refiere sudoración profusa nocturna y lesiones cutáneas «violáceas» en zona palmar de las manos (actualmente no se objetivan). Además, los últimos días se añade fiebre, tos y expectoración blanquecina.

Exploración física

PA: 130/70; FC: 142 lpm; Ta: 37 °C; Sat. O₂: 97%. Tanto la exploración general como la neurológica eran anodinas, excepto la taquicardia sinusal y crepitantes pulmonares aislados.

Pruebas complementarias realizadas en urgencias

- **Analítica:** creatinina: 5,40; urea: 199; iones: Ø; Hb: 7,8; hematocrito: 23; leucocitos: 4.000.
- **GAB:** pH: 7,40; pO₂: 63; pCO₂: 32; Sat. O₂: 92 lpm.
- **ECG:** taquicardia sinusal a 140 lpm.
- **Tóxicos en orina negativos.** Test de embarazo negativo.
- **LCR:** Ø.
- **Ecografía renovesical:** esplenomegalia. Riñones ligeramente aumentados de tamaño.
- **TAC craneal:** mastoiditis aguda. Resto normal.
- **Radiografía de tórax:** patrón intersticial bilateral.

EVOLUCIÓN

Durante su estancia en el Hospital del Bidasoa, presentó fiebre de hasta 38 °C y, ante la alta sospecha de tuberculosis miliar, se inició tratamiento con triple terapia tuberculostática (300 mg de isoniazida, 1.200 mg de etambutol y 600 mg de rifampicina) y se trasladó al Hospital Donosita, donde ingresó en la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI), asociando a su llegada 1.200 mg de miambutol, tratamiento antibiótico (imipenem + levofloxacino), aporte de volumen y dopamina. Tras 24 horas en dicho servicio, presentó inestabilización clínica, por lo que se traslada al servicio de cuidados médicos intensivos. Se realizó un TAC toraco-abdomino-pélvico, que mostró:

- Pequeño derrame pleural bilateral.
- Patrón miliar con áreas de alveolización en ambos campos pulmonares, a descartar como primera posibilidad TBC.

- Adenopatías prevasculares, mediastínicas e hiliares. Adenopatías retroperitoneales, interaórtico-cava y paraórticas izquierdas.
- Hepato-esplenomegalia.
- Páncreas, glándulas suprarrenales y ambos riñones sin hallazgos patológicos, teniendo en cuenta que el estudio está realizado sin administración de CIV.



Figura 1. Radiografía de Tórax al ingreso.

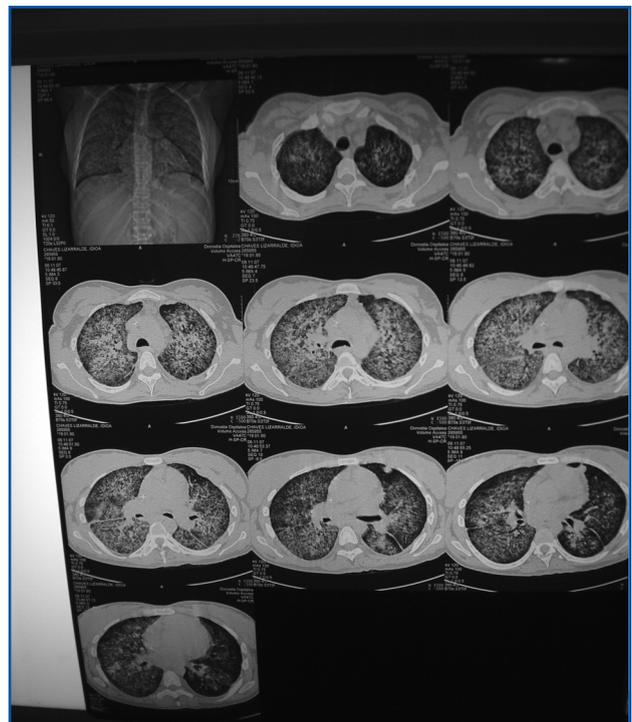


Figura 2. TAC torácico.

caso clínico

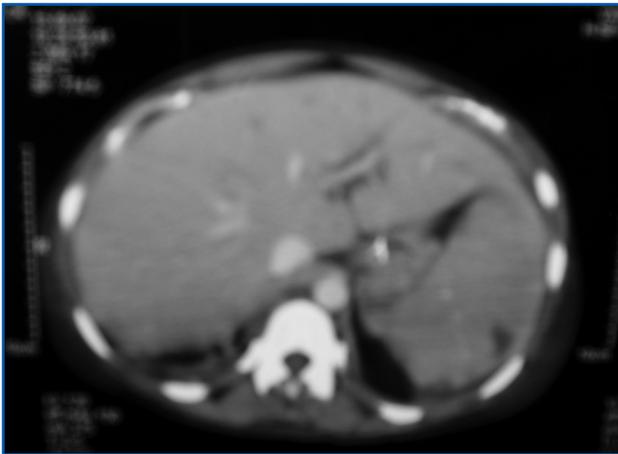


Figura 3. TAC abdominal.

- Líquido libre en ambas gotieras paracólicas y en mayor cantidad en Souglas.

A su llegada al servicio de CMI, la impresión diagnóstica fue de fallo multiorgánico, insuficiencia medular (pancitopenia); linfopenia; hepato-esplenomegalia, patrón miliar pulmonar y un cuadro subagudo con síndrome constitucional.

Durante su ingreso en CMI se sospecharon otras posibles patologías (endocarditis subaguda, enfermedad hematológica subyacente, enfermedad sistémica inmunológica e infección por VIH). Se realizaron analíticas completas (bioquímicas seriadas, hemograma con estudio de sangre periférica, inmunoglobulinas, complemento, hormonas tiroideas, marcadores tumorales, ECA, etc.), batería inmunológica completa, múltiples serologías (VIH, VHB, VHC, toxoplasma, citomegalovirus, coxiella, legionella, micoplasma pneumoniae, chlamydia pneumoniae, etc.), ecocardiograma, nuevo TAC toraco-abdomino-pélvico y broncoscopia con lavado broncoalveolar. Tras comprobar los resultados de las pruebas, se confirma tuberculosis miliar (*mycobacterium tuberculosis* positivo en LAV), descartando otras patologías antes mencionadas.

Tras estabilización clínica, se trasladó nuevamente al servicio de UEI, desde donde fue dada de alta con una creatinina basal de 1,8.

Tras dos semanas de alta domiciliaria, acudió a la consulta de UEI, realizando previamente una analítica de

control. Refirió cuadro catarral con expectoración verdosa, con sensación distérmica, aunque presenta buen estado general y sin disnea. En la analítica se objetivó: creatinina: 4,59; urea: 127; CO₂ total: 13,3; Hb: 9,8, hematocrito: 29; leucocitos: 8.100, con recuento de neutrófilos y plaquetas normal, y linfopenia (10.000); PCR: 68,76.

Se decidió su ingreso en UEI y se realizó ecografía abdominal urgente (riñones de tamaño normal con ejes longitudinales de 11 cm y 12,8 sin evidencia litiasica ni dilatación de vía excretora) y hoja de consulta urgente a Nefrología. Se ajustó dosis del tratamiento tuberculostático según la función renal y se inició tratamiento antibiótico por la clínica respiratoria y la fiebre alta (>38 °C).

Diagnóstico diferencial

- GN aguda posinfecciosa.
- Nueva sepsis e inicio de FMO.
- Infección del tracto urinario (TBC renal).
- Nefritis intersticial por TBC
- Nefrotoxicidad por fármacos.
- Amiloidosis secundaria.

Nuevas pruebas complementarias

Analítica: bioquímica (albúmina: 3; GGT: 132; FA 235; y resto de valores sin hallazgos de interés); he-

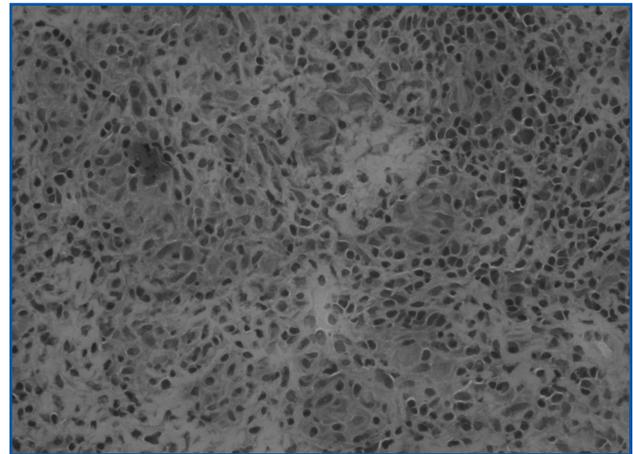
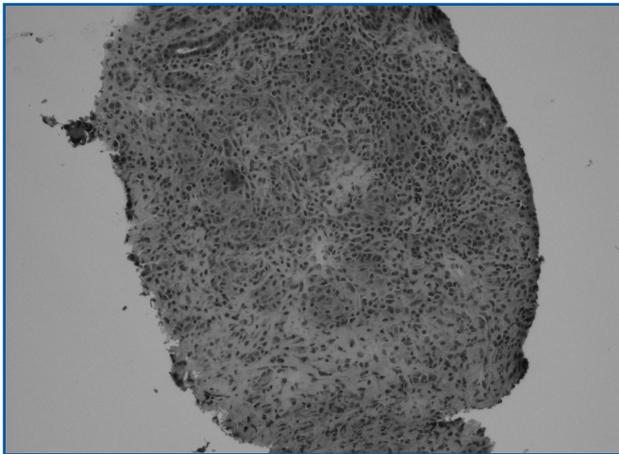


Figura 4. Parénquima renal con hasta 4 glomerulos por plano de corte que son óptimamente normales. Inflamación linfocítica con células plasmáticas y escasos eosinófilos a nivel intersticial que producen tubulitis focales. Cilindros hialinos y granulosos. Varios microgranulomas mal conformados y sin necrosis.

mograma (Hb: 9,8; y hematocrito: 29); hierro: 22; ferritina: 800; transferrina: 83; saturación: 18; sangre periférica (moderada anisocitosis); haptoglobina normal, coagulación normal, procalcitonina: 0,5-2. Batería inmunológica completa: negativa; complemento: normal. Serología VIH, VHC y HVB: negativas. ECA: negativo. Historia tiroidea, B12, fólico, PTH: normal. Anticuerpos antirrifampicina negativos. Recuento de eosinofilia en sangre y orina normal. Recuento de IgE: normal. Test de coombs directo e indirecto: negativos. Baciloscopia en esputo y orina: negativo. Cultivo micobacteria: negativo. Hemocultivos seriados: negativos. Ecocardiograma: normal.

- **Sedimento orina:** mínima microhematuria y piuria, células epiteliales y proteínas 25 mg/dl. Hemoglobi-nuria en orina.
- **Orina 24 horas:** proteinuria 985 mg/dl; aclaramien-to de creatinina: 12 ml/min.
- **Iones en orina:** Na: 84,9 meq/l; K: 26,1 meq/l; Cl: 77 meq/l; urea: 808 mg/dl; creatinina: 37,1 mg/dl; osmol.: 261,5 mosm/kg.
- **Gasometría (arterial):** pH: 7,31; pO₂: 80; pCO₂: 32; HCO₃⁻: 16,1; saturación de oxígeno: 95%.
- **TAC toraco-abdomino pélvico y radiografía de tórax:** sin nuevos hallazgos.

Las pruebas diagnósticas realizadas no son resolutivas y tras la estabilización del síndrome febril persistía fracaso renal agudo (sin oligoanuria), se inició tratamien-

to corticoideo de forma empírica y se realizó biopsia renal. La anatomía patológica mostró una nefritis intersticial con microgranulomas mal conformados, sin necrosis, no sugestivo de tuberculosis.

Parénquima renal con hasta cuatro glomerulos por plano de corte, que son óptimamente normales. Inflamación linfocítica con células plasmáticas y escasos eosinófilos a nivel intersticial que producen tubulitis focales. Cilindros hialinos y granulosos. Varios microgranulomas mal conformados y sin necrosis.

Tras el inicio del tratamiento corticoideo, la función renal empezó a mejorar lentamente y, aunque persistía una sospecha importante de que el cuadro correspon-da a una nefritis intersticial por fármacos, se decidió no retirar ningún tratamiento tuberculostático, tenien-do en cuenta la agresividad de la infección por tuber-culosis en esta paciente.

Actualmente, presenta los siguientes valores: creatini-na:1,8; urea: 52, COH₃⁻: 24,6; proteinuria: 0,8 g/24 horas; aclaramiento de creatinina: 42 ml/min; con he-mograma y fórmula normales.

DISCUSIÓN

Tras el resultado de la biopsia renal, nuestro diag-nóstico diferencial se redujo a tres posibles cua-dros: NTIA como primera opción, nefritis secunda-

caso clínico

ria a tuberculosis (menos probable, ya que los granulomas observados en la anatomía patológica no eran necrotizantes) y la sarcoidosis (tampoco parecía muy probable, teniendo en cuenta la negatividad del ECA, parámetro con un alto valor predictivo negativo).

En la NTIA, por cualquier causa, la mayoría de los pacientes presentan síntomas inespecíficos y signos clínicos producidos por la insuficiencia renal aguda. En el sedimento urinario se puede observar leucocituria, hematuria y eosinofilia (en ocasiones), con un aumento medio de excreción de proteínas (<1 g/24 horas), como era el caso de nuestra paciente.

Clásicamente, los pacientes con NTIA presentaban síntomas o signos de reacciones alérgicas, como *rash* cutáneo, fiebre y eosinofilia. Pero se ha visto que la tríada solamente se observa en un 10% de los casos, menos de un 15% de los pacientes presentan *rash* cutáneo y menos de un 23% eosinofilia, por lo tanto, que nuestra paciente no mostrara ninguno de estos dos signos no descartaba el diagnóstico de NITA. La eosinofilia también puede aparecer, pero no siempre, al igual que signos de daño túbulo-intersticial, como el síndrome de Fanconi y la acidosis tubular renal (nuestra paciente presentaba acidosis metabólica mantenida que únicamente se corregía con aporte de bicarbonato iv.).

En la literatura se han descrito casos de fracaso renal agudo por rifampicina, asociados a anemia hemolítica; objetivándose trombocitopenia, aumento de la bilirrubina no conjugada, hemoglobinuria y anticuerpos antirifampicina (hasta en un 50% de los casos), con reacción de Coombs positivo y alteración hepática en

ocasiones. En nuestro caso, los anticuerpos fueron negativos y, aunque presentó anemia, no se observaron signos de anemia hemolítica.

Cuando la NTIA se debe a fármacos, es fundamental identificar cuál es el causante para evitar nuevos deterioros funcionales. Generalmente, es difícil lograrlo, pues los pacientes suelen recibir más de una medicación, como era el caso de nuestra paciente que recibía tres fármacos antituberculosos (encontramos casos descritos de NTIA por rifampicina y también por piracinamida). Tras comprobar mejoría progresiva de la función renal tras el inicio de corticoterapia, y teniendo en cuenta la importante afectación pulmonar secundaria a la tuberculosis miliar, se decidió mantener la triple terapia, a pesar de tener una fuerte sospecha (con resultados anatomopatológicos muy sugestivos) de NTIA secundaria a toma de fármacos.

CONCLUSIÓN

En la mayoría de los casos de NTIA, los pacientes presentan una recuperación total de la función renal, o al menos cifras próximas a la normalidad dos semanas después de la retirada del fármaco causante. El uso de corticoides como tratamiento sigue siendo cuestionado y, aunque no existen estudios controlados y aleatorizados, algunos estudios y series de casos han demostrado una rápida recuperación de la diuresis, mejoría de la clínica y recuperación de la función renal 72 horas después del inicio de corticoides.

En los casos en los que la retirada del fármaco en cuestión puede ser muy perjudicial para la paciente, mantener dicho fármaco y asociar corticoides a dosis de 1 mg/kg/día podría ser una alternativa.

¿Nefritis túbulo-intersticial granulomatosa por consumo de cola de caballo?

Álvarez S

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

INTRODUCCIÓN

El consumo de plantas con fines dietéticos es muy frecuente, pese a que se desconocen muchos de sus efectos. Presentamos el caso de un consumidor de cola de caballo (*equisetum arvense*) que presentó un fracaso renal agudo (creatinina: 22,7; urea: 320,5 mg/dl), precisando hemodiálisis. La biopsia renal presentó nefritis túbulo-intersticial granulomatosa. Tras descartar distintas etiologías, se diagnosticó de fracaso renal agudo secundario a consumo de «cola de caballo».

CASO CLÍNICO

Varón de 59 años que acude a Urgencias remitido por su médico de Atención Primaria, por anemia con Hb de 7,9 g/dl, sin foco de sangrado aparente. Como única sintomatología, refiere astenia, anorexia y náuseas.

Al realizar analítica de comprobación, en el hemograma se obtuvieron los siguientes valores: Hb: 7,7 g/dl; hematocrito: 22,9; HCM: VCM 86,3fl; HCM: 28,9. test de Coombs directo e indirecto: negativo. Bioquímica: urea: 321,9 mg/dl; creatinina: 24,7 mg/dl; Na: 137 mEq/l; K: 3 mEq/l; Cl: 111 mEq/l; Ca: 8,8; amilasa: 614; lipasa: 4.877; LDH: 394; Bi t.0.2. Equilibrio venoso: pH: 7,06; HCO: 3:5,7 mmol/l. Orina: leucocitos y nitritos negativos; 5-20 hematíes/campo; proteínas: 54 mg/dl; creatinina: 54 mg/dl; urea: 680 mg/dl; Na: 60 mEq/l; K: 17,2 mEq/l.

Historia clínica: ulcus duodenal secundario a AAS a los 40 años. No fumador ni bebedor habitual. Sin tratamiento habitual. Brucelosis en la infancia. Función renal en abril

2007: creatinina: 0,9 mg/dl; urea: 45 mg/dl. En la anamnesis, el paciente no refiere ingesta de fármacos en los últimos meses. No refiere ningún tipo de clínica especial, salvo astenia y anorexia, con poliuria de unos 3,5l, sin nicturia. No refiere fiebre ni lesiones de ningún tipo. En la exploración física no se aprecia nada patológico que reseñar, salvo palidez mucocutánea. En la ecografía abdominal: ambos riñones eran de tamaño y ecoestructura normal. Sin ectasias. Páncreas no valorable por interposición de gas. En el TAC tóraco-abdominal no se observan adenopatías paratraqueales, sin alteraciones pulmonares, hígado sin hallazgos patológicos, bazo, glándulas suprarrenales y área pancreática sin hallazgos. Riñones de tamaño normal con leve aumento de ecogenicidad. Dado el grave deterioro de la función renal y la acidosis aguda que presenta el paciente, se inicia primera sesión de hemodiálisis.

Ante este deterioro de la función renal, se pidió una batería de pruebas para llegar a un diagnóstico etiológico. El resto de la analítica, incluida coagulación, proteinograma e inmunoelectroforesis, era normal. ANA, ANCA, inmunoglobulinas, crioglobulinas, FR, complemento, eran normales. Proteinuria de Bence Jones: negativa. Se pidió serología para VHC, VHB y VIH que fueron negativas. Se realizó una biopsia renal percutánea en la que se apreció un aumento de celularidad en el intersticio, constituida por linfocitos con presencia de células gigantes en áreas con granulomas. Los túbulos se encontraban englobados por componente inflamatorio, mostrando las células de revestimiento cambios hidrópicos, con permeación por el componente inflamatorio linfocitario. Las paredes vasculares con ópticamente normales. Además, se observaron algunas zonas de atrofia tubular.

caso clínico

El diagnóstico anatómopatológico final fue: cilindro renal con nefritis túbulo-intersticial granulomatosa con ligera fibrosis (figura 1).

La nefritis túbulo-intersticial (NTI) granulomatosa es una entidad rara (0,5-0,9% biopsia de riñón nativo y 0,6% de riñón trasplantado), caracterizada histológicamente por infiltrado intersticial y acumulación de linfocitos y otras células mononucleares en forma de granulomas. Se ha asociado con:

- Drogas (causa más frecuente).
- Infecciones: micobacterias, hongos, legionella, citomegalovirus, VEB, sarcoidosis, TINU.
- Depósitos de cristales.
- Paraproteinemia.
- Enfermedad de Wegener.
- Formas idiopáticas. En cuanto a la medicación que puede cursar con NTI granulomatosa: anticonvulsivantes, antibióticos (betalactámicos), antiinflamatorios no esteroideos, alopurinol, diuréticos, etc.

Tras el hallazgo de estas lesiones, se completaron los estudios para descartar enfermedades granulomatosas:

- Para descartar tuberculosis: se realizaron tres cultivos para micobacterias y tres tinciones Ziehi-Neelsen negativos.
- Para descartar sarcoidosis: ECA 23,9 UI, niveles de calcio normales, Rx tórax y TAC tóraco-abdominal normal.

Se comenzó tratamiento con corticoides (1 g/kg/24 h de prednisona), habiendo descartado posibles infecciones. Al rehacer la historia del paciente, el cual negaba tomar fármacos, se obtuvo nueva información, que permitió conocer que ingería ciertas hierbas medicinales conoci-

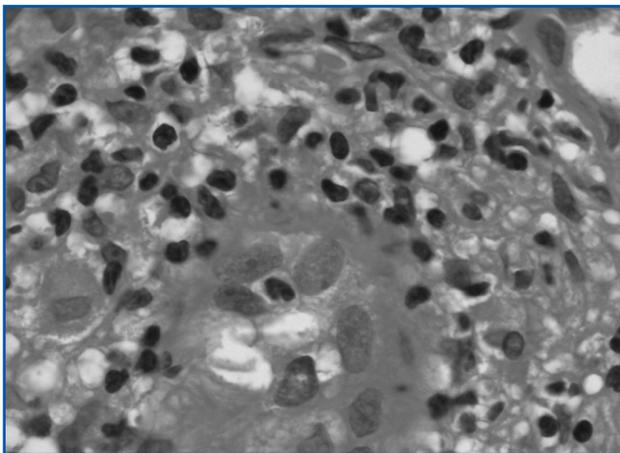


Figura 1. Anatomía patológica: nefritis túbulo-intersticial granulomatosa, con ligera fibrosis.

das como «cola de caballo» desde hacía cuatro meses.

La cola de caballo o *Equisetum arvense* es una hierba de consumo extendido, que se usa como diurético, para la osteoporosis, la purificación de la sangre, etc.

Composición: silicatos, alcaloides (nicotina), niacina, tiaminasa, etc.

Existen pocos estudios científicos sobre los efectos secundarios de la cola de caballo. Pueden producir síntomas de sobredosis de nicotina: fiebre, alteración del ritmo cardíaco, debilidad muscular, etc.

Tras comenzar con la corticoterapia, fue apreciándose una mejoría lenta de la función renal, pudiéndose suspender la hemodiálisis a los tres meses de tratamiento.

El diagnóstico final fue de fracaso renal por NTI granulomatosa, secundaria a consumo de cola de caballo.

Se nos plantearon ciertas dudas ante otros posibles diagnósticos, tales como nefritis túbulo-intersticial idiopática o sarcoidosis limitada únicamente al riñón.

Dos criterios nos inclinaron hacia la asociación del consumo de esta sustancia con el fracaso renal:

1. El paciente no estaba tomando otra sustancia que pudiese causar este daño. La biopsia renal confirmó la NTI como causa de fracaso renal.
2. El mecanismo por el que estas sustancias puede producir este tipo de lesión es desconocido. Posiblemente, las formas granulomatosas implicarían fundamentalmente un trastorno más exclusivo de la inmunidad celular, siendo la clínica sistémica menos evidente.

Se trata posiblemente de una reacción inflamatoria inespecífica mediada por mecanismos de inmunidad retardada.

CONCLUSIÓN

Varios motivos nos inclinaron a asociar el consumo de esta sustancia con el fracaso renal: existía una relación en el tiempo entre consumo y fracaso renal. El paciente no estaba tomando otra sustancia que pudiese causar este daño. La biopsia renal confirmó la NTI granulomatosa como causa de fracaso renal. Mejoría con el tratamiento con corticoides.

- Lannuzzi MV, Rybicki BA, Teirstein SA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-65.
- Singer DR, Evans DJ. Renal impairment in sarcoidosis. Granulomatous nephritis as an isolated cause (two case reports and review of the literature). *Clin Nephrol* 1986;26:250.
- Casella FJ, Allon M. The kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1555-62.
- Singer DR, Adams JS. Abnormal Calcium Homeostasis in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1986;315:755.
- Adams JS, Diz MM, Sharma OP. Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short-course chloroquine therapy. *Ann Intern Med* 1989;111:437-8.
- Hernando Avedaño L. *Nefrología Clínica*. 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.
- Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 3ª ed. Oxford University Press 2007.
- Cardenas R. Manejo del Síndrome de Ogilvie. *Rev Chilena de Cirugía* 2004;56(2):103-6.
- Ullah N. Fatal hyperphosphatemia from phosphosoda bowel preparation. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:457-8.
- Gutierrez E. Hiperfosforemia aguda tras la preparación para colonoscopia. *Nefrología* 2004;24(3):283-7.
- Amor J. Manejo de la hiperfosforemia. *Nefrología* 2003;23(2):91-4.
- Fass R. Fatal hyperphosphatemia following fleet phospho-soda in a patient with a colonis ileus. *Am J Gastroenterol* 1993;88:929-32.
- Sanjurjo Crespo P, Baldellón A. Acidemia metilmalónica y propiónica. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid Ergon;2001. p.247-56
- Merinero B, Pérez B, Pérez-Cerdá C, Rincón A, Desviat LR, Martínez MA, et al. Methylmalonic acidemia: Examination of genotype and biochemical data in 32 patients belonging to mut, cblA or cblB complementation group. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:55-66.
- de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemias: management and outcome. *J Inherit* 2005;28(3): 415-23.
- Morath MA, Okun JG, Müller IB, Sauer SW, Hörster F, Hoffmann GF, et al. Neurodegeneration and chronic renal failure in methylmalonic aciduria- A pathophysiological approach. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:35-43.
- Srinivas KV, Want MA, Freigoun OS, Balakrishna N. Methylmalonic acidemia with renal involvement: a case report and review of literature. *Saudi J kidney Dis Transplant* 2001;12(1):49-53.
- Kasahara M, Horikawa R, Tagawa M, Uemoto S, Yokoyama S, Shibata Y, et al. Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia: A review of the literature. *Pediatr Transplantation* 2006;10:943-7.
- Nagarajan S, Enns GM, Millan MT, Winter S, Sarwal MM. Management of methylmalonic acidemia by combined liver-kidney transplantation. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:517-24.
- Lubrano R, Elli M, Rossi M, Travasso E, Raggi C, Barsotti P, et al. Renal transplant in methylmalonic acidemia: could it be the best option? *Pediatr Nephrol* 2007;22:1209-14.
- Santana L, García Cantón C, Martínez Cuellar S, Sánchez Palacios M. Intoxicación grave por metanol y tolueno: a propósito de un caso. *Nefrología* 2007;27(4):517-8.
- Hovda KE, Hunderi OH, Rudberg N, Froyshov S, Jacobsen D. Anion and Osmolal gaps in the diagnosis of methanol poisoning: clinical study in 28 patients. *Intensive Care Med* 2004;30 (9):1842-6.
- Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, Dunlop O, Rudberg N, Jacobsen D. Methanol outbreak in Norway 2002-2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med* 2005;258(2):181-90.
- Sefidbkht S, Rasekhi AR, Kamali K, Borhani Haghighi A, Salooti A, Meshksar A, et al. Methanol Poisoning: acute MR and CT findings in nine patients. *Neuroradiology* 2007;49(5):427-35.
- Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM, Shadnia S. Prognostic factors in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2007;26(7):583-6.
- Paasma R, Hovda KE, Tikkerberi A, Jacobsen D. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol* 2007;45(2):152-7.
- Mycyk MB, DesLauriers C, Metz J, Wills B, Mazor SS. Compliance with poison center fomepizole recommendations in suboptimal in case of toxic alcohol poisoning. *Am J Ther* 2006;13(6):485-9.
- Hunderi OH, Hovda KE, Jacobsen D. Use of the osmolal gap to guide the start and duration of dialysis in methanol poisoning. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(1):70-4.
- Mora-Ordóñez JM, Martín D, Curiel Balsera E, Muñoz Bono J. Intoxicación mortal por metanol: donante de órganos. *Med Clin* 2008;130(1):37-9.
- Grantham JJ, Cook LT, Torres VE, Bost JE, Chapman AB, Harris PC, et al. Determinants of renal volume in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International* 2007;73:108-16.
- Chapman AB. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Time for a change? *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1399-407.
- Ariceta G, Lens XM. Poliquistosis Renal Autosómica Recesiva. *Nefrología* 2003;23(1).
- Peces R, Costero O. El espectro de los quistes renales en el adulto: diagnóstico diferencial, y complicaciones. *Nefrología* 2003;23(3).
- Lens XM. Los nefrólogos y la poliquistosis renal. *Nefrología* 2002;22(5).
- Belz MM, Hughes RL, Kaehny WD, Johnson AM, Fick-Brosnahan GM, Earnest MP, et al. Familial Clustering of Ruptured Intracranial Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2001;38(6):770-6.
- Lumiaho A, Ikäheimo R, Miettinen R, Niemitukia L, Laitinen T, Rantala A, et al. Mitral Valve Prolapse and Mitral Regurgitation Are Common in Patients With Polycystic Kidney Disease Type 1. *American Journal of Kidney Diseases* 2001;38(6):1208-16.
- Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg* 2004;14:589-600.
- O'Brien KD, Brehm BJ, Seeley RJ, Bean J, Wener MH, Daniels S, et al. Diet-induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid A and C-reactive protein independent of dietary macronutrient composition in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2244-9.
- Gómez-Ambrosi J, Salvador J, Rotella F. Increased serum amyloid A concentrations in Morbid Obesity Decrease after gastric by-pass. *Obesity*

- surgery 2006;16:262-9.
- Sjöholm K, Palming J, Olsson LE, Gummesson A, Svensson PA, Lystig TC, et al. A microarray search for genes predominantly expressed in human omental adipocytes: adipose tissue as a major production site of serum amyloid A. *A J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2233-9.
 - Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V. The association of C-reactive protein, serum amyloid A and fibrinogen with prevalent coronary heart disease. Baseline findings of the PAIS project. *Atherosclerosis* 2001;156:451-6.
 - Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000;7:64-9.
 - Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilberston JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361.
 - Poitou C, Vigueire N, Canello R, De Matteis R, Cinti S, Stich V, et al. Serum amyloid A: production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia* 2005;48:519-28.
 - Gorevic PD. Treatment of secondary (AA) amyloidosis. *UpToDate* 2008.
 - Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP. Eprosinate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2349.
 - Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:46-51.
 - Wahl PR, Serra AI, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han: SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:598-604.
 - Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, Low SH, Hedgepeth R, Brown N. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5466-71.
 - Vujkovic B, Sabovic M. A successful treatment of life-threatening bleeding from polycystic kidneys with antifibrinolytic agent tranexamic acid. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:589-91.
 - Downey P, Tagle R, Pereira J, Mezzano D. Tranexamic acid and uremic bleeding: evidence-based treatment recommendations. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:2.
 - Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, et al. CRISP Investigators. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;354:2122-30.
 - Wei W, Popov V, Walocha JA, Wen J, Bello-Reuss E. Evidence of angiogenesis and microvascular regression in autosomal-dominant polycystic kidney disease kidneys: a corrosion cast study. *Kidney Int* 2006;70:1261-8.
 - Shaer AI. Inherited primary renal tubular hypokaliemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001;322(6):316-32.
 - Tsukamoto T, Kobayashi T, Kawamoto K, Fukase M, Chihara K. Possible discriminations of Gitelman's syndrome from Bartter's syndrome by renal clearance study: Report of two cases. *Am J Kidney Dis* 1995;25:637-41.
 - Sabath E, Meade P, Berkman J. Pathophysiology of functional mutations of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter in Gitelman disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:195-203.
 - Katopodis K, Elisaf M, Siampoulos KC. Hypophosphataemia in a patient with Gitelman's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2090-2.
 - Mounteanu L, Golea O, Nicolicioiu M, Tuorache V. Specific features of acute renal failure in patients treated with rifampicin. *Pneumologia* 2002;51(1):15-20.
 - Prakash J, Kumar NS, Saxena RK, Verma U. Acute renal failure complicating rifampicin therapy. *J Assoc Physicians India* 2001;49:877-80.
 - Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, Muthusethupathi MA. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40(4):690-6.
 - De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, Vogelaers DP, Lameire NH. Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis* 1998;31(1):108-15.
 - Miche DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrology* 1998;9:506.
 - Rossert J. Drug induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804.
 - Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003;67:2527.
 - Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP. Acute interstitial nephritis: Clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778.
 - Quereda C. Nefropatía de la Esclerodermia. En: Avendaño LH, Aljama P, eds. *Nefrología Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.
 - Almíral J, Orellana R, Martínez Ocaña JC. Nefritis Intersticial Granulomatosa crónica por Alopurinol. *Nefrología* 2006;26(6):741-4.
 - Appel GB. The treatment of acute interstitial nephritis: More data at last. *Kidney Int* 2008;73:905-7.
 - Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8-11.
 - Estébanez C, Fernández Reyes MJ, Sánchez Hernández R. Nefritis Intersticial Aguda inducida por Clozapina. *Nefrología* 2002;22(3):277-81.
 - Fernández Tagarro E J, García Núñez R, Sánchez Villanueva RJ, Riñón Aguilar C, Selgas Gutiérrez R. Procinéticos como causantes de nefritis intersticial granulomatosa. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30:583-4.
 - Gonzalez E, Gutiérrez E, Galeano C, de Sequera P, Bernis C, Parra EG. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008;73:940-6.
 - Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:222-30.
 - Tomlinson L, Davies K, Wright DA, et al. Granulomatous interstitial nephritis treated with a tumor necrosis factor- α inhibitor. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2000;21(8):2311-4.
 - Torregrosa E, Rovira RE, Calvo C. Nefritis intersticial aguda por omeprazol. *Nefrología* 2004;24:61-3.
 - Robson MG, Banerjee D, Hopser D. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. *Nephrology Dialysis Transplantation* 200;18:280-4.

CASOS CLÍNICOS

7.º ENCUENTRO
NACIONAL DE
RESIDENTES DE
NEFROLOGÍA

GLOMERULOPATÍAS

2

Glomerulonefritis, ¿debut de una leucemia mieloide aguda?

Gurí X

Residente de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La existencia de afectación renal glomerular en pacientes con tumores malignos es un hecho claramente demostrado. En el caso de tumores sólidos, la glomerulonefritis (GMN) más frecuente es la membranosa, y en neoplasias hematológicas, la nefropatía predomina por cambios mínimos. También es relativamente frecuente la asociación de GMN IgA con tumores sólidos, en cambio hay muy pocos casos descritos de nefropatía IgA asociada a leucemias o linfomas.

Nos disponemos a presentar el caso clínico de un paciente afecto de GMN IgA, que presentó una leucemia mieloide aguda.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un paciente varón de 58 años, natural de Pakistán, que como antecedentes patológicos de interés presenta hipertensión arterial de 10 años de evolución sin afectación de órganos diana y en tratamiento con losartán.

El paciente ingresa para estudio de insuficiencia renal con creatinina de 1,86 mg/dl, microhematuria y proteinuria de 1,2 g/24 h, estable desde hace 4 meses.

En la exploración física inicial, el paciente está normotenso (123/64 mmHg), afebril, normocoloreado y normohidratado. Auscultación cardiopulmonar, exploración neurológica y abdominal sin

alteraciones; sin edemas en las extremidades inferiores, y sin adenopatías laterocervicales, supraclaviculares, axilares ni inguinales.

Analítica: glucosa: 90; urea: 75; creatinina: 1,86; ácido úrico: 7,4; Na: 146; K: 4,7; Cl: 111; IgA: 343; LDH: 271; CK: 70; proteínas: 8,4; albúmina: 4,9; colesterol: 151; TG: 153; P CR <0,2; VSG: 15; ferritina :86; Hb: 13,8; hematocrito: 41%; leucocitos: 6.880 (66,6% N; 15% L; 3% M; 1% E; 1% B); y plaquetas: 222.000, coagulación correcta.

Sedimento de orina: microhematuria sin presencia de leucocitaria.

Citologías de orina: negativas para células malignas con presencia de hematíes dismórficos.

Cultivo de orina (convencional y micobacterias): negativos.

Serologías infecciosas (HIV, VHC y VHB): negativas; inmunología (IgA: 343; IgG: 1320; IgM: 152; C3: 97; C4: 21; Anti-MBG negativo, al igual que ANA, ANCA, Ro, La, RNP, Ac dsantiDNA, Sm, anticardiolipina y crioglobulinas); marcadores tumorales (CEA, AFP, PSA y CA 19,9): negativos.

Ecografía RVP: sin presencia de ectasia ni imágenes litiasicas; RD 105 mm, RI 108 mm, con correcta diferenciación corticomedular.

Ante la sospecha de GMN, se procedió a la realización de biopsia renal sin incidencias, cuyo resultado

caso clínico

fue: se visualizaron 20 glomérulos, 8 de ellos esclerosados, con engrosamiento mesangial. Infiltrados intersticiales de células mononucleares, discreta fibrosis intersticial (figura 1). Inmunofluorescencia con fijación positiva predominantemente para IgA (figura 2) en el mesangio, y escasa para IgM y C3; en microscopía electrónica se evidenció discreta hiper celularidad mesangial con aumento de la matriz con la presencia de depósitos electrodenso. Todo ello confirmó el diagnóstico de nefropatía IgA tipo III según la clasificación anatomopatológica de Lee.

A las tres semanas de la realización de la biopsia, el paciente acudió a Urgencias refiriendo un cuadro de unos tres días de evolución de astenia, sensación distérmica no termometrada y aparición de adenopatías laterocervicales de predominio izquierdo.

En la analítica de sangre destacó: urea: 77; creatinina: 3,53; ionograma: normal; PCR: 20; plaquetas: 51.000; TP: 55,9%; INR: 1.460; TTP: 44,9; Hb: de 9; hematocrito: 29,1%; leucocitos: 127.740, con la presencia de 63 blastos en la fórmula, que orientó el caso como leucemia aguda, por lo que el día siguiente se realizó aspirado de médula ósea, que confirmó el diagnóstico de leucemia mieloide aguda M5. El mismo día se inició tratamiento con halopurinol, rasburicasa e hidratación previa a inicio de tratamiento citorreductor con citarabina, idurabicina y quimioterapia intratecal, según el protocolo del Servicio de Hematología de nuestro hospital.

Desde el ingreso, el paciente presentó oligoanuria, que no respondía a suero terapia, y que obligó, a las 48 horas de ingreso, a iniciar tratamiento sustitutivo renal, recibiendo seis sesiones de hemodiálisis, que posteriormente se suspendieron por recuperación de la función renal, manteniendo durante el resto del ingreso creatininas entre 0,5-0,8. A las 24 horas de su llegada a hospital se amplió analítica, cuyo estudio inmunológico resultó normal, excepto la determinación de IgA, que fue de 688, que posteriormente (17.º día) normalizó a 380. A los 48 días, coincidiendo con un nuevo brote de su neoplasia hematológica, presentó incremento de IgA a 492.

Como complicaciones, a las 72 horas del ingreso inició insuficiencia respiratoria con infiltrado alveolar bilateral que precisó de intubación, dos episodios de shock séptico por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y hematoma subdural masivo.

En cuanto a la leucemia mieloide aguda, remitió después de la primera tanda de citostáticos hasta el día 28 en que, tras diagnosticar una infiltración cutánea secundaria a la leucemia, se realizó nuevo aspirado de médula ósea que mostró la presencia de 26% de blastos, al igual que en sangre periférica, por lo que se consideró leucemia mieloide aguda refractaria a tratamiento. Por mal pronóstico vital a corto plazo del paciente, complicaciones infecciosas y neurológicas, citadas previamente, se consideró el paciente como no tributario a trata-

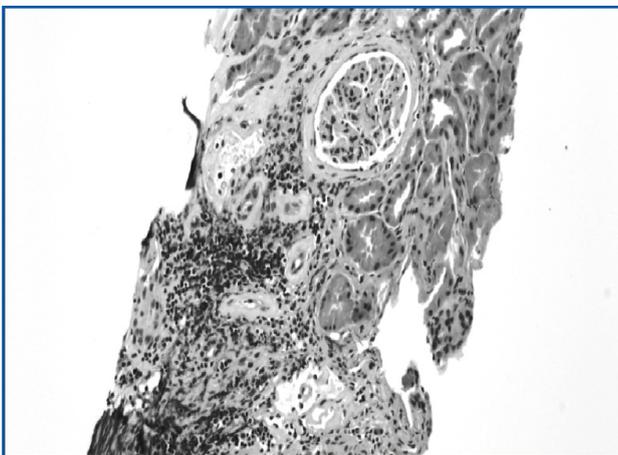


Figura 1. Hematoxilina-eosina.

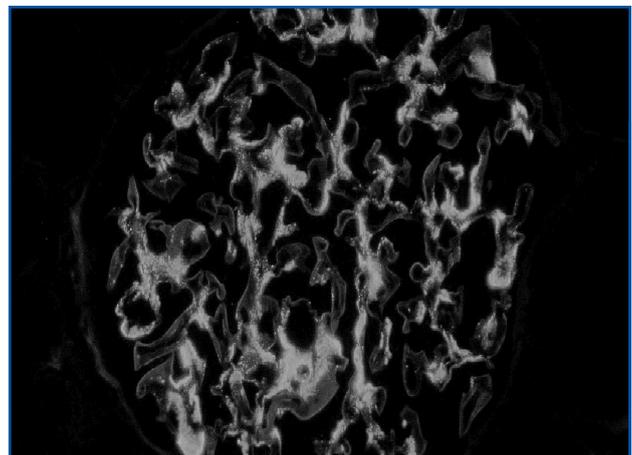


Figura 2. Imagen inmunofluorescencia IgA.

Tabla 1. Casos descritos de nefropatía IgA asociada a linfoma o leucemia en pacientes adultos

Autor	Edad	Diagnóstico	Intervalo de presentación de la Gn IgA	Curso clínico de la IgA
Bergman et al.	60	EH	Simultáneo	Remisión
Mak et al.	62	Linfoma cel. B	Simultáneo	Remisión
Cherubini et al.	44	EH	1 año	Remisión
Iwata et al.	28	LLA	7 años	Remisión
Ceres et al.	72	LNH	4 años	IRCT
Moe et al.	66	Linfoma cutáneo cel. T	0,5 años	No disponible
Ramírez et al.	70	Linfoma cutáneo cels.	1 año	No disponible
	56	T	9 años	No disponible

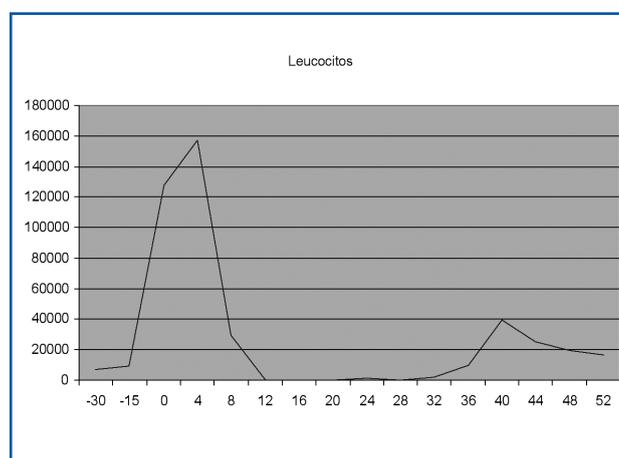
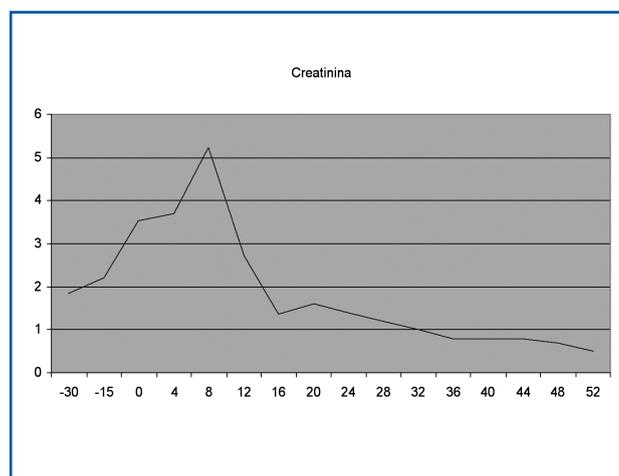
miento quimioterápico de rescate. El paciente falleció a los 53 días del diagnóstico. Por decisión familiar no se realizó necropsia.

DISCUSIÓN

Nos planteamos si existía relación entre la nefropatía IgA y la leucemia mieloide aguda, o era mera coincidencia. Existe una incidencia, superior al 10%, de glomerulopatías secundarias a neoplasias de tumores sólidos, y por el contrario sólo unos 200 casos descritos de síndrome nefrótico asociado a enfermedades hematológicas malignas, que por orden de frecuencia son la GMN por cambios mínimos asociado a linfoma de Hodgkin, GMN membranoproliferativa y GMN membranosa, asociada a leucemia linfática crónica y GMN membranoproliferativa, asociada a crioglobulinemia en linfoma no Hodgkin. En cambio, son poco frecuentes las glomerulonefritis asociadas a leucemias agudas. Revisando la bibliografía, sólo hay descritos ocho casos de nefropatía IgA asociada a linfoma o leucemia en pacientes adultos (tabla 1). En esta tabla, puede observarse que en diferentes enfermedades malignas hematológicas, se constata la aparición de nefropatía IgA en un rango que va desde el mismo momento del diagnóstico de la enfermedad hematológica hasta los nueve años del diagnóstico. En cuatro de ellas se produce una remisión de la enfermedad glomerular, uno de ellos precisa de terapia renal sustitutiva y en los otros tres no se dispone de la evolución de la nefropatía.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la relación entre GMN y tumores sólidos se debería a la formación

de inmunocomplejos a partir de Ag tumorales y otros productos tumorales no identificados. En cambio, la relación entre enfermedades hematológicas malignas

**Figura 3.** Evolución de la leucocitosis.**Figura 4.** Evolución de la creatinina.

caso clínico

y la presencia de glomerulopatías puede reflejar una relación causal, o una manifestación simultánea, resultado de un factor patológico común como en una infección viral o la exposición química o tóxica, y tampoco queda clara la correlación entre una alteración inmunitaria (en el linfoma y la leucemia) y la NIgA, probablemente debida al escaso número de casos descritos en la literatura. Todos los autores están de acuerdo en que, para justificar cada caso, se hace necesario que esté apoyado por la relación temporal, mejoría, resolución y recaída paralelas.

Analizando nuestro caso, se normalizó la función renal con una creatinina de 0,5-0,8; así como los niveles de IgA (388) después de la primera tanda de citostáticos, coincidiendo con remisión de la leucemia; durante la recaída, aunque no presentó alteración de

parámetros urémicos, sí se evidenció un aumento de IgA (450) (figuras 3 y 4).

En nuestro paciente hubo una relación temporal entre mejoría de la función renal y respuesta de su leucemia, al igual que los niveles de IgA. Durante la recaída, aunque no presentó insuficiencia renal (tal vez porque la evolución fue rápida y no dio tiempo a presentar alteración a nivel renal) sí presentó nueva elevación de los niveles de IgA. Esto obliga a plantearse si la nefropatía IgA era secundaria a la neoplasia hematológica, o la mejoría renal se debió al tratamiento inmunosupresor, como ocurre en las idiopáticas. Por la rapidez del curso de la enfermedad hematológica y la negativa familiar a autorizar la necropsia, no pudimos disponer de un nuevo estudio histopatológico.

Amiloidosis y déficit de factor X

Levy F

Servicio de Nefrología. Complejo Asistencial de Burgos. Burgos

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de una paciente con proteinuria en rango nefrótico, cuya clínica principal era la tendencia al sangrado.

Los pacientes con síndrome nefrótico y con albúmina sérica por debajo de 2 g/dl tienen un alto riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas.

Las alteraciones trombóticas del síndrome nefrótico son consecuencia de la hiperfibrinogenemia, de la disminución de los niveles de antitrombina III y de la reducción de la fibrinólisis, lo que puede desencadenar la formación de trombos arteriales y venosos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 80 años sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acude a nuestro hospital por cuadro de deterioro del estado general, edemas en extremidades inferiores, equimosis y rectorragia.

En una primera exploración destacó: tensión arterial de 100/75, anasarca, hematomas en distintos estadios. Crepitantes en bases pulmonares. Sin otros datos de interés en el resto de la exploración.

La radiografía de tórax mostraba un ICT aumentado y signos de redistribución vascular.

Se le realizó una colonoscopia para investigar el sangrado digestivo, observándose múltiples imágenes rojas en ciego y colon ascendente, que se interpretaron

Tabla 1. Analítica de urgencias

Alteración del perfil hepático	AST: 64 UI/l; ALT: 52 UI/l; gamma GT: 344 UI/l; LDH: 1253 UI/l
Coagulación	Tiempo de protrombina de 22% y TTPA de 48,2 seg
Anemia normocítica y normocrómica, resto de la fórmula normal	Hemoglobina: 8,9 g/dl; hematócrito: 26%; leucocitos: 12 mil/mmc; neutrófilos: 79%; linfocitos: 16%; plaquetas: 164 mil/mmc
Bioquímica plasmática básica	Glucosa: 135 mg/dl; urea: 310 mg/dl; creatinina: 2,71 mg/dl; iones normales
Orina	Proteinuria positiva en análisis cualitativo

en ese momento como angiodisplasias. No se obtuvieron muestras de tejido.

A los pocos días somos consultados por proteinuria en rango nefrótico, y deterioro progresivo de la función renal; llegando a requerir tratamiento sustitutivo con HD (tablas 1 y 2).

Los **proteínogramas** en sangre y orina no mostraban picos monoclonales, tampoco se descubrieron con la

Tabla 2. Ampliación de la analítica

Albúmina de 1.770 mg/dl	Proteínas totales: 4,5 g/dl
Serología negativa para VHB, VHC y VIH	Inmunoglobulinas: A: 207 mg/dl; G: 498 mg/dl; M: 87,3 mg/dl; E: 283 UI/ml
Cadenas ligeras KAPPA 248 mg/dl y LAMBDA 168 mg/dl	Complemento total: 610 UI C-3c: 115 mg/dl; C1 inh: 39,2 mg/dl
Anticuerpos antinucleares, anti-ADN negativos y ANCA negativos	Proteinuria: 8.340 mg/24 h; Hematuria

caso clínico

inmunolectroforesis. La proteína de **Bence-Jones** en orina era negativa.

Ante el trastorno de la coagulación refractario al tratamiento con vitamina K, y la tendencia al sangrado, se amplió el estudio de coagulación objetivando un intenso déficit del factor X.

- Tiempo de protrombina: 22%.
- INR: 3,72.
- TTPA: 53,6 s.
- Factor X: 3% valor de referencia (60-150).
- Factor V: 75%.
- Factor VII: 41%.
- Factor VIII: 300%.
- Factor IX: 104%.
- D. Dímeros: 3,07 mg/ml.
- Proteína C funcional: 114%.
- Proteína S total: 51%.

Se intentó tratamiento con complejo de factor II, VII, IX, X, (Octaplex®) 3.000 unidades iv. para conseguir una coagulación segura con el objetivo de realizar una biopsia renal.

Debido al déficit de factor X de la coagulación y la nula respuesta al tratamiento (tabla 3), se decidió posponer la biopsia renal y obtener grasa abdominal, en la cual no se apreció depósitos de material amiloide.

La paciente falleció en los días posteriores a consecuencia de las complicaciones hemorrágicas. Se obtuvo tejido hepático posmortem, que mostró un material densamente eosinófilo hialino, que distorsiona la arquitectura hepática. Resultó positivo para la tinción de rojo Congo con brillo verde-amarillento de forma aislada y focal, sugerente de tejido amiloideo. Fue resistente a la tinción con permanganato, sugerente de amiloidosis primaria.

DISCUSIÓN

La amiloidosis primaria es una enfermedad sistémica caracterizada por el depósito de proteínas fibrilares derivadas de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. Se presenta con una amplia gama de manifestaciones clínicas, dependiendo del órgano afectado. El compromiso renal se caracteriza por proteinuria en rango nefrótico, con o sin afectación de la función renal. Tam-

bién puede afectar a otros órganos (miocardio, aparato digestivo, sistema nervioso).

Según una revisión de 337 pacientes con amiloidosis primaria, el 28% presentó alteraciones hemorrágicas, siendo lo más frecuente la prolongación de los tiempos de protrombina; en cuatro pacientes dentro del mismo estudio se apreció que la prevalencia del déficit del factor X fue del 14%. Este déficit es raro en la amiloidosis secundaria.

El factor X es una proteasa dependiente de la vitamina K, se sintetiza en el hígado. Los pacientes pueden tener pocos síntomas o una amplia historia de sangrados.

El déficit adquirido suele ser secundario a déficit de vitamina K, mielomas, neoplasias, síndrome antifosfolípido, infecciones o amiloidosis. Se produce una disminución, tanto de los niveles como de su actividad.

En el caso que nos ocupa, se ha postulado que el factor X es eliminado de la circulación al ser absorbido por fibras amiloides perivasculares del bazo y del hígado. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que el compromiso esplénico no se relaciona con las alteraciones de la coagulación, por lo que esta teoría está en duda.

La administración de factor X tiene menos eficacia que en otras patologías que cursan con el mismo trastorno. Otras estrategias como la esplenectomía, plasmaféresis, uso de gammaglobulina y esteroides también se han empleado.

La mayoría de las veces, la resolución de la patología primaria conlleva la resolución del déficit adquirido de factor X.

Como conclusión final, podemos decir que el déficit de factor X, asociado a la amiloidosis primaria, es un trastorno que hay que tener en cuenta ante la presencia de síndrome nefrótico con tendencia al sangrado.

Tabla 3. Coagulación posreposición de factor X.

	Basal	A los 30 años	Primera hora	2 horas
Tiempo de protrombina	22%	44%	32%	32%
Factor X	3%	12%	6%	7%

Diagnóstico de glomerulonefritis extramembranosa tras tromboembolismo pulmonar

Noura G

Servicio de Nefrología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico se caracteriza por la presencia de edemas, proteinuria importante superior a 3 g/24 h, albúmina sérica inferior a 3 g/dl e hiperlipemia.

Es la expresión de una nefropatía glomerular, puede deberse a glomerulopatías primarias o secundarias a un gran número de factores: fármacos, agentes infecciosos, neoplasias o enfermedades sistémicas.

Complicaciones relacionadas con este síndrome: hipertensión arterial (HTA) y fenómenos trombóticos secundarios a la hemoconcentración e hipercoagulabilidad.

CASO CLÍNICO

Paciente de 38 años de edad sin antecedentes de interés, excepto una ligera dislipemia en tratamiento con estatinas desde hace tres años.

Acudió a Urgencias por dolor torácico y hemoptisis, en anamnesis refería edemas y disnea de esfuerzo desde hace dos semanas; en analíticas presentaba dímero D 1.500 ng/ml y PDF (+) y la radiografía de tórax mostró una imagen nodular en base del lóbulo medio derecho, por lo que se le realizó un TAC torácico urgente, en el que se observó tromboembolismo pulmonar (TEP) en la arteria del segmento 2 del lóbulo superior derecho, por lo que ingresó a cargo del Servicio de Neumología (figura 1).

Al ingresar en el Servicio de Neumología, se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular con do-

sis terapéuticas, y posteriormente se inició tratamiento con anticoagulantes orales.

Durante el ingreso se realizó:

- Ecografía Doppler de los miembros inferiores en la que se descartó TVP.
- Marcadores tumorales que se encontraron dentro de los valores de referencia.
- Serología para bacterias atípicas con resultado negativo.
- Se constató HTA no conocida previamente, por lo que se realizó una interconsulta con el Servicio de Nefrología.

DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS DEL PACIENTE

Paciente hipertenso, con edemas generalizados, función renal normal con aclaramiento de 130 ml/min.

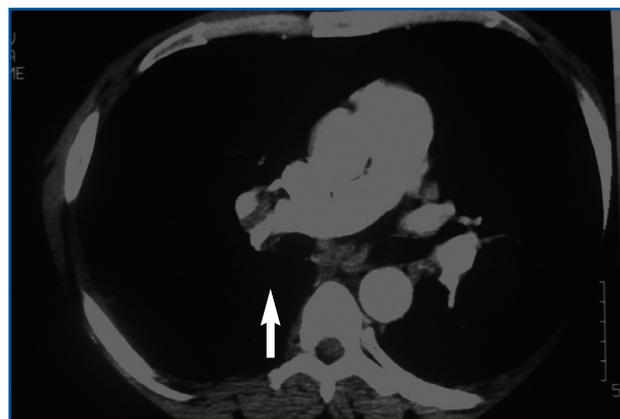


Figura 1. TAC torácico de urgencias que muestra TEP (flecha).

caso clínico

En la analítica de orina de 24 h se objetivó: proteínas totales: 4,4 g/dl; albúmina: 1,6 g/dl; colesterol: 270 mg/dl; proteinuria: 8 g/24 h; y microhematuria.

Se traslada al Servicio de Nefrología para completar estudio

- Filtrado glomerular por DTPA, función renal diferencial: RD 43%, RI 57%.
- Ecografía renal: RD 13 cm, RI 12 cm de eje longitudinal.
- Marcadores virales: VHB, VHC, VIH (negativos)
- Estudio inmunológico:
 - Complemento normal.
 - Inmunoglobulinas normales (excepto ligero descenso de la IgG).
 - ANA y ANCA negativos.

Se trata de un síndrome nefrótico idiopático.

Debido a que el paciente estaba en tratamiento con anticoagulantes orales por el TEP, la realización de la biopsia renal se pospuso.

Se procedió a darle el alta al paciente, remitiéndolo a las consultas externas de Nefrología, iniciando tratamiento con doble bloqueo (IECA Y ARA II) para controlar la proteinuria y la HTA, además de estatinas para la hiperlipemia y los anticoagulantes orales por el TEP.

EVOLUCIÓN

En la revisión en consultas externas de Nefrología se objetivó que la proteinuria no cedía, sino que iba en aumento. A pesar del doble bloqueo, se mantuvo con una proteinuria de 10 g/24 h y con edemas generalizados hasta alcanzar una situación de anasarca, y manteniendo función renal normal.

Se decidió ingresar al paciente para llevar a la cabo la biopsia renal.

Biopsia renal percutánea compatible con glomerulonefritis membranosa estadio II (*spikes* en plata metenamina) (figura 2).

Se decide iniciar tratamiento con ciclosporina A con 5 mg/kg/24 h, corticoides y continuar tratamiento con IECA, ARA II y estatinas.

La evolución del paciente resultó satisfactoria con control de la tensión arterial, disminución progresiva de la proteinuria (último control 0,5 g/24 h), y por consiguiente de los edemas, manteniendo la función renal normal.

DISCUSIÓN

Los pacientes con síndrome nefrótico tienen un elevado riesgo de trombosis venosa, particularmente trombosis venosa profunda y trombosis de vena renal, siendo el tromboembolismo pulmonar relativamente común.

El riesgo de trombosis varía según la causa del síndrome nefrótico y, en el caso de la glomerulonefritis membranosa, es la que tiene mayor riesgo seguida de la GN membranoproliferativa y la GN por cambios mínimos.

La prevalencia estimada de la trombosis de vena renal (TVR) se sitúa entre el 5 y el 60%, pudiendo ser unilateral o bilateral, extenderse hasta vena cava inferior y asociarse a tromboembolismo pulmonar.

El TEP está descrito con o sin TVP o TVR, estimándose entre el 12-30%.

El riesgo de trombosis también está relacionado con la duración y la gravedad del síndrome nefrótico, aumentando sustancialmente cuando la concentración de albúmina sérica es menor o igual a 2 g/dl, proteinuria superior a 10 g/24 h y valores de antitrombina III inferior al 75% de lo normal.

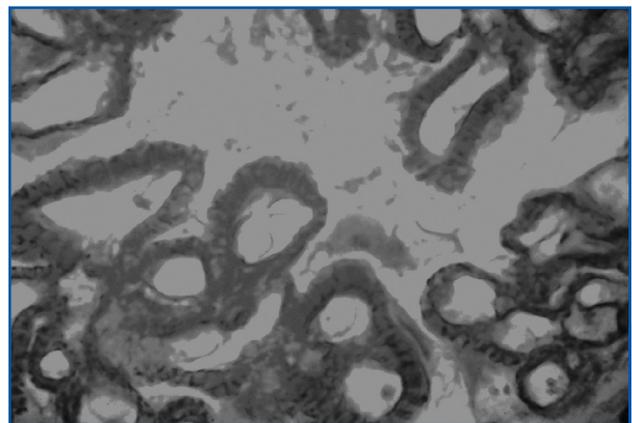


Figura 2. Biopsia Renal: Glomerulonefritis membranosa estadio II.

Patogenia

La causa subyacente del estado de hipercoagulabilidad en pacientes con síndrome nefrótico no es bien conocida.

Entre los mecanismos propuestos para explicar el estado de hipercoagulabilidad, se incluyen: alteraciones de la cascada de la coagulación y de la fibrinólisis, así como disfunción de las plaquetas y del endotelio, incremento en el fibrinógeno circulante, incremento de la viscosidad sanguínea, el estasis venoso y la administración de diuréticos.

Las anormalidades en la hemostasia incluyen:

a) Alteración del sistema de la anticoagulación (disminución de los niveles de la antitrombina III, debido a las pérdidas urinarias); b) aumento de la activación plaquetaria; c) alteración del sistema fibrinolítico con disminución del nivel de plasminógeno e inhibición de la activación de plasminógeno; d) aumento de los factores procoagulantes V, VII, VIII, factor de Von Willebrand, fibrinógeno y lipoproteína A.

Tratamiento

No se aconseja anticoagulación profiláctica en todos los pacientes con síndrome nefrótico, pero existe un acuerdo general que consiste en que los pacientes con GN membranosa, proteinuria masiva y albúmina sérica menor de 2 g/dl se consideran de alto riesgo para tromboembolismo y, por tanto, en estos pacientes sí es necesario anticoagulación profiláctica si existe un factor de riesgo añadido como fenómeno trombótico previo, inmovilización o insuficiencia cardiaca aguda.

El tratamiento se inicia con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), y se continúa posteriormente con warfarina. Ante cualquier fenómeno tromboembólico, se recomienda la anticoagulación durante un periodo mínimo de 6 a 12 meses. Algunos autores recomiendan mantenerlo durante el tiempo que dure el síndrome nefrótico. Debe mantenerse el INR entre 2 y 3, ya que el grado de anticoagulación está relacionado con el riesgo de sangrado. Algunos pacientes pueden presentar resistencia a las HBPM por deficiencia aguda de antitrombina III.

Síndrome de Alport: de la clínica a la genética

Moyano C¹, Redondo MD¹, Espinosa M¹, Ortega R²

¹ Servicio de Nefrología. Córdoba. ² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alport es una enfermedad hereditaria que afecta a las membranas basales, causada por alteraciones en una de sus glucoproteínas estructurales: el colágeno tipo IV. La familia de colágeno IV comprende seis cadenas isoméricas: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ y $\alpha 6$. Las cadenas implicadas en el síndrome de Alport son las $\alpha 3$, 4, 5 y 6 y son codificadas por los genes COL4A3, COL4A4, COL4A5 y COL4A6. Los dos primeros están localizados en el cromosoma 2 y son causantes del Alport autosómico (recesiva y dominante) y los dos últimos en el cromosoma X, que dan lugar al Alport ligado al cromosoma X.

La enfermedad se manifiesta en todos los casos con unas características clínicas comunes: hematuria, proteinuria, insuficiencia renal progresiva, sordera neurosensorial y alteraciones oculares, pero la historia familiar varía en cada uno de ellos.

La prevalencia del síndrome de Alport no está bien establecida, pero se describe, según los autores, entre 1:5.000 y 1:50.000. Constituye la causa de IRCT en 1-2% de los pacientes en terapia renal sustitutiva, y supone un 2,3% de los pacientes trasplantados en Estados Unidos.

CASO CLÍNICO

Varón de raza caucásica de 21 años sin antecedentes personales de interés. Como antecedentes familiares,

deja constancia de un primo materno con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis.

El paciente consulta en Servicio de Urgencias tras detectar cifras de tensión arterial de 180/120 mmHg, en dos ocasiones con cuatro días de diferencia entre las tomas, sin otra sintomatología acompañante. La exploración cardiorrespiratoria, abdominal, extremidades y neurológica fue normal y destacaban cifras de tensión arterial >170/100 mmHg, tomada en varias ocasiones y en ambos brazos. Negaba toma de tóxicos u otras sustancias.

En las exploraciones complementarias se objetivó una hematimetría y coagulación dentro de la normalidad y en la bioquímica destacaba cifras de creatinina de 1,9 mg/dl; urea: 57 mg/dl; proteínas totales: 4,8 g/dl y albúmina: 2,8 g/dl. Colesterol total: 213 mg/dl, LDL: 114 mg/dl y triglicéridos: 304 mg/dl. Hormonas tiroideas normales. Resto de analítica: glucosa, sodio, potasio, cloruro, calcio, fósforo, PTH, bilirrubina, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina y LDH normales. En análisis de orina se objetiva: creatinina: 59 mg/dl; proteínas: 323,46 mg/dl; albúmina/creatinina: 3,81 mg/mg; proteína/creatinina: 5,47 mg/mg. En proteinuria de 24 horas se cuantifican 8.086 mg/24 h y en sistemático de orina: proteínas >300 mg/dl, hemoglobina 80 cel/ul. En sedimento urinario: eritrocitos: 44/ul (<25); leucocitos: 3/ul (<18); células epiteliales: 4/ul (<16) y bacterias: 1.888/ul (<2.000). También se realizó estudio inmunológico: ANA, ANCA, IgA, IgG, IgM e IgE, C3 y C4 normales. Serologías de virus de hepatitis C y B y VIH negativas.

Se realizó una ecografía abdominal que mostraba riñones de tamaño normal con ecogenicidad aumentada, sin dilatación de vía urinaria. Vejiga sin alteraciones.

Al paciente también se le sometió a una valoración otorrinolaringológica, realizándole una audiometría que no mostró sordera neurosensorial, y a una valoración oftalmológica que mostró una maculopatía en flecos al realizar la retinografía (figura 1). En polo anterior no existían alteraciones y en polo posterior se objetivó una alteración macular (mácula en ojo de buey).

En resumen, se trata de un paciente joven con insuficiencia renal, hipertensión arterial, síndrome nefrótico, microhematuria y lesiones oculares. Además, presentaba antecedentes familiares de enfermedad renal. Con este planteamiento se realizó biopsia renal sin ninguna complicación (figuras 2 y 3).

El resultado de la biopsia renal se describe a continuación: número total de glomérulos: 16; número de glomérulos esclerosados: 2 globalmente, 5 con hialinosis o esclerosis focal y 4 con fibrosis periglomerular. Lesión focal y segmentaria. No hay componente proliferativo ni exudativo. Moderada atrofia tubular y leve infiltrado focal linfoplasmocitario. Fibrosis intersticial moderada. Inmunofluorescencia (IF): IgA, IgG negati-

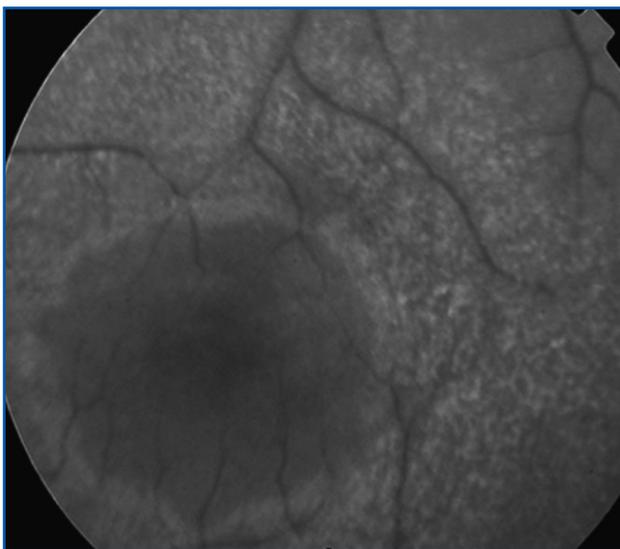


Figura 1. Retinografía que muestra maculopatía en flecos.

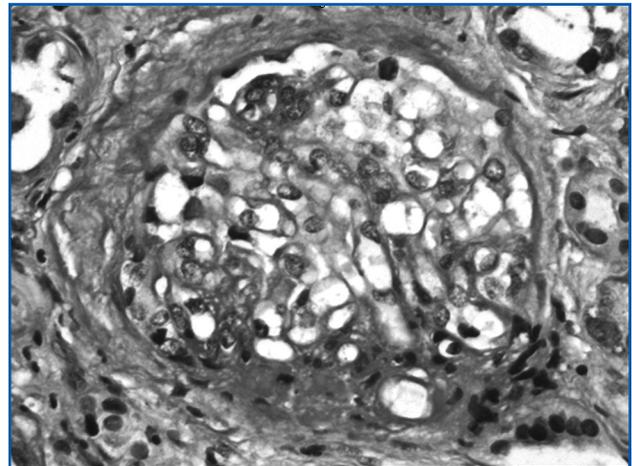


Figura 2. Imagen de microscopio óptico (tinción HE) que muestra lesión con hialinosis y esclerosis focal, y fibrosis periglomerular.

vas. Ig M +/-epimembranosa irregular. C3 y C1q negativos. Fibrinógeno negativo. Cadenas ligeras κ y λ negativas, C4d (Ac policlonal) negativo en glomérulos y capilares peritubulares.

En el estudio con microscopio electrónico se describió un glomérulo con estructura alterada por presencia de incremento de matriz y celularidad mesangial sin inflamación relevante ni depósitos. El cambio más notable tuvo lugar en la membrana basal, que mostraba una irregularidad difusa en los contornos muy prominente, con pérdida de la lámina densa e irregularidades en el grosor. Se observaron aislados depósitos. El crecimiento mesangial era muy prominente con cambios de interposición mesangial. Así, el estudio anatomopatológico nos llevó al diagnóstico de síndrome de Alport.

Con este diagnóstico, y sabiendo que se trata de una enfermedad familiar, debe definirse el patrón de herencia, así que se realizó el estudio genético de la familia (figura 4).

Para ello, se realizó un diagnóstico molecular de tipo indirecto: análisis de ligamiento. Dicho análisis consiste en detectar el cromosoma que lleva la enfermedad, basándonos en el estudio de marcadores genéticos intragénicos o flanqueantes del gen en cuestión. Para ello, se necesita ADN de un

individuo que esté claramente afecto por la enfermedad y, en función de este individuo, se deduce la afectación del resto de individuos de la familia que podrán ser portadores, afectados o sanos. En nuestro caso se realiza el estudio genético que nos lleva al diagnóstico definitivo de síndrome de Alport ligado al cromosoma X.

DISCUSIÓN

El síndrome de Alport se describe por primera vez en 1927 por el Dr. Cecil Alport como una nefritis hemática progresiva y pérdida auditiva. Posteriormente, y gracias a los avances en biología molecular, se define como una enfermedad hereditaria secundaria a mutaciones en los genes que codifican algunas de las diferentes cadenas del colágeno IV, que a su vez es una glucoproteína esencial en la estructura de las membranas basales junto con otras glucoproteínas: laminina, nidogen entactina y proteoglicanos.

A su vez, la familia del colágeno IV comprende seis cadenas isoméricas designadas como $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ y $\alpha 6$. Cada molécula de colágeno IV es un trímero formado por tres cadenas α , y forman una estructura de triple hélice, que lo distingue de otros tipos de coláge-

nos por no ser fibrilar. Las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ se expresan normalmente en todas las membranas basales, pero las cadenas $\alpha 3$ y $\alpha 4$ son específicas y expresadas en la membrana basal glomerular (MBG), cápsula de Bowman, membrana basal del túbulo distal, membrana de Descemet, membrana de Bruch, cápsula de Lens y en varias membranas basales de la cóclea. Éstas son las membranas de los tejidos que se afectan en los pacientes con síndrome de Alport, dando lugar a la clínica característica de los mismos.

También se sabe que todas las membranas basales que expresan la cadena $\alpha 3$, y $\alpha 4$, también expresan la cadena $\alpha 5$, que está también presente en la membrana basal epidérmica. Así, una mutación en cualquiera de las tres cadenas puede provocar la coausencia de las otras dos cadenas, lo que genera una sobreexpresión de las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ (distribución que recuerda a la fetal: $\alpha 1 \alpha 1 \alpha 2$ [IV]) y que, en el caso de la MBG, le confiere una mayor susceptibilidad al efecto proteolítico de colagenasas y catepsinas, que será responsable del deterioro progresivo renal de los pacientes con síndrome de Alport.

En nuestro caso, el paciente debuta con hipertensión arterial, que es un síntoma en el síndrome de Alport que aumenta su incidencia y gravedad con la edad y

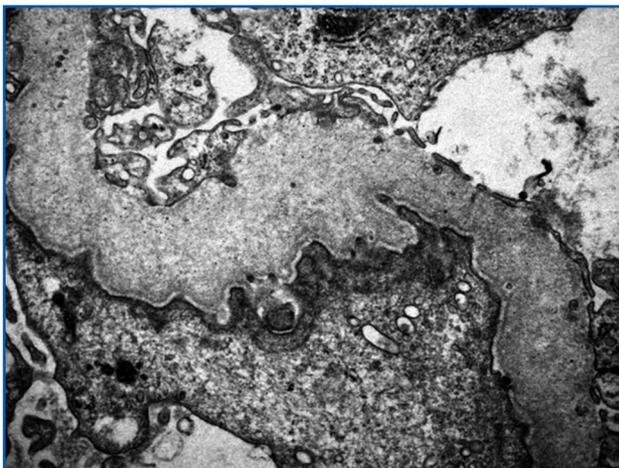


Figura 3. Imagen de microscopio electrónico que muestra engrosamiento de la MBG en nuestro paciente, cuya lámina densa aparece desdoblada y que muestra contorno irregular en vertiente externa de MBG.

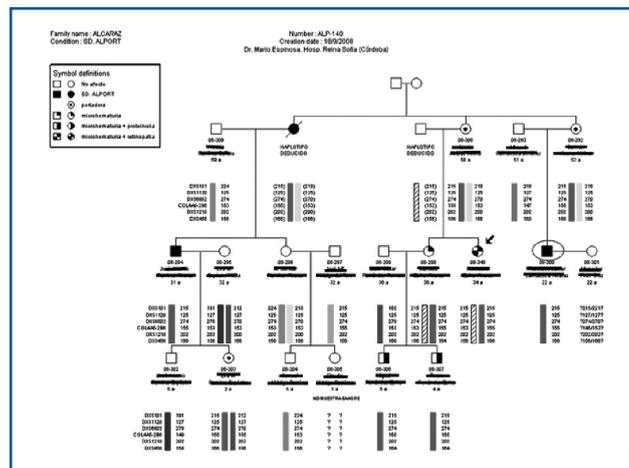


Figura 4. Árbol genealógico que muestra el estudio genético de cada uno de los familiares, donde se muestra con barra roja aquellos que están afectados por la enfermedad, en caso de los hombres (cuadrado) y las que son portadoras en caso de las mujeres (círculos). Este estudio nos confirma la herencia ligada al cromosoma X de nuestro caso (señalado con círculo rojo).

con el grado de insuficiencia renal. En ese momento ya se detecta la insuficiencia renal y las alteraciones en el sedimento urinario, mostrando microhematuria y proteinuria. Hemos visto que, tras el estudio completo, se realiza biopsia renal, que nos da el diagnóstico de síndrome de Alport, observándose en microscopía electrónica las lesiones tan específicas de esta enfermedad como es el engrosamiento de la MBG, cuya lámina densa aparece desdoblada con zonas claras bien definidas y contorno irregular en la vertiente externa de la MBG (figura 3).

La afectación ocular en el Alport es muy poco frecuente, observándose sólo en el 4-10% de los casos, y en nuestro caso, se diagnostica de una retinopatía perimacular que no va a condicionar ningún déficit visual, y que apoya el diagnóstico de forma importante.

Según los genes que porten la mutación, se distinguen tres tipos de herencia de la enfermedad: ligada al cromosoma X, autosómica recesiva y autosómica dominante (tabla 1).

El síndrome de Alport ligado al cromosoma X es la forma más frecuente, constituyendo un 85% de los casos. Los varones presentarán la enfermedad de forma florida (homocigotos) y las mujeres serán portadoras (heterocigotos), presentando normalmente sólo microhematuria, aunque pueden evolucionar igual a los varones afectados en algunos casos. En este caso el gen mutado es el COL4A5. Desde su identificación, se han descrito más de 300 mutaciones. Sus manifestaciones renales son las que anterior-

mente hemos descrito, como es la hematuria, que se observa en el 100% de varones afectados y en el 95% mujeres portadoras. La progresión a insuficiencia renal en los varones es constante y el 90% precisará de terapia renal sustitutiva antes de los 40 años de edad. La hipertensión arterial es de aparición tardía, normalmente.

Las manifestaciones auditivas pueden ser muy orientativas para el diagnóstico, aunque no siempre aparecen. Las manifestaciones oculares aparecen hasta en el 50% de los pacientes con síndrome de Alport ligado al X, y el lenticono anterior es el único signo patognomónico de la enfermedad.

Dentro de la enfermedad ligada al cromosoma X está aquella que además se asocia a leiomiomatosis difusa (esófago, árbol tráqueo-bronquial y genitales femeninos), y en este caso la mutación está en el gen COL4A5 y COL4A6.

La enfermedad de Alport autosómica recesiva constituye un 15% de los casos, y en este caso los padres son portadores asintomáticos. Clínicamente es indistinguible del ligado al cromosoma X, con la diferencia de que los hombres y las mujeres se afectan por igual. Se asocia a casos de consanguinidad, y la mutación se localiza en genes COL4A3 y COL4A4.

Por último, la enfermedad de Alport autosómica dominante es una forma rara (2,5% casos) y se afectan también por igual mujeres y hombres. Existe una entidad llamada síndrome de Fechtner en que aparece sordera, megatrombocitopenia e inclusiones granulocíticas y nefropatía hereditaria, que se creía que era una variante del Alport hasta que se demostró su ligamiento con el cromosoma 22 y se descubrió la mutación en el gen MYH9 (miosina).

Lo anteriormente expuesto nos muestra la importancia del estudio genético de las familias afectas, realizando un árbol genealógico lo más amplio posible para filiar de la forma más precisa el origen de la mutación. De esta forma, se realizó el estudio genético en la familia de nuestro paciente (figura 1), destacando el hecho de la afectación de un primo hermano del paciente que también había sido diagnosticado de Alport y estaba en terapia renal

Tabla 1. Tabla que muestra los cromosomas y genes cuyas mutaciones dan lugar a las distintas herencias de la enfermedad de Alport

Locus	Producto	Cromosoma	Herencia
COL4A5	$\alpha 5(IV)$	Xq22	Ligado X
COL4A5 + COL4A6	$\alpha 5(IV) + \alpha 6(IV)$	Xq22	Ligado X leiomiomatosis
COL4A3 COLAA4	$\alpha 3(IV)$ $\alpha 4(IV)$	2q35-q37	A. recesivo
COL4A3? COL4A4?	$\alpha 3(IV)?$ $\alpha 4(IV)?$	2q35-q37	A. dominante
MYH9	Polip IIA de la miosina	22	A. dominante macrotrombocitopenia

sustitutiva en hemodiálisis. Estudiando la descendencia de este primo, se podrá deducir el tipo de herencia (como se demostró posteriormente, figura 1), y así, su hijo varón no podía estar afecto, mientras que su hija debía ser portadora obligada. Es así como se demuestra su herencia ligada al cromosoma X, que posteriormente se certifica por el estudio genético. Este estudio genético se realiza mediante un diagnóstico molecular de tipo indirecto por análisis de ligamiento que, como hemos explicado previamente, requiere una historia clínica lo más completa posible de la familia a estudiar. También se podría realizar el análisis mutacional (directo) a través de diferentes técnicas de biología molecular, aunque, por su complejidad y coste, todavía no se realizan de forma sistemática.

El diagnóstico diferencial de un síndrome de Alport se hará con la hematuria familiar benigna, que cursa con microhematuria familiar con un patrón de herencia autosómica dominante y que no desarrolla insuficiencia renal, sordera ni afectación ocular. Se asocia a mutación en el gen COL4A3. La entidad de Nefropatía por membrana basal delgada, que se describía históricamente, en realidad, es un síndrome que va a englobar a todas aquellas patologías que cursen con adelgazamiento de la MBG.

En cuanto al tratamiento, hoy en día no existe un tratamiento específico, aunque sí se realiza un tratamiento sintomático con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y ARA II para intentar frenar el curso de la enfermedad. El trasplante renal es una buena opción que tiene buen pronóstico en estos pacientes, aunque un 3-5% pueden desarrollar Ac antimembrana basal glomerular por un interesante fenómeno inmunológico. Estos pacientes carecen de ciertos antígenos presentes en la MBG, de manera que el injerto renal puede aportar estos antígenos, lo que provoca Ac específicos (anti $\alpha 3$). La aparición de estos anticuerpos puede condicionar una glomerulonefritis rápidamente progresiva y conducir a la pérdida del injerto. Este fenómeno se da durante el primer año del trasplante y conduce a la pérdida del injerto; asimismo, se ha comprobado que en caso de retrasplante se repite exactamente la misma situación. Prácticamente, todos los pacientes descritos que han padecido este fenómeno son varones con presentación juvenil de la enfermedad o pacientes con la forma recesiva. No existe una clara correlación con el tipo de mutación subyacente en cada individuo.

Púrpura de Schönlein-Henoch y anemia hemolítica microangiopática

Sellarés Roig J

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La púrpura de Schönlein Henoch (PSH) es una vasculitis sistémica que afecta a vasos de pequeño calibre, y está caracterizada por el depósito de IgA en la pared de éstos. Si bien es una enfermedad típicamente pediátrica, puede aparecer a cualquier edad. Las manifestaciones clínicas más características son la púrpura cutánea, la artritis, el dolor abdominal y la enfermedad renal. Se han descrito manifestaciones menos frecuentes como la hemorragia pulmonar.

La afectación renal puede ir desde una glomerulonefritis con proliferación mesangial, hasta formas con proliferación endo y extracapilar, con diferentes grados de fibrosis y esclerosis. El pronóstico de esta enfermedad vendrá determinado por el grado de afectación renal, y éste será peor en la edad adulta que en la infancia.

Presentamos el caso de una paciente joven que presenta un brote de PSH con glomerulonefritis extracapilar extensa, que recibió tratamiento inmunosupresor y plasmaféresis, y que durante la evolución presentó anemia hemolítica microangiopática (AHM). Esta es una asociación rara, y sólo hemos encontrado dos casos en la literatura.

CASO CLÍNICO

Mujer de 21 años con antecedentes de PSH diagnosticada a los tres años de edad, que cursó con afectación intestinal, cutánea y renal, y que realizó un seguimiento durante dos años, periodo de tiem-

po en el que presentó una buena evolución sin proteinuria ni hipertensión arterial (HTA).

Un mes antes del ingreso inició un dolor lumbar de predominio derecho, sin otra clínica acompañante, que fue catalogado como mecánico, y se prescribió tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis plenas. No presentó mejoría clínica y se añadieron edemas blandos en ambas extremidades inferiores. En la semana previa al ingreso, apareció fiebre de 39 °C con aparición de placas pultáceas amigdalares y lesiones cutáneas violáceas en brazos y piernas. Se inició tratamiento con amoxicilina y ácido clavulánico, que se cambió a azitromicina por no mejoría. En los últimos días presentó una disminución progresiva de la diuresis sin episodios de macrohematuria y aparición de náuseas y vómitos.

En la exploración física presentaba normotensión y fiebre de 39 °C, con lesiones de púrpura palpable en piernas y brazo derecho. También destacaba dolor abdominal leve de forma difusa sin palpar masas ni visceromegalias y sin signos de peritonismo. El resto de exploración por aparatos fue normal.

En la analítica se detectó insuficiencia renal aguda con: creatinina sérica: 742 $\mu\text{mol/l}$; urea: 26 mmol/l ; Na: 134 mmol/l ; K: 5 mmol/l ; Ca: 1,92 mmol/l ; proteínas: 65 g/l ; albúmina: 30 g/l ; ALT, GGT y FA: normales; CK, LDH y bilirrubina: normales; PCR: 39 mg/l ; pH: 7,37 con bicarbonatos de 18 mmol/l ; pCO_2 : 31 mmHg . Hemograma con anemia normocítica y normocrómica (Hb: 9 g/dl y Ht: 27%), leucoci-

caso clínico

tosis de 14.400 con neutrofilia. Plaquetas y coagulación: normal.

Ingresó por cuadro de insuficiencia renal aguda oligoanúrica y lesiones cutáneas de púrpura palpable.

En la inmunología presentaba IgA elevada: 9.060 mg/l (740-3700); resto de inmunoglobulinas normales, complemento normal, anticuerpos antinucleares negativos, antiDNA negativos, detección de crioglobulinas negativas, anticuerpos anti mieloperoxidasa, anti PR3 y antimembrana basal glomerular negativos y anticuerpos c-ANCA isotipo IgA positivos a título 1:40.

Se realizó biopsia cutánea, que mostró vasculitis leucocitoclástica con depósitos de C3 en los vasos de la dermis. No se observaron depósitos de IgA, IgG e IgM.

Se realizó biopsia renal percutánea que mostró glomerulonefritis extracapilar con afectación de >95% de los glomerulos, con presencia de semilunas completas (figura 1), con lesión glomerular en diferentes estadios evolutivos, desde fibrosis segmentaria a necrosis a nivel de los vasos yuxtarglomerulares (figura 2) e inmunofluorescencia con depósitos mesangiales de IgA, compatible con PSH. También se observó necrosis fibrinoide en la pared de una colateral arteriolar (figura 3).

Ante el cuadro clinicopatológico se inició tratamiento con plasmaféresis (siete sesiones con recambio de 3 l/sesión a días alternos) e inmunosupresor con corticoides (1 mg/kg/día) y micofenolato mofetil (1.000 mg/día). La paciente se mantuvo oligoanúrica desde el ingreso y con requerimientos dialíticos. Durante las dos primeras semanas presentó episodios de dolor abdominal intermitente con fecatest positivo, que posteriormente desaparecieron y se interpretaron como propios de la enfermedad. Mientras estaba recibiendo tratamiento con plasmaféresis, presentó anemia aguda, requiriendo politransfusión y objetivándose anemia hemolítica microangiopática (LDH y bilirrubina elevadas, trombocitopenia hasta 45.000/mm, haptoglobinas indetectables, Coombs negativo, presencia de esquistocitos en sangre periférica: 4-6/campo). Dado que ya se habían completado las siete sesiones de plasmaféresis, se inició tratamiento con plasma fresco de forma inicial, pero ante la persistencia del cuadro, y para evitar exceso de inmunosupresión, se pautó tratamiento con inmunoglobulinas (0,5 mg/kg/día), recibiendo un total de cuatro dosis para completar 2 g/kg/día. La paciente, a la espera de recibir la última dosis de inmunoglobulinas, presentó episodio de edema agudo de pulmón con ecocardiograma que mostró miocardiopatía no dilatada con disfunción ventricular aguda

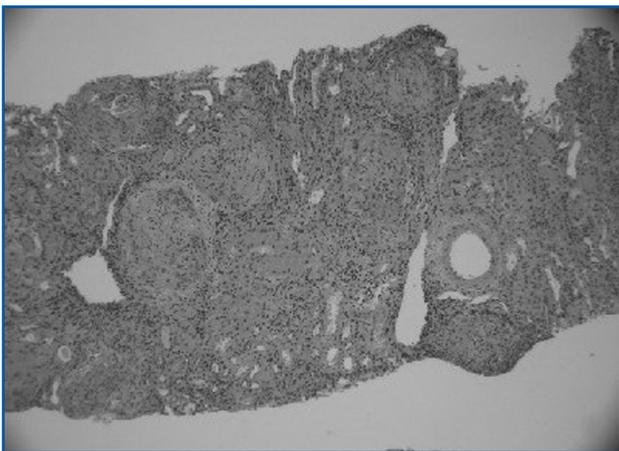


Figura 1. Glomerulos (5) de arquitectura totalmente destruida por una proliferación celular con reacción extracapilar que forma semilunas completas y ocupa todo el espacio urinario. El espacio intersticial reducido muestra infiltrado extenso, poco denso de tipo mixto con células plasmáticas y algunos polinucleares (H&E, x 200).

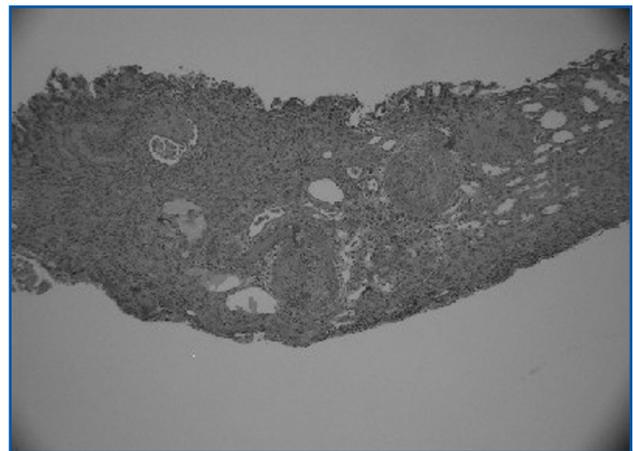


Figura 2. Glomerulos lesionados en diferente fase evolutiva desde fibrosis segmentaria a necrosis en la zona de los vasos yuxtarglomerulares. Ligerá fibrosis túbulo-intersticial (trícromico de Masson, x200).

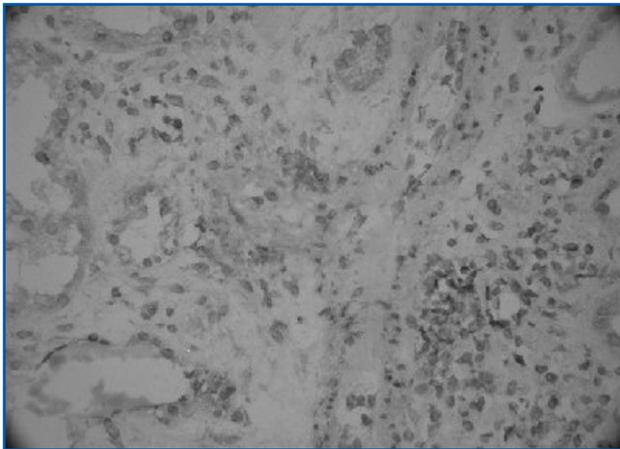


Figura 3. En los cortes de congelación se observa necrosis fibrinoide de la pared de una rama colateral a una arteriola (H&E, x 200).

(FEVI 32%), que con tratamiento vasodilatador y hemodialítico intensivo, mejoró. Se repitió el ecocardiograma a los 10 días del episodio, que mostró disfunción ventricular moderada (FEVI 49%). Al alta la paciente sigue programa de hemodiálisis sin presentar signos de hemólisis.

DISCUSIÓN

Presentamos un caso de PSH que se asocia a títulos bajos de anticuerpos c-ANCA, isotipo IgA, que presenta un cuadro renal con afectación extracapilar aguda. La PSH puede presentar una histología muy variable, desde lesiones mínimas mesangiales hasta lesiones de proliferación endo y/o extracapilar agudas. En esta entidad, a pesar de ser una vasculitis que afecta a vasos de pequeño calibre, rara vez se observa necrosis fibrinoide a nivel arteriolar en la biopsia renal. En una serie de 250 casos,³ tan sólo en dos se describe necrosis fibrinoide a nivel de arterias interlobares. Dado lo poco frecuente de esta lesión, no se dispone de información para otorgarle valor pronóstico, aunque dado que en otras entidades comporta mal pronóstico, cabe esperar que también lo comporte en ésta. Se desconoce si dicha afectación vasculítica se asocia más frecuentemente con ANCA IgA.

La asociación entre PSH y la presencia de anemia hemolítica microangiopática ha sido hallada en dos casos

de la literatura. En uno de ellos, una paciente de 40 años, ingresada por un cuadro sugestivo de enfermedad de Crohn, desarrolla durante el ingreso un cuadro de púrpura palpable, observándose en la biopsia cutánea e ileal vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA y C3. La paciente presentó un rápido deterioro de función renal y alteraciones biológicas de AHM en sangre periférica. No se realizó biopsia renal por las condiciones clínicas de la paciente, objetivándose recuperación clínica tras tratamiento conservador.

En el otro caso, un paciente de 73 años presentó un cuadro característico de PSH con afectación renal y cutánea. Tras iniciar tratamiento con corticoides, se observó deterioro progresivo de la función renal con signos de AHM. En la biopsia renal no se objetivó proliferación extracapilar y, en cambio, presentaba proliferación endocapilar con microangiopatía trombótica y depósitos de IgA en la inmunofluorescencia. El paciente se benefició de tratamiento con plasmaféresis, recuperando función renal hasta la normalidad. En este caso, la lesión de microangiopatía trombótica se observaba, tan sólo, a nivel glomerular y, probablemente por ello, obtuvo un rápido beneficio del tratamiento con plasmaféresis.

En nuestro caso, la lesión de necrosis fibrinoide vascular se asoció al desarrollo de AHM, la paciente estaba bajo tratamiento con plasmaféresis y la lesión renal no fue reversible. Dado que durante la plasmaféresis se eliminan distintos factores plasmáticos, y que la reposición se realizó con albúmina humana y plasma fresco en proporción 2:1, podemos especular que la lesión vascular inducida por la PSH, juntamente con la deplección de algunos factores plasmáticos, haya podido contribuir a la aparición del cuadro de AHM. No hemos podido caracterizar si la paciente desarrolló una afectación de predominio glomerular o vascular, dado que decidimos no rebiopsiar por el elevado riesgo de complicaciones y la falta de herramientas terapéuticas que se pudieran asociar a algún beneficio.

En resumen, documentamos la asociación entre PSH, anticuerpos c-ANCA IgA y AHM en una misma paciente que no se benefició del tratamiento con plasmaféresis.

Intoxicación por litio y proteinuria en rango nefrótico

Sánchez-Martos MD, Polaina-Rusillo M, Viedma-Chamorro G

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad colágeno-vascular caracterizada por la producción y el depósito excesivo de proteínas de la matriz extracelular en la dermis y en otros lugares del organismo, produciendo endurecimiento y pérdida de elasticidad de la piel, insuficiencia vascular, manifestaciones musculoesqueléticas y afección visceral particular a nivel del tubo digestivo, los riñones, los pulmones y el corazón.

La ES puede clasificarse en dos formas: la forma difusa y la forma limitada. La forma difusa se caracteriza por la rápida y grave afectación cutánea, que se extiende durante los primeros meses de la enfermedad a brazos, muslos y tronco. En cambio, la forma limitada se caracteriza por la limitación de la induración cutánea a zonas distales, a los codos y rodillas.

Tanto la forma sistémica, como la difusa, se asocian en ocasiones con otras enfermedades del tejido conectivo como el lupus eritematoso sistémico (LES), polimiositis, artritis reumatoide o síndrome de Sjögren, así como a otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas, como la tiroiditis de Hashimoto o la cirrosis biliar primaria.

La ES es una enfermedad rara. Su incidencia anual varía entre 3 y 19 nuevos casos por millón de habitantes. La prevalencia se estima entre 30 y 240 casos por millón de habitantes. La ES es más frecuente en las mujeres, variando la relación mujer: hombre desde 3:1 a 8:1,

según los estudios. La ES es rara en la infancia, su frecuencia aumenta en la segunda y tercera décadas de la vida y su incidencia es máxima en la cuarta década.

La incidencia de afectación renal en la esclerodermia es difícil de establecer, porque en los estadios iniciales y en las formas leves, las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden ser subclínicas, y porque, dada la larga evolución de muchos casos de esclerodermia, esta enfermedad puede coincidir con hipertensión arterial y/o nefropatías de otras etiologías. Se distinguen dos tipos: la forma aguda de la nefropatía de la esclerodermia (crisis esclerodérmica) y la forma crónica de nefropatía. Además, incluiremos las formas de superposición con otras enfermedades sistémicas (esclerodermia-LES, esclerodermia-vasculitis ANCA+ y esclerodermia-síndrome antifosfolípido).

CASO CLÍNICO

Varón de 36 años de edad con antecedentes personales de esclerosis sistémica (desde el año 2000), trastorno bipolar (desde el año 2001), ileitis terminal (desde diciembre de 2007), exfumador de 1 paquete/día, bebedor de fin de semana y consumidor habitual de marihuana hasta hace dos meses.

Estuvo en tratamiento con D-penicilamina durante varios años, tratamiento que fue suspendido al presentar molestias gástricas. Su tratamiento habitual era el siguiente: 30 mg de nifedipino oros, 6 mg de deflazacort, carbonato de litio, 10 mg de olanzapina y omeprazol.

El paciente es derivado por Salud Mental a nuestra consulta para estudio de insuficiencia renal al presentar analíticas previas (en los últimos 5-6 meses) con valores de creatinina plasmática en torno a 2 mg/dl, proteinuria e hipoalbuminemia.

Por tanto, iniciamos estudio en consulta. En la exploración física destacaba una limitación a la flexión de los dedos de la mano, el resto fue rigurosamente normal. Solicitamos analítica con los siguientes resultados: hemograma: hemoglobina: 11,5 g/dl; hematócrito: 35,8%; VCM: 85,2 fl; HCM: 27,3 pg; leucocitos: 26.700/mm³ (86,4% de neutrófilos, 4,1% de linfocitos y 7,2% de monocitos). Plaquetas: 511.000/mm³. Bioquímica: urea: 138 mg/dl; creatinina: 4,2 mg/dl; ácido úrico: 8,7 mg/dl; Ca: 8,7 mg/dl, P: 5 mg/dl; bilirrubina total: 0,29 UI/l; bilirrubina directa: 0,06 UI/l; glucosa: 117 mg/dl. Colesterol total: 157 mg/dl; triglicéridos: 166 mg/dl; GOT: 6 UI/l; GPT: 6 UI/l; GGTP: 18 UI/l; Na: 133 mEq/l; K: 5 mEq/l; proteínas totales: 5,4 g/dl; albúmina: 2,6 g/dl; PTH: 119 pg/ml; cistatina :C 2,7 mg/l. Proteinograma: albúmina: 2,48 g/dl; alfa 1: 8,7%; alfa 2: 20,9%; beta: 14,4% y gammaglobulinas: 10,4%. Inmunología: IgG: 579; IgA: 173; IgM: 67; C3: 110 mg/dl; C4: 23,5 mg/dl. ANA negativo, anti-dna negativo, ENA negativo. Anticardiolipina negativo. Factor reumatoide <9,8 UI/ml; PCR: 130 mg/l y VSG 47 mm. Serología: HBsAg: negativo; anti-HBs: 0; anti-HBc: negativo; y HVC: negativo.

Radiología: en la radiografía de tórax se observaron adenopatías hiliares calcificadas y paratraqueales derechas. Imagen nodular en campos superiores, que sugiere granulomas calcificados. En el TAC torácico se observan múltiples adenopatías mediastínicas e hiliares bilaterales, calcificadas, con morfología en cáscara de huevo. No se objetivaron hallazgos a nivel de parénquima pulmonar, pleura ni diafragma. La radiografía simple de abdomen fue normal. Ecografía renal: riñón derecho de 11 cm y riñón izquierdo de 11,5 cm de configuración y tamaño normales, sin signos de dilatación del sistema excretor.

Ante el diagnóstico ya establecido en el año 2000 de esclerosis sistémica, iniciamos tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (5 mg

deramipril cada 12 horas). Y, ante la presencia de una insuficiencia renal avanzada, recomendamos a Salud Mental la suspensión del tratamiento con carbonato de litio.

A los 15 días, el paciente acudió a Urgencias por un cuadro de náuseas, vómitos y dolor abdominal de varios días de evolución. En la analítica realizada se objetivó la presencia de unos niveles de litio en rango tóxico (4,4 mEq/l) e insuficiencia renal (Crp: 5,8 mg/dl y urea: 178 mg/dl). Se colocó un catéter venoso central y se realizó hemodiálisis urgente. La litemia se mantuvo en rango no tóxico, por lo que no fue necesario realizar nuevas sesiones de hemodiálisis.

Ante la sospecha de patología glomerular, se realizó biopsia renal percutánea izquierda que transcurrió sin incidencias. Como resultado anatomopatológico, hallamos: en la microscopía óptica se analizó un cilindro en el que se observaron 10 glomérulos, 2 de ellos esclerosados y 6 con semilunas epiteliales focales y circunferenciales, así como proliferación mesangial difusa y obliteración de luces capilares con un infiltrado inflamatorio mixto intersticial. El material en congelación no contenía glomérulos, por lo que no se pudo realizar inmunofluorescencia.

Con todo ello, llegamos al juicio clínico: glomerulonefritis proliferativa mesangial con proliferación extracapilar (en más del 50% de los glomérulos) en paciente con intoxicación por litio.

Respecto al tratamiento, fue valorado por Salud Mental, que decidió no reintroducir el litio y mantener la olanzapina. Desde el punto de vista renal, iniciamos tratamiento con tres bolos de 500 mg de metilprednisolona, prednisona a razón de 1 mg/kg/día y 900 mg de ciclofosfamida en bolos intravenoso mensual, ajustado a superficie corporal y función renal.

DISCUSIÓN

La prevalencia de la forma aguda de la nefropatía (crisis esclerodérmica) se estima en un 15% de los casos, presentándose la mayoría de ellos en enfermos con esclerodermia difusa. La prevalencia es mayor en la raza negra (21 frente al 7%). Aunque puede presentarse en cualquier momento, lo habi-

caso clínico

tual es que la crisis esclerodérmica sea una complicación muy precoz de la enfermedad en las formas difusas (dentro de los primeros cinco años de la enfermedad). El principal factor de riesgo lo constituye la rápida progresión de las lesiones cutáneas, por lo que, en caso de mala evolución de éstas, debe extremarse la vigilancia de la tensión arterial y de los marcadores de nefropatía.

Respecto a la nefropatía crónica de la ES, debemos saber que su prevalencia oscila entre un 60 y un 80%. La presencia de marcadores de afectación renal (proteinuria, signos bioquímicos de insuficiencia renal) o hipertensión arterial es mucho más frecuente que la prevalencia de crisis esclerodérmica. Estas alteraciones pueden ser consecuencia de la concurrencia, en un paciente esclerodérmico, de hipertensión arterial esencial, más frecuente en la población general, o de la superposición de otras enfermedades renales. Sin embargo, descartadas éstas, en la esclerodermia existe un tipo de nefropatía caracterizada por hipertensión arterial moderada, insuficiencia renal de lenta progresión y proteinuria no nefrótica con escasas alteraciones del sedimento. Esta nefropatía traduce la presencia de un parénquima renal crónicamente isquémico, a causa de las lesiones vasculares características de la esclerodermia.

En nuestro caso, realizamos el diagnóstico diferencial con una serie de entidades. En primer lugar, con una glomerulonefritis membranosa por ingesta de D-penicilamina, que se descartó con el diagnóstico anatomopatológico de la biopsia renal. En segundo lugar, con una amiloidosis renal por la ileitis terminal (enfermedad de Crohn), se descartó, al ser negativa la tin-

ción, rojo congo de la biopsia renal. En tercer lugar, con una intoxicación crónica por litio, que también descartamos por la biopsia renal, ya que no encontramos datos de tubulopatía crónica.

Respecto a los síndromes de superposición, se han encontrado asociaciones entre esclerodermia y otras enfermedades reumáticas como el LES, sugiriendo la existencia de mecanismos patogénicos comunes. Por tanto, en pacientes con manifestaciones clínicas que reúnen características de las dos entidades, pueden coexistir formas de nefropatía lúpica con lesiones de riñón de la esclerodermia. Por otra parte, se han descrito algunos casos de esclerodermia (hasta un 10%) que presentan ANCA y datos histológicos de glomerulonefritis necrotizante extracapilar y de riñón. Algunos de estos casos también presentan anticuerpos antimembrana basal y un patrón lineal de IgG en inmunofluorescencia. Serían, pues, casos híbridos de ANCA-vasculitis y esclerodermia, asociados, en ocasiones, con glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal. Esta asociación representa, para algunos, una nueva entidad que se ha relacionado con el tratamiento con D-penicilamina en enfermos con esclerodermia.

La curiosidad de nuestro caso radica en que, gracias a la determinación de la litemia, se pudo diagnosticar al paciente de una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) que, probablemente, en la situación clínica del p-ANCA, sumado a la ingesta de penicilamina, hayan podido contribuir a un desarrollo vasculítico con instauración de una forma extracapilar. Al carecer de inmunofluorescencia, nos es difícil determinar el tipo de patrón exacto de GNRP, aunque, dadas las características de la microscopía óptica, nos orientaría a una de tipo II.

Insuficiencia renal rápidamente progresiva y esclerodermia

Amézquita Y¹, Puig C¹, Caldes S¹, Saiz A², García de la Peña P³, Galeano C¹, Hernández J⁴, Quereda C¹

¹ Servicio de Nefrología. ² Servicio de Anatomía Patológica. ³ Servicio de Reumatología. ⁴ Servicio de Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

La esclerodermia o esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por infiltrados inflamatorios tempranos seguidos por fibrosis en la piel y órganos internos; calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias. La afectación renal está habitualmente en relación con el cuadro clínico conocido como “crisis renal esclerodérmica” (CRE), caracterizado por hipertensión arterial (HTA) severa, retinopatía hipertensiva e insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva (IRPP) con niveles elevados de actividad de renina plasmática. También existe un tipo de nefropatía caracterizada por HTA moderada, insuficiencia renal de lenta progresión y proteinuria no nefrótica con escasas alteraciones del sedimento, esto traduce la presencia de un parénquima renal crónicamente isquémico a causa de las lesiones vasculares características de la ES. Por otra parte, se han descrito formas de solapamiento entre esclerodermia y otras enfermedades reumáticas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide,) sugiriendo la existencia de mecanismos patogénicos comunes. Se ha descrito que, hasta un 10% de pacientes con esclerodermia presentan una IRRP, con tensión arterial normal y anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos perinucleares (p-ANCA) de especificidad antimieloperoxidasa (MPO) y datos histológicos de glomerulonefritis (GN) extracapilar tipo III pauciinmune, indistinguible de la vasculitis de pequeño vaso.

Presentamos a continuación el caso de una paciente con diagnóstico de esclerosis sistémica e hiper-

tensión pulmonar severa que desarrolló IRRP sin hipertensión arterial. Asociada a p-ANCA y en la que la biopsia renal evidenció GN extracapilar tipo III pauciinmune.

CASO CLÍNICO

Mujer de 52 años con antecedentes de hipertensión pulmonar primaria, diagnosticada desde 2003 de ES con afectación cutánea localizada, con compromiso vascular (fenómeno de Raynaud, úlceras digitales), esofágica; que se encontraba en tratamiento estable con Bosentan, iloprost, sintrom, enalapril y oxígeno domiciliario, desde 2003 en seguimiento en las consultas de nefrología por creatinina en torno a 1,3 mg/dl, FG-MDRD-4: 53 ml/min.

En el transcurso de tres meses la creatinina aumentó hasta 4,2 mg/dl asociado a microhematuria, sin oliguria, motivo por el cual fue ingresada.

En el examen físico, la tensión arterial era de 100/50 mmHg, cicatrices en pulpejos de úlceras digitales y calcificaciones en partes blandas, esclerodactilia, auscultación pulmonar y cardiaca normal. Abdomen sin hallazgos patológicos, extremidades sin edemas.

En los datos de laboratorio: hemoglobina: 10,7 g/dl, hematocrito: 32,1 %, VMC: 88, plaquetas: 265.000 mm³, leucocitos: 8.200 mm³, neutrofilos: 5800 mm³, linfocitos: 1.500 mm³. Test de Coombs directo e indirecto: negativo; haptoglobina y reticulocitos: normales.

caso clínico

Creatinina: 4,26 mg/dl; urea: 170mg/dl; FG-MDRD-4: 12 ml/min; iones: normales; proteínas totales: normales; proteinuria: 1,24 g/24 h, con sedimento urinario de 15-20 hematias/campo, 6-8 leucocitos/campo y ocasionales cilindros hemáticos.

Perfil hepático y coagulación: normal. El estudio inmunológico que incluía complemento, crioglobulinas, ANA, ENA, anti-DNA fueron normales o negativos.

Ac anti-centrómero: positivo; ANCA: c-ANCA negativo, p-ANCA positivo (17 U/l).

La serología para virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis C y B fueron negativas.

Se realizó biopsia renal percutánea (figura 1) bajo control ecográfico que mostró siete glomérulos por plano de corte. Cuatro glomérulos con semilunas; tres semilunas celulares y una semiluna fibrosa. Los tres glomérulos restantes únicamente presentaban una discreta expansión mesangial. Intersticio infiltrado inflamatorio linfocitario, algún foco de atrofia tubular y fibrosis. Vasos sin alteraciones. Inmunofluorescencia directa negativa para IgG, IgM, IgA y C3. Diagnóstico de GN extracapilar pauciinmune (figura 1).

Se instauró tratamiento de inducción con 1 mg/kg/día de prednisona durante un mes con pauta descendente hasta mantener 20 mg/día al tercer mes y bolos de ciclofosfamida en dosis de 15 mg/kg cada dos semanas los tres primeros meses, además se suspendió el Bo-

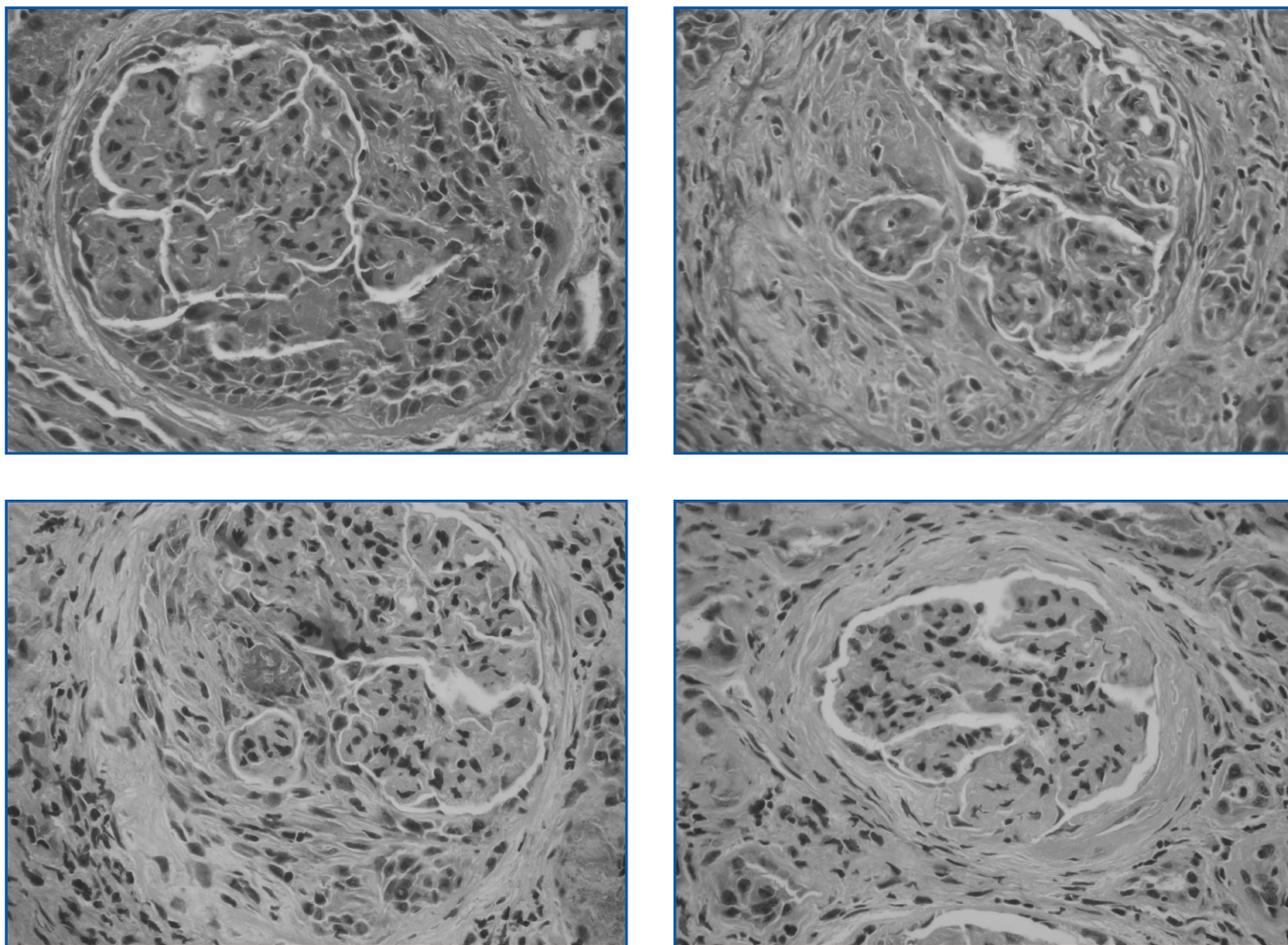


Figura 1. Glomérulos con semilunas en distintas fases evolutivas (epileliales y fibrosas) e imagen de necrosis fibrinoide glomerular focal (técnicas H-E y tricrómico de Masson).

sentan, lloprost y enalapril. A los tres meses de iniciarse el tratamiento, la creatinina se encontraba en 2,3 mg/dl, la hematuria disminuyó hasta 7-10 hem/campo y la proteinuria se mantenía en 1,2 g/24 h.

Se continuó la fase de mantenimiento con prednisona a dosis bajas 10 mg/día y ciclofosfamida en pulsos IV cada mes hasta completar 10 bolos, permaneciendo la creatinina en 1,9 mg/dl, disminuyendo la proteinuria 0,9 g/24 h y hematuria 2-3 hem/c.

Por lo cuál se decidió continuar tratamiento con prednisona y azatioprina. Un mes después de instaurarse este tratamiento, la paciente ingresó por pancreatitis aguda severa secundaria al tratamiento con azatioprina, con evolución lenta pero con resolución del cuadro clínico. Actualmente, la paciente se mantiene en tratamiento con dosis bajas de prednisona manteniendo la función renal estable.

DISCUSIÓN

La CRE es una causa común de fracaso renal agudo en la ES que cursa con HTA maligna, retinopatía hipertensiva y ausencia de sedimento urinario activo. Es una complicación muy precoz de la enfermedad en la forma cutánea difusa, que responde a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), y si no se trata puede llegar a la insuficiencia renal avanzada en corto plazo. También se ha descrito, aunque de manera extraordinaria, la asociación de ES y vasculitis necrotizante asociada a los ANCA. Endo et al. fueron los primeros en describir a seis pacientes con ES que presentaban IRRP asociado con MPO-ANCA y que en la biopsia renal se evidenciaba una GN con proliferación extracapilar. Los ANCA, siempre de especificidad MPO, están presentes en el 6-9% de los pacientes con ES, tanto en sus formas limitadas cutáneas como sistémicas, aunque sólo un pequeño número de casos cursan con manifestaciones clínicas de vasculitis sistémica, vasculitis limitada al riñón como nuestro caso o afectación exclusivamente pulmonar.

Endo et al compararon enfermos con ES y compromiso renal que mostraban positividad ANCA o eran ANCA negativos. Típicamente, los ANCA se relacio-

nan a un rápido deterioro de la función renal con TA normal, sin retinopatía hipertensiva, ni elevados valores de Actividad de renina plasmática y varios de estos casos mostraban positividad para otros anticuerpos (anti-DNA, anti Scl-70, anti-nRNP). En nuestro caso, la paciente solo tenía positivo el anticentrómero. Por otro lado, el compromiso renal se presenta con un mayor tiempo de evolución de la ES (aproximadamente siete años), a diferencia de los pacientes con crisis renal esclerodérmica, en los que por lo general es de tres años. A diferencia de lo referido en la literatura, el caso presentado por nosotros sólo tenía cuatro años de evolución de la ES en el momento que presentó la vasculitis de pequeño vaso.

La hemorragia alveolar ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con múltiples autoanticuerpos y ANCA positivos.

Se han encontrado asociaciones entre ES y otras enfermedades autoinmunes como LES o artritis reumatoide, sugiriendo la existencia de mecanismos patogénicos comunes. Pueden coexistir formas de nefropatía lúpica con lesiones de riñón de la esclerodermia, lo que correspondería a formas de solapamiento, que también pueden ser vistas en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, artritis reumatoide y otras (tabla 1).

Los hallazgos en la biopsia renal de la CRE muestran estrechamiento de la luz de las arterias interlobares y

Tabla 1. Nefropatía de la esclerodermia

1. Forma aguda de nefropatía esclerodérmica (crisis esclerodérmica)
2. Forma crónica de nefropatía esclerodérmica
3. Síndromes de superposición:
 - Esclerodermia/lupus eritematoso
 - Esclerodermia/síndrome antifosfolípido
 - Esclerodermia/ANCA-vasculitis
4. Complicaciones renales de la terapéutica
5. Coincidencia de esclerodermia con hipertensión
6. Arterial esencial u otras nefropatías

caso clínico

necrosis fibrinoide de la pared arterial, mientras que los relacionados con ANCA no muestran cambios en las arterias pero desarrollan una GN con proliferación extracapilar tipo III como lo confirman Tomioka et al., al hacer un listado de los casos publicados en la literatura médica de pacientes con ES y TA normal, desde 1946. Estos hallazgos también se confirmaron en la biopsia de nuestra paciente.

El uso de D-penicilamina se ha relacionado como un factor predisponente para la IRRP en los pacientes con ES, presentando manifestaciones clínicas de vasculitis con afectación renal, asociado por lo general a p-ANCA (MPO) positivo y GN con proliferación extracapilar, que suele tener lugar después de un periodo variable de tratamiento con D-penicilamina, que oscila entre cinco meses y cinco años, nuestra paciente no había recibido este medicamento durante la evolución de la enfermedad.

La IRRP asociada a ANCA positivo en pacientes con ES usualmente son tratados con altas dosis de corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis. Diversos autores describen la respuesta adecuada a diferentes dosis de prednisona y ciclofosfamida.

Omote et al. muestran la mejoría de la función renal y el aumento de la supervivencia con el uso de la plasmaféresis. En nuestro caso, el uso de prednisona y ciclofosfamida ha tenido una respuesta favorable en la función renal y la disminución de los títulos p-ANCA.

Por tanto, existe otras formas de nefropatía en los pacientes con ES, diferentes a la crisis renal esclerodérmica. La aparición de IRRP, que cursa con cifras de TA normal y microhematuria, debe hacer sospechar la vasculitis de pequeño vaso pauciinmune asociada a p-ANCA (MPO). El inicio precoz del tratamiento inmunosupresor puede mejorar la función renal y aumentar la supervivencia.

Paciente con recidiva de nefritis intersticial inmunoalérgica y necesidad vital de mantener el fármaco responsable

Caballero J, Bengoa I, González E

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

El virus varicela zóster (VVZ) es un alfa-herpes virus neurotrófico que pertenece a la familia *herpesviridae* e infecta exclusivamente al hombre. La afectación en forma de encefalitis varicelosa (1,7 casos por cada 100.000 de varicela), que puede ser precoz o tardía, cursa con afectación del sensorio, convulsiones y/o trastornos motores. Las encefalitis varicelosas sin tratamiento tienen una mortalidad del 5 al 20%, y dejan secuelas en el 15% de los casos.

El aciclovir fue el primer nucleósido antiviral con actividad selectiva frente a la familia *herpesviridae*, que combina su utilidad clínica con su bajo perfil de toxicidad; y hoy en día es el antiviral indicado en el tratamiento de complicaciones sistémicas de infecciones por el VVZ.

La administración oral de aciclovir puede producir molestias gastrointestinales y cefalea. En su administración IV, se han reportado casos de disfunción renal reversible, debido a nefropatía por formación de cristales. Son pocos los casos descritos en la literatura mundial en los que el mecanismo de lesión renal es una nefritis intersticial; y en el caso que reportamos, la situación clínica del paciente hace imposible suspender el tratamiento antiviral, con la consecuente perpetuación en el tiempo de la agresión inmunológica contra el tejido renal.

CASO CLÍNICO

Varón de 58 años de edad, sin antecedentes de reacción adversa medicamentosa conocida, que no

refería hábitos tóxicos ni enfermedades relevantes previas.

El paciente acude al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por dolor en miembro superior derecho, con lesiones cutáneas sugerentes de herpes zóster. Se inició tratamiento con antivirales (125 mg/12 h de Nervinex®-Brivudina) y analgesia. En los días siguientes, el paciente comenzó a presentar náuseas y vómitos, disminuyendo la ingesta de alimentos; evolucionando clínicamente con confusión, cefalea y presentando finalmente una crisis generalizada tónico-clónica. A su llegada al Servicio de Urgencias, se encontraba con una TA de 120/75, una FC de 84 lpm, afebril, con exploración física normal, salvo lesiones herpéticas en dermatoma C5 y C6, compatibles con herpes zóster en fase cicatrizal; y, desde el punto de vista neurológico, estaba consciente, bradipsíquico e hipoproséxico, con pares craneales normales, sin focalidad motora, sin signos meníngeos y sin reflejos patológicos. En la analítica inicial destacó: glucosa: 157 mg/dl; LDH: 276 UI/l; creatinina: 0,58 mg/dl; proteínas totales: 7,32 g/dl; albúmina: 4,25 g/dl; perfil hepático: normal; Na: 105 mEq/l; K: 4,2 mEq/l; Cl: 74 mEq/l; amonio: normal. Hemograma: Hb: 14,1 g/dl; leucocitos: 6.320 (diferencial normal); plaquetas: 210.000. Se realizó una punción lumbar que fue normal (29 células mononucleares, 10 hematíes, con glucosa y proteínas normales). El caso se interpretó como una hiponatremia aguda sintomática con sospecha de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIDAH). Se inició tratamiento de la hiponatremia, con restricción hídrica y reposición de sodio, asociando aciclovir por la posibilidad de encefalitis por VVZ.

La evolución inicial del paciente fue excelente, mejorando la hiponatremia en las primeras 48 horas y quedando prácticamente asintomático al tercer día del ingreso.

Fue valorado por el servicio de Nefrología al objetivarse deterioro de la función renal en una analítica de control a las 48 horas de tratamiento con aciclovir, con elevación de creatinina a 3,4 mg/dl (creatinina al ingreso: 0,58). Ante la posibilidad de nefropatía por depósito intratubular de cristales por aciclovir, se comentó con sus neurólogos tratantes, y puesto que el paciente había mejorado de manera rápida al corregir la hiponatremia, consideraron que la posibilidad de encefalitis por varicela era muy baja, por lo que suspendieron el aciclovir. En el siguiente hemograma, se observó importante eosinofilia (1.190 eosinófilos absolutos) y, ante la posibilidad de nefritis inmunológica, se decidió practicar una biopsia renal urgente (figura 1) en la que se observaron 11 glomérulos que no mostraron lesiones histológicas relevantes. La lesión predominante se encontraba en el intersticio, donde se observaba un denso y difuso infiltrado linfocítico con monocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Los vasos no mostraban lesiones relevantes. Ante esta situación, y sin contraindicación neurológica, se inició tratamiento con esteroides, con lo que se normalizó la función renal.

Durante la siguiente semana, en la exploración neurológica sólo se evidenciaba una mínima inatención, que se consideró secundaria a la medicación administrada para el dolor neuropático (gaba-

pentina, tramadol y amitriptilina). Se practicó un EEG y una RMN, cuyos resultados fueron normales.

Días más tarde, el paciente presentó un cuadro fluctuante del nivel de conciencia y alteración de la conducta con episodios de agitación y agresividad, con fiebre mantenida de 38 °C, observándose en la exploración una disfasia mixta de predominio sensitivo. Se realizó punción lumbar en la que se demostró un franco empeoramiento del líquido cefalorraquídeo con pleocitosis con predominio mononuclear e hiperproteinorraquia. Ante el diagnóstico de encefalitis viral, confirmado con el resultado positivo de la PCR, y en líquido cefalorraquídeo para VVZ, se reinició tratamiento con aciclovir IV. El TAC realizado ese día evidenció una posible hipodensidad temporal izquierda. La RMN realizada dos días después (figura 2) evidencia hiperintensidad de señal del córtex basal del lóbulo temporal izquierdo, que se extiende al córtex de la ínsula y a la base del lóbulo frontal izquierdo con afectación predominante de la sustancia gris. Tras la administración de contraste, existe una captación cortical temporal izquierda y, en menor grado, frontal basal izquierda. Existe efecto de masa del lóbulo temporal sobre el uncus. La imagen es altamente sugestiva de

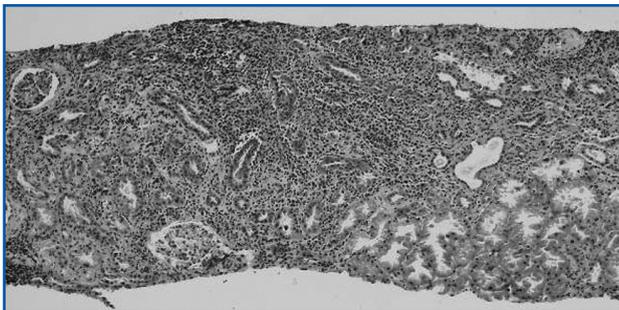


Figura 1. Biopsia renal: nefritis intersticial inmunológica aguda.

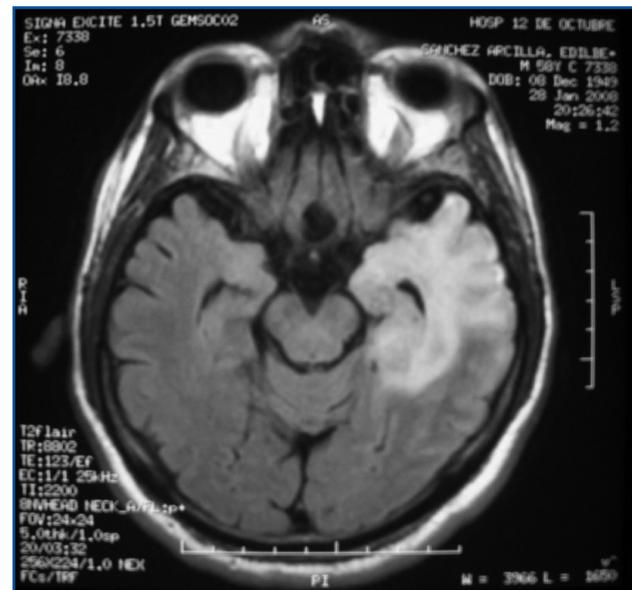


Figura 2. RMN craneal: gran afectación de lóbulo temporal, igual a la observada en los casos de encefalitis por virus de la familia herpesviridae.

encefalitis herpética. El EEG mostró enlentecimiento difuso de la actividad de fondo asimétrico, estando la actividad suprimida en el hemisferio izquierdo.

Al quinto día de reiniciar el aciclovir, el paciente volvió a presentar deterioro de la función renal, igual que había sucedido al ingreso, alcanzando una creatinina de 2,79 mg/dl y asociando de nuevo eosinofilia en sangre. Dado que en ese momento presentaba una complicación viral grave, la suspensión del tratamiento antiviral implicaba un muy alto riesgo vital. Por este motivo, se decidió mantener el aciclovir e iniciar prednisona 60 mg/24 horas. Con este tratamiento, la evolución fue excelente, volviendo la creatinina a la normalidad en tres días y manteniéndose durante el resto del tratamiento con aciclovir, con el que completó tres semanas.

DISCUSIÓN

La nefritis intersticial aguda es, con frecuencia, inducida por fármacos, aunque también puede presentarse relacionada con infecciones o asociada a otros procesos inmunológicos (sarcoidosis, lupus, Sjögren). En el caso de los fármacos, la lista de los medicamentos causales sería interminable, aunque destacan los AINE, las penicilinas y las cefalosporinas, la rifampicina, las sulfonamidas (furosemida, tiacidas, trimetoprim sulfametoxazol) y el alopurinol, quizás por la frecuencia de su uso.

El tiempo entre el inicio del fármaco y el deterioro de la función renal es muy variable, desde tan sólo un día, a periodos tan largos como en el caso de los AINE, entre los que se describen latencias de varios meses. En el caso de nuestro paciente, el aumento de la creatinina se observó al segundo día del tratamiento con aciclovir iv.

Si bien la insuficiencia renal puede ocurrir debido a la precipitación y formación de cristales de aciclovir en los túbulos renales, especialmente si se administra en forma concurrente con medicamentos nefrotóxicos o en pacientes inadecuadamente hidratados o con deterioro renal sin la apropiada reducción de la dosis, el incremento brusco en el recuento de eosinófilos en sangre periférica, al tercer día de tratamiento, sugirió la posibilidad de una nefritis intersticial de origen inmunoalérgico.

La tríada clásica de exantema cutáneo, fiebre y eosinofilia sólo puede presentarse en el 30% de los casos y se ha descrito especialmente ausente en las nefritis secundarias a la ingesta de AINE. En general, el cuadro clínico se completa con la presencia de fracaso renal, en algunos casos asociado a hipertensión arterial, dolor en flanco, edema y oliguria en el 20-30% de los casos.

La biopsia renal se considera el estándar de oro en el diagnóstico de la nefritis intersticial inmunoalérgica. No obstante, la histología no es necesaria cuando la sospecha diagnóstica está bien fundada y el medicamento puede ser suspendido. Por ello, existen indicaciones aceptadas para efectuar el estudio histológico, como son la ausencia de mejoría al suspender el medicamento sospechoso, insuficiencia renal aguda antes de iniciar el tratamiento, diagnóstico incierto y cuando el fármaco potencialmente tóxico es indispensable para el paciente. En nuestra situación, decidimos realizar la biopsia ante los dos procesos fisiopatológicos posibles de nefropatía por aciclovir y las implicaciones terapéuticas del mismo. El resultado de la biopsia fue concluyente: nefropatía intersticial aguda.

El abordaje inicial fue el habitual: se suspendió el fármaco implicado y se pautaron bolos de metilprednisona. A las 72 horas de suspender el aciclovir e iniciar el corticoide, la creatinina se había normalizado.

Otro aspecto llamativo al momento del ingreso del paciente al Servicio de Urgencias era la grave hiponatremia y la consecuente hipoosmolaridad plasmática que presentaba. El cuadro correspondía a un síndrome de SIADH, que en un principio se asumió asociado a la posible encefalitis viral del paciente. En el SIADH se observa una secreción inadecuadamente elevada de hormona anti-diurética para la hipoosmolaridad plasmática existente, produciendo una hiponatremia hipoosmolar euvolémica, con una orina más concentrada que el plasma. Sus causas son múltiples, y se considera que un 2,5% de todos los pacientes ingresados tienen algún grado de SIADH, la gran mayoría de ellos subclínico. Los casos más agudos se ven asociados a tumores, enfermedades pulmonares, trastornos del sistema nervioso central, lupus eritematoso sistémico o hipertensión renovascular. Desde el inicio, se realizó reposición del déficit de sodio

plasmático, además de restricción de la ingesta de agua libre; de esta forma se corrigieron las alteraciones hidroelectrolíticas, a la vez que se observaba mejoría clínica del paciente hasta quedar completamente asintomático al tercer día de su ingreso.

El problema surgió una semana después, cuando el paciente se deterioró desde el punto de vista neurológico, y tanto las pruebas de imagen como el líquido cefalorraquídeo indicaron la presencia de una encefalitis viral, y la PRC en LCR para el VVZ es reportada positiva. En este momento, el aciclovir se hace indispensable para la vida del paciente y se inicia nuevamente su administración por vía intravenosa, vigilando estrechamente la función renal.

La encefalitis asociada con el herpes zóster típicamente se presenta con cefalea, malestar y confusión de días a semanas después de la erupción cutánea del zóster. Las complicaciones neurológicas del VVZ están asociadas con una gran morbimortalidad; mayor en los casos de herpes zóster que en los casos de varicela aguda. La encefalitis por zóster es más frecuente y aguda en pacientes inmunocomprometidos, siendo muy raras en sujetos inmunocompetentes, e incluso pudiendo aparecer en pacientes sin historia de lesiones cutáneas. En este paciente, las evaluaciones repetidas de VIH resultaron negativas, y la evaluación de las poblaciones linfocitarias e inmunoglobulinas fue normal.

También se consideró la posibilidad de una encefalitis por herpes simple, ya que la clínica y la radiología son típicas de esta entidad. Esta sospecha diagnóstica se descartó razonablemente con la negatividad repetida de la PCR de VHS en LCR. Con las pruebas complementarias también se descartó que se tratase de una meningoencefalitis bacteriana, tuberculosa, fúngica o por bacterias de otro origen.

El tratamiento de la encefalitis por VVZ debe hacerse con aciclovir intravenoso en dosis de 10 mg/kg cada 8 horas durante 21 días. Los nuevos agentes antivirales valaciclovir y famciclovir son efectivos en el tratamiento de las lesiones cutáneas, pero no existen estudios

que prueben su utilidad en el tratamiento de esta grave complicación neurológica. Existen informes aislados de tratamientos eficaces con ganciclovir, pero sólo son casos individuales. La experiencia del Servicio de Neurología de nuestro hospital, en cuanto a encefalitis por VVZ, incluía tres pacientes en el último año; con un resultado poco alentador (dos fallecidos, uno con importante secuela neurológica), todos estos pacientes eran VIH negativos y a ninguno de ellos se le detectó un déficit de inmunidad específico. Por esta razón, consideraron completar al menos dos semanas de tratamiento intravenoso con aciclovir antes de pensar en otra opción terapéutica.

La función renal se deterioró al quinto día de tratamiento y, ante el concepto de Neurología, decidimos asociar 60 mg de prednisona cada 24 horas, con lo cual, la creatinina se normalizó al tercer día, lográndose mantener 21 días de aciclovir intravenoso, permaneciendo durante todo este tiempo con función renal normal.

Desde el punto de vista neurológico, el paciente pasó de tener una afasia global a una afasia leve de predominio sensitivo, junto con un déficit de memoria anterógrada que, aunque se espera que mejore en los próximos meses, es previsible que alguna secuela sea inevitable.

En resumen, se debe tener en cuenta que un mismo agente puede tener diferentes mecanismos de lesión renal y, en caso de duda, el diagnóstico sólo puede confirmarse por biopsia.

Y más importante aún, en los casos de las nefritis intersticiales inmunoalérgicas, en el que no es posible la retirada del fármaco causal, el uso concomitante de corticoides, iniciados en forma precoz, puede minimizar, e incluso evitar por completo, la agresión inmunológica contra el riñón. Éste es el caso de nuestro paciente, que después de cuatro meses presenta una función renal normal, con creatinina de 0,75 mg/dl, filtrado glomerular (MDRD) de 113,6 mil/min y un sedimento urinario normal.

Nefropatía lúpica tipo IV con función renal normal

Delgado J¹, Ramos F¹, Medina I²

¹Servicio de Nefrología. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

CASO CLÍNICO

Nuestro caso es el de una paciente mujer de 21 años sin alergias medicamentosas conocidas, que no era ni hipertensa ni diabética y sin antecedentes familiares de enfermedades renales o autoinmunes. Fue diagnosticada de lupus eritematoso sistemático en agosto del 2006 por un primer episodio de fiebre, serositis (pericarditis, pleuritis), artralgias, con anticuerpos antinucleares (ANA), antidsDNA, antihistonas y complemento disminuido. Los anticuerpos anticardiolipina IgG fueron positivos en dos ocasiones. No había sufrido episodios trombóticos previamente. En esta ocasión, fue tratada con hidroxicloroquina y prednisona en pauta descendente hasta la suspensión por los reumatólogos de su hospital de referencia. En ese momento, la función renal era normal y no tenía proteinuria.

El segundo brote, estando ya en tratamiento con hidroxicloroquina, fue en noviembre del 2007 y cursó de nuevo con un cuadro de serositis. En esta ocasión, se objetivó una proteinuria de 1 g/24 horas sin que dispongamos de inmunoelectroforesis. En el sedimento de orina se observaron 15-20 hematíes por campo, más de 50 leucocitos por campo y cilindros grasos; la función renal seguía siendo normal. Por estos motivos, fue derivada a nuestro centro, donde se decidió su ingreso para biopsia. A su llegada, la paciente presentaba una tensión arterial (TA) de 105/65 mmHg, un peso de 59,2 kg, una frecuencia cardiaca de 89 latidos por minuto y estaba afebril. En la exploración física, destacaban edemas maleolares mínimos con fóvea.

En cuanto a las exploraciones complementarias, en los análisis encontramos una hemoglobina de 11,4 g/dl con hematocrito de 33,9%; VCM: 87,2 fl; HCM: 28,6 pg; CHCM: 33,9 g/dl; 6.500 leucocitos con fórmula normal y 303.000 plaquetas. En la bioquímica en sangre destacaban los siguientes valores: VSG: 19; hierro: 33 µg/l; ferritina: 114 µg/l; transferrina: 58,0 mg/dl con saturación de transferrina del 13,1%; proteínas: 6,3 g/dl; urea: 21 mg/dl; y creatinina: 0,69 mg/dl. El perfil hepático, lipídico y los tiempos de coagulación eran normales. En las pruebas de función renal encontramos una proteinuria de 1,8 g/24 h y con un cociente proteínas/creatinina de 2,6; un aclaramiento de creatinina de 109,2 ml/min con un volumen de diuresis de 1.650 cm³/24 h. El filtrado glomerular calculado con la formula MDRD era de 106 ml/min; y la fórmula de Cockcroft Gault, de 113,6 ml/min. En el estudio inmunológico se obtuvieron títulos de anticuerpos antinucleares 1/320, antidsDNA 397; antihistonas 336; anticardiolipina IgG 15 e IgM negativos, con C3 y C4 disminuidos. La PCR era de 0,91 mg/dl. Se realizó biopsia renal y, ante la aparición de la proteinuria con función renal normal (a la espera de los resultados de la biopsia) y con la sospecha de un nuevo brote con afectación renal, se inició tratamiento con bolos de 500 mg de metilprednisolona intravenosa (iv.) durante tres días, para continuar después con 1 mg/kg/día de prednisona por vía oral. Simultáneamente, se inició tratamiento con 1 g/12 h por vía oral de micofenolato mofetil; y con 10 mg/24 h por vía oral de enalapril, además de 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) ante la posibilidad de un síndrome antifosfolípido. Al recibir la biopsia, informada como nefritis lúpica segmentaria y difusa, con sig-

caso clínico

nos de actividad 12/24 (proliferación endocapilar, necrosis fibrinoide, semilunas celulares, núcleos con cariorexis) y de cronicidad 2/12, compatible con estadio IV (figuras 1 y 2), el tratamiento inmunosupresor se modificó, suspendiendo el micofenolato y comenzando con bolos de ciclofosfamida IV mensuales durante seis meses. La paciente fue dada de alta y se hizo el seguimiento ambulatorio en consultas. Después de cuatro meses, la paciente ha recibido tres bolos de ciclofosfamida iv., el primero de 750 mg y los demás de 500 mg. Además, continúa en tratamiento con prednisona, 100 mg/24 h de AAS y 20 mg/24 h de enalapril. La función renal sigue normal, con filtrado glomerular calculado con la fórmula de MDRD de 112,5 ml/min, la proteinuria es de 1,9 g/24 h, con un cociente proteínas/creatinina de 2,5. En el sedimento de orina se observan escasas células de epitelio escamoso (1-5 mcl), 15-20 hematíes por campo y 30-40 leucocitos por campo. La TA es de 110/70 mmHg y los edemas maleolares desaparecieron. Los títulos de ANA han bajado hasta ser sólo detectables, el complemento se ha mantenido en cifras de entre 45 y 55 el C3, y 5 y 6 el C4 con una PCR de 1,2 mg/dl.

La nefropatía lúpica sigue siendo una de las principales causas de proteinuria en el adulto, y por tanto también de biopsia. Se trata de una entidad en la que la correlación clínico-histológica es difícil, por ser un cuadro clínico de presentación altamente pleomórfica y porque la afectación renal puede ser de tipo mixto, coincidiendo lesiones agudas y crónicas con diferente repercusión glomerular, intersticial y vascular. El objetivo de las clasificaciones histológicas, así como de los índices de actividad es diferenciar aquellas lesiones reversibles más susceptibles de un tratamiento inmunosupresor agresivo (donde incluiríamos los tipos III, IV y V) de las lesiones con irreversibilidad y con evolución hacia la insuficiencia renal crónica, como la tipo VI, caracterizada por la esclerosis glomerular y la fibrosis intersticial. También es una enfermedad dinámica, en la que la transformación de un tipo a otro ocurre entre un 10 y un 50% de los casos. También son cambiantes los mecanismos fisiopatológicos que ocurren a nivel renal, predominando en un primer momento los mecanismos inmunológicos, y después, en los periodos crónicos, los no inmunológicos como la proteinuria, la hiperfiltración y la vasculopatía hipertensiva, que favorecen la pérdida definitiva de función renal, lo cual debe reflejarse en el tratamiento.

Las recomendaciones actuales por el tipo de lesiones que presenta la biopsia de nuestra paciente, una nefropatía lúpica tipo IV con signos de actividad, sugieren un régimen de inducción con bolos de metilprednisolona iv. durante tres días, seguido de pulsos mensuales de ciclofosfamida iv. asociada a prednisona oral, con el que se consiguen hasta un 86% de remisiones. La duración del tratamiento no está definitivamente establecida, pero en la mayoría de ensayos clínicos oscila entre dos y seis meses. El micofenolato mofetil cada vez cuenta con más estudios que avalan su uso en nefropatía lúpica con afectación leve, sobre todo en pacientes que no toleran la ciclofosfamida. No obstante, los estudios comparativos entre ambos todavía son insuficientes para detectar diferencias en la aparición de enfermedad renal terminal o mortalidad.

La respuesta al tratamiento, según los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología en el 2006, establece que, además de la remisión de síntomas, en la afectación renal hay mejoría si el FG aumenta un 25% respecto al inicio del tratamiento, y que hay empeoramiento si disminuye un 25%. En nuestro caso, en ese sentido no podríamos valorarla, porque partimos de una función renal normal. Por otra parte, en cuanto a la proteinuria, se considera que hay una

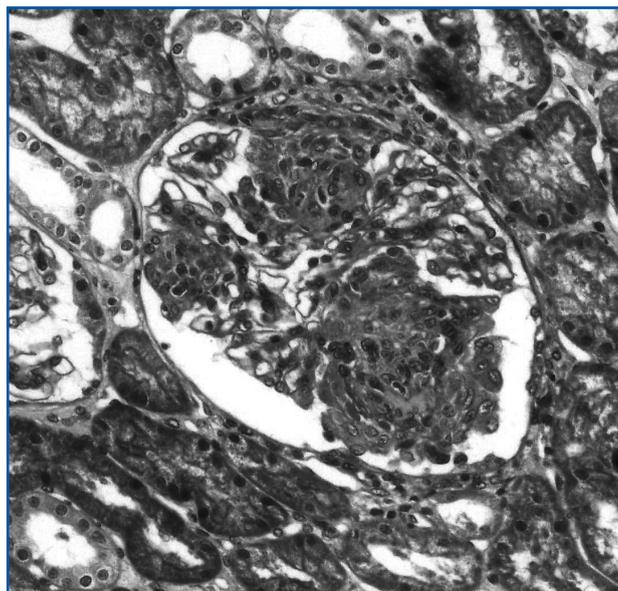


Figura 1. Tinción tricolor. Semiluna celular. Proliferación endocapilar con anulación de las luces capilares.

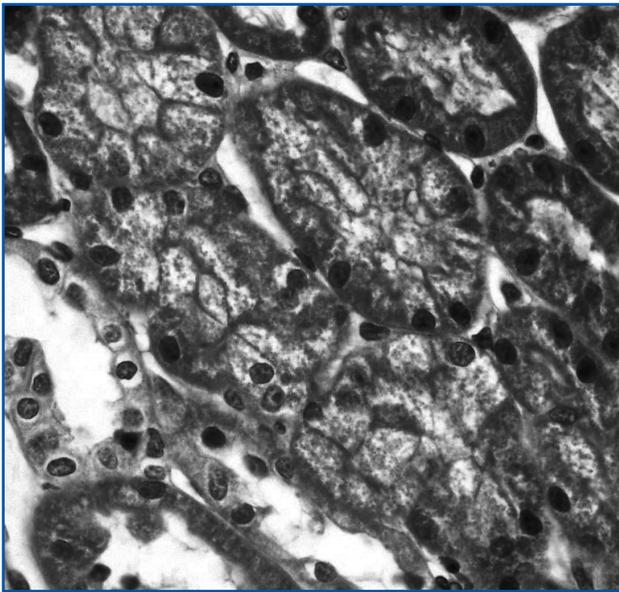


Figura 2. Tinción tricolor. Degeneración vacuolar del epitelio.

respuesta parcial si el cociente proteínas/creatinina disminuye un 50%, y se sitúa entre 0,2 y 2, completa si es inferior a 0,2 y considera empeoramiento si hay un incremento del 100%. En relación con el sedimento de orina, la respuesta al tratamiento se traduce en que sea un sedimento sin signos de actividad. Estos criterios difieren de los del *National Health Institute*, que entiende por remisión completa un descenso de creatinina del 130% res-

pecto a la mejor creatinina durante el tratamiento con proteinuria de 24 h menor a 1 g y sedimento de orina no activo. Se considera que hay una respuesta parcial si hay un descenso del 150% de la creatinina, independientemente de la proteinuria o del sedimento, en ambos casos después de seis meses sin tratamiento. En nuestro caso, guiándonos por cualquiera de las dos escalas, diríamos que no ha habido respuesta hasta el momento, a pesar de que en pacientes en los que persiste la proteinuria, como única manifestación de la enfermedad, no debería considerarse un marcador de actividad inmunológica.

Entre las opciones para la terapia de mantenimiento que podrían manejarse, contamos con la azatriopina y el micofenolato. Se puede considerar la continuidad con ciclofosfamida, aunque parece no estar justificado, debido a su mayor tasa de complicaciones con mayor mortalidad y toxicidad gonadal.

Finalmente, cabe resaltar que aunque el pronóstico de la nefropatía lúpica ha mejorado mucho en la última década, experimentando el 81% de los pacientes remisión con la terapia de inducción, aún hay un tercio de ellos que presentan recaídas, la mayoría estando con terapia de mantenimiento, y entre un 10-20% de pacientes llegan a enfermedad renal grado V de la *National Kidney Foundation*, por lo que sigue existiendo una necesidad de nuevas alternativas terapéuticas.

Síndrome renopulmonar

Pérez Suárez G, Cabello Moya E

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Goodpasture (SGP) es una entidad de base inmunológica rara, caracterizada por la asociación de una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMRP) y hemorragia alveolar en presencia de anticuerpos antimembrana basal.

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes antimembrana basal y depósito de estos anticuerpos en la membrana basal glomerular o alveolar.

Presentamos el caso de un paciente con fracaso renal agudo oligúrico (FRAO), acompañado de esputos hemoptoicos y dos episodios de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, presentando títulos elevados de Anticuerpos circulantes anti membrana basal glomerular (Ac anti-MBG).

CASO CLÍNICO

Varón de 20 años de edad, fumador y exconsumidor de cocaína y cannabis, que 12 días previos al ingreso, comienza con astenia, anorexia, vómitos y disuria. Acudió a su médico de cabecera, siendo diagnosticado de infección del tracto urinario (ITU), pautándole tratamiento con ciprofloxacino. Cuatro días más tarde, presentaba fiebre de 38 °C, hematuria macroscópica y disminución subjetiva de diuresis. Se objetivó FRAO, que requiere hemodiálisis en las primeras 24 horas de su ingreso. 48 horas más tarde, presentaba esputos hemoptoicos de moderada

cuantía, seguidos de dos episodios de crisis convulsiva tónico-clónica generalizada. En la exploración física destacaba: TA 160/90 mmHg, postración, palidez cutáneo-mucosa e hipoventilación bibasal.

Las pruebas complementarias al ingreso revelaron: hematocrito: 25,5%; Hb: 8,9 g/l; leucocitos: 16.700/mm; plaquetas: 344.000/mm; VSG: 96 mm/h; creatinina: 11,8 mg/dl; BUN: 90 mg/dl; glucosa: 97 mg/dl; proteínas totales: 5,3 g/dl; albúmina: 4,5 g/dl; Ca: 8,2 mg/dl; Na: 134 mEq/l; K: 4,2 mEq/l. Proteinograma, inmunoglobulinas y cadenas ligeras κ/λ normales. Serología de virus hepatotropos, VIH y las pruebas de función hepática no revelaron alteraciones. Las determinaciones de tóxicos en sangre y orina, incluidos los metabolitos de cocaína, fueron negativas.

El análisis de orina (24 horas) mostró proteinuria de 850 mg/24 h; volumen de diuresis: 350 ml/24 h; aclaramiento de creatinina: 8 ml/min e intensa hematuria en el sedimento urinario.

El estudio inmunológico, consistente en las determinaciones de ANA, ANCA, Ac antifosfolípidos, Ac anticardiolipinas, factor reumatoide y niveles de complemento fueron negativos. Sin embargo, los Ac anti-MBG fueron positivos, con un pico de máxima incidencia de 72,5 ug/ml.

La radiografía de tórax mostró un leve infiltrado alveolo-intersticial bilateral, de predominio basal derecho, sugestivo de hemorragia alveolar, aunque la capacidad de difusión de CO (DLCO) no mostró alteraciones.

La práctica de un electroencefalograma (EEG) mostró una actividad de fondo discretamente lentificada (8 Hz), mientras que el TAC craneal no puso de manifiesto alteraciones densitométricas.

En la ecografía renal se apreciaron unos riñones de tamaño normal, con aumento de la ecogenicidad cortical.

Se realizó una biopsia renal percutánea, que mostró una glomerulonefritis extracapilar (100% de semilunas frescas) que colapsan el ovillo glomerular, con focos de necrosis fibrinoide. Moderada infiltración inflamatoria e incipiente fibrosis intersticial y cierto grado de atrofia tubular (figura 1). En la inmunofluorescencia se apreciaron depósitos lineales de Inmunoglobulina G (IgG) alrededor de la membrana basal glomerular.

A su ingreso, el paciente fue tratado con tres bolos de metilprednisolona de 500 mg, y 24 horas más tarde, se establece el diagnóstico definitivo de SGP, asociado a probable vasculitis del sistema nervioso central (ANCA negativa). Se inicia tratamiento con un bolo de ciclofosfamida (1.000 mg), continuando con dosis oral a 1,5mg/kg /día (100 mg/día) y 15 sesiones de plasmaféresis (siete primeras diarias, y las restantes a días alternos). Los síntomas respiratorios y neurológicos desaparecieron al intensificar el tratamiento inmunosupresor, pero desafortunadamente, no recuperó la función renal, permaneciendo en programa de hemodiálisis al alta.

Desde la primera crisis convulsiva, se instauró tratamiento con ácido valproico a dosis de impregnación, continuando el tratamiento para mantener unos niveles plasmáticos terapéuticos adecuados.

A los 25 días de su ingreso, una vez finalizadas las sesiones de plasmaféresis, se comprobó el descenso de los títulos de Ac anti-MBG, junto a desaparición de los síntomas neurológicos y respiratorios, por lo que se procedió a reducir lentamente la inmunosupresión, sin presentar datos de recaída. En el momento del alta hospitalaria, el paciente continuaba tratamiento con prednisona (45 mg/día) y ciclofosfamida (50 mg/día), suspendiéndose la ciclofosfamida tres meses más tarde, y manteniendo los esteroides durante 18 meses.

EVOLUCIÓN POSTERIOR

Seis meses más tarde, el paciente presentó una emergencia hipertensiva (TA: 220/120 mmHg), con un hematoma intraparenquimatoso temporal derecho, que precisó drenaje quirúrgico, debido a falta de adherencia del tratamiento hipotensor. En ese momento, las determinaciones seriadas de Ac anti-MBG fueron negativas. Al alta no presentaba déficit neurológico.

A los veinte meses, el paciente recibió un trasplante renal de donante cadáver con buena evolución del injerto, presentando actualmente creatininas de 1,4 mg/dl y sin evidencia de recidiva de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Ernest Goodpasture describió un varón de 18 años que falleció durante la pandemia de influenza de 1919 con insuficiencia renal y hemorragia pulmonar. Más tarde, en 1958 Stanton y Tange presentaron nueve casos con glomerulonefritis y hemorragia pulmonar, cuyos hallazgos posmortem coincidían con los descritos previamente por Goodpasture.

Posteriormente, en 1967, Lerner, Glassok y Dixon describieron el papel de los Ac anti-MBG en la patogénesis de la enfermedad.

Esta enfermedad tiene una incidencia de 0,5-0,9 casos por millón de población/año, predominando en varones entre la segunda y tercera década, y con un menor pico de incidencia en mujeres entre los 60-70 años.

Se han descrito factores genéticos, como los grupos de histocompatibilidad HLA clase II (DRB1*1501 y DRB1*1502), factores de exposición ambiental (infecciones virales, exposición a hidrocarburos volátiles, humo del tabaco), además del consumo de cocaína, que predisponen la aparición del SGP y pueden precipitar el inicio de la enfermedad con empeoramiento de las lesiones pulmonares. La hemoptisis está limitada en gran medida a los pacientes fumadores. En el caso de nuestro paciente, el antecedente de ser fumador, así como el consumo de cocaína, son factores que pudieron influir en el desencadenante de la enfermedad.

caso clínico

El SGP se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos de clase IgG, dirigidos contra el epítipo de la cadena alfa 3 del colágeno tipo 4 (α -3 [IV] NCI), denominado «antígeno Goodpasture», y que se expresa fundamentalmente en la membrana basal glomerular, alveolar y menos frecuente a nivel del plexo coroideo. El SGP asociado a vasculitis cerebral ANCA negativa es extremadamente raro, con pocos casos presentados previamente en la literatura.

Aunque es infrecuente la asociación entre el SGP y otras enfermedades autoinmunes; en un 10-30% de los casos, la enfermedad por Ac anti-MBG se manifiesta en presencia de ANCA. La mayoría de los pacientes tienen títulos bajos de Ac contra mieloperoxidasa y no presentan clínica de vasculitis. Estos pacientes, cuya enfermedad por Ac anti-MBG coexiste con ANCA, son usualmente pacientes mayores, y el pronóstico de la enfermedad renal es más favorable que los pacientes que sólo presentan Ac anti-MBG.

Nuestro paciente debutó con una glomerulonefritis rápidamente progresiva, requiriendo diálisis en las primeras 24 horas del ingreso, demostrándose en la biopsia un 100% de semilunas frescas con depósito de IgG en la MBG mediante inmunofluorescencia, seguido de hemorragia pulmonar y dos episodios de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, coincidiendo con títulos elevados de Ac Anti-MBG, descartándose los trastornos metabólicos y otras etiologías como posibles desencadenantes de las crisis, siendo las determinaciones de ANCA negativas. Sin embargo, con el tratamiento instaurado a base de esteroides, ciclofosfamida y recambios plasmáticos, los síntomas respiratorios y neurológicos desaparecieron, pero desafortunadamente no hubo recuperación de la función renal. Levy et al. describieron que el grado de insuficiencia renal estimado por la creatinina plasmática ($>5,7$ mg/dl), o la necesidad de diálisis en el momento de la presentación del cuadro, así como un porcentaje de semilunas mayor del 50%, encontrado en la biopsia renal, son factores de mal pronóstico para la recuperación de la función renal. La mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada no tienen respuesta a la plasmaféresis o inmunosupresión.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se establece por la detección de anticuerpos circulantes y/o

el depósito de anticuerpos alrededor de la membrana basal glomerular o pulmonar por inmunofluorescencia en un fragmento tisular obtenido mediante biopsia, en la mayoría de los casos renal. Además, los títulos de anticuerpos circulantes son predictores de la gravedad y del pronóstico de la enfermedad, por lo que el manejo de esta enfermedad debe ser agresivo desde su sospecha clínica, basado en un tratamiento inmunosupresor con esteroides y ciclofosfamida junto a plasmaféresis, sobre todo, si la afectación pulmonar está presente.

El trasplante renal está indicado, aunque existe el riesgo de recidiva de la enfermedad. Se ha sugerido esperar al menos seis meses y realizarlo cuando los títulos de anticuerpos MBG sean indetectables, como ocurrió en nuestro paciente, que recibió un injerto renal de cadáver 20 meses más tarde, presentando buena evolución clínica posterior y sin datos de recidiva de la enfermedad.

Finalmente, podemos concluir que el SGP es una infrecuente, pero grave enfermedad, con una mortalidad determinada en la mayoría de los casos por el grado de afectación pulmonar, por lo que el diagnóstico y tratamiento agresivo precoz podría mejorar su pronóstico.

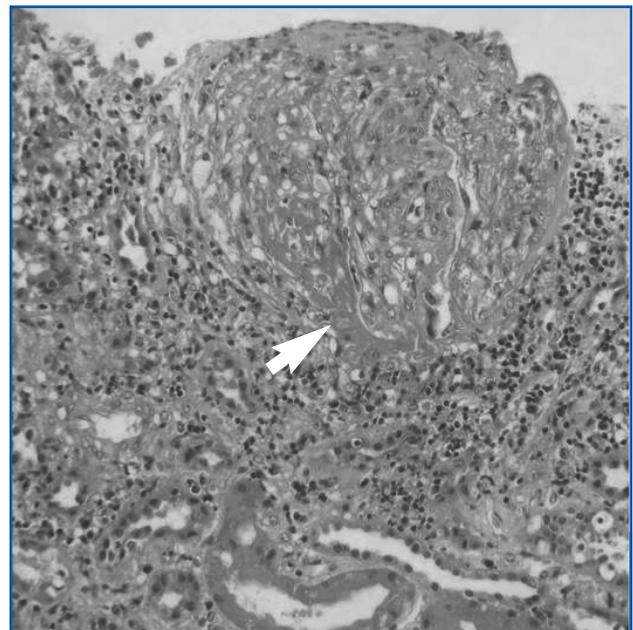


Figura 1. Glomérulo con proliferación extracapilar y focos de necrosis fibrinoide (H&E).

Microangiopatía trombótica por cocaína

Gómez MJ, Rodríguez MA, Aresté N, Armas JR, Amor J, Salgueira M

Servicio de Nefrología y Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La microangiopatía trombótica no es una entidad específica, sino que constituye un hallazgo histológico que se identifica en múltiples situaciones patológicas, como el síndrome hemolítico urémico/púrpura trombótica trombocitopénica, la hipertensión arterial maligna, la esclerodermia, el tratamiento con quimioterapia o la toxicidad secundaria al consumo de varias drogas, entre otras.

En el caso que exponemos a continuación, se pone de manifiesto la importancia de la biopsia renal percutánea como técnica de gran utilidad para la confirmación de la existencia de afectación renal primaria o secundaria.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 49 años de edad que, como antecedentes personales, refiere alergia a penicilina, amigdalectomía en la infancia, bebedor moderado, no fumador y consumo ocasional de cocaína (la última vez hacía 15 días). No fue diagnosticado de hipertensión arterial, diabetes mellitus ni dislipemia. No lleva a cabo ningún tratamiento de forma habitual, tan sólo toma ácido acetilsalicílico esporádicamente.

Acude al Servicio de Urgencias por emisión de orinas oscuras sin otra sintomatología acompañante. No refiere cuadro catarral previo.

Exploración física

El paciente presentaba buen estado general, estaba consciente, orientado, bien hidratado y perfundido. Se objetivó buena coloración de piel y mucosas. Tensión arterial 170/100 mmHg. Tonos cardiacos rítmicos a 84 sístoles/min, sin soplos ni extratonos. Buen murmullo vesicular en ambos campos pulmonares, sin ruidos patológicos sobreañadidos. Abdomen blando y depresible, no doloroso a la palpación, no se palpan masas ni visceromegalias. Ruidos intestinales presentes. Sin signos de peritonismo. PuñoperCUSión renal bilateral negativa. Sin edemas en miembros inferiores. Pulsos periféricos conservados y simétricos.

Pruebas complementarias

- **Hemograma:** hemoglobina: 13,8 g/dl; hematocrito: 38%; leucocitos: 13.000, con fórmula leucocitaria normal, salvo eosinofilia; plaquetas: 382.000.
- **Tiempos de coagulación:** normales.
- **VSG:** 7 mm.
- **Bioquímica:** glucemia: 91 mg/dl; urea: 69 mg/dl; creatinina: 2 mg/dl; ácido úrico: 7,4 mg/dl; bilirrubina: 0,2 mg/dl; colinesterasa: 6.499 U/L; iones, CPK, transaminasas y LDH: normales.
- **Orina:** proteínas: 1 g/l. Sedimento: hematuria +++.
- **Inmunoglobulinas y complemento:** valores dentro de la normalidad.
- **Autoanticuerpos (ANA, ANCA):** negativos.
- **Urocultivo:** negativo.
- **Citología de orina:** alteraciones morfológicas de los hematíes compatibles con hematuria glomerular.

caso clínico

- **Ecografía abdominal:** riñones de ecoestructura y tamaño normal. Resto sin hallazgos de interés.

Ante la situación de fracaso renal agudo persistente de causa no clara, se decidió realizar biopsia renal percutánea con el siguiente resultado:

- Microscopía óptica:
 - Glomerúlos con necrosis fibrinoide de las asas capilares (figura 1), fragmentación de hematíes, trombosis, depósitos de fibrina subendotelial, imágenes de doble contorno de las paredes de las asas capilares. Mesangiólisis (figura 2), hipocelularidad mesangial.
 - Túbulos: focos de atrofia tubular y cilindros hialinos en luces tubulares.
 - Intersticio y vasos: focos de fibrosis intersticial con infiltrados linfocitarios. Arteriolas con necrosis fibrinoide de sus paredes y trombosis. En algunas arteriolas aferentes estructuras «glomeruloides» por proliferación de células endoteliales. El resto con engrosamientos hialinos marcados de sus paredes con disminución franca del diámetro de sus luces.
- Inmunofluorescencia: depósitos glomerulares granulares difusos y segmentarios de fibrinógeno (++++) y en paredes vasculares de fibrinógeno (+++), C3 (++), C1q (++), C4 (+) e IgM (+).

Ante estos hallazgos, se concluyó el diagnóstico de microangiopatía trombótica.

Actualmente, el paciente es revisado en consultas externas de Nefrología. No se ha observado mejoría de la función renal, permaneciendo con cifra de urea de 69 mg/dl y de creatinina de 2 mg/dl. Presenta buen control de la tensión arterial con enalapril a dosis de 5 mg/12 h (TA: 115/65 mmHg). La orina sigue siendo patológica, con una proteinuria de 1 g/l y un sedimento urinario en el que destaca hematuria y leucocituria. La determinación de inmunoglobulinas, complemento, ANA y ANCA ha sido persistentemente negativa.

DISCUSIÓN

La cocaína es una droga con amplia distribución y consumo en el mundo desarrollado. Actualmente, es la droga de más consumo en España. Se metaboliza por la colinesterasa plasmática y hepática, habiéndose observado un mayor riesgo de toxicidad en personas con déficit de esta enzima. La mayoría de sus metabolitos son eliminados por la orina y pueden ser determinados hasta 72 horas después del consumo. Sus diferentes formas de administración (fumada, inhalada, intravenosa) tanto en su consumo crónico y/o en sobredosis, tienen conocidos efectos nocivos so-

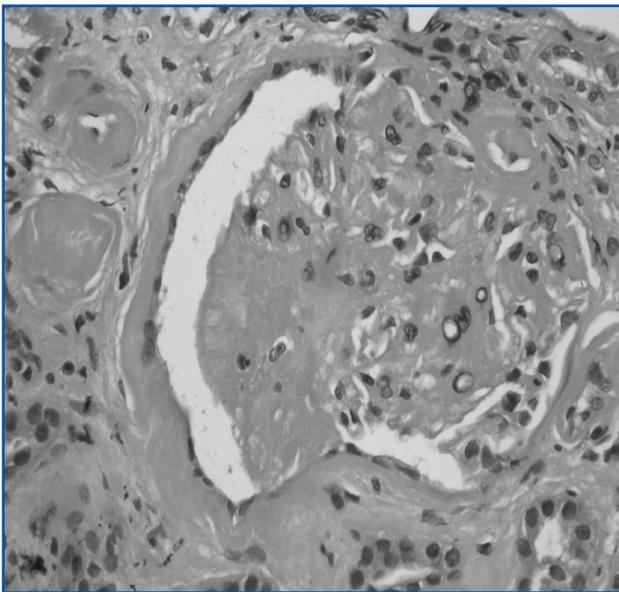


Figura 1. Hematoxilina-eosina 40x. Necrosis fibrinoide glomerular, con borramiento de arquitectura normal. Trombosis de arteriola.

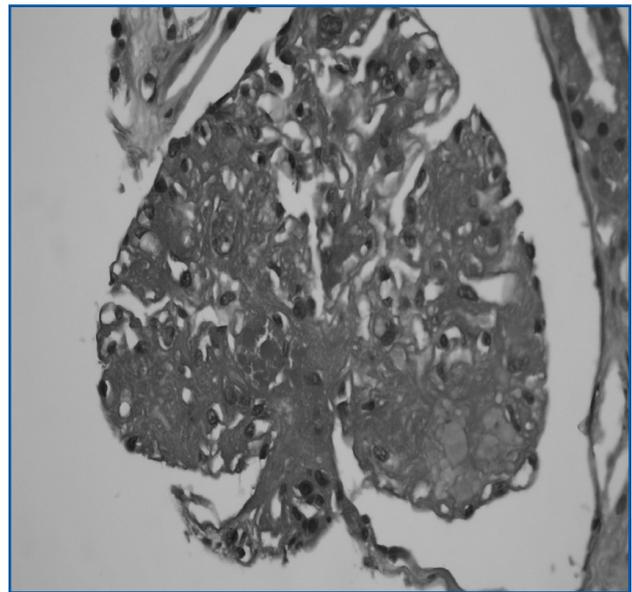


Figura 2. PAS 40x. Mesangiólisis. Necrosis fibrinoide con fragmentación de hematíes.

bre el organismo que derivan de su potente acción vasoconstrictora secundaria a la liberación de dopamina y catecolaminas, así como de la inhibición de la recaptación de noradrenalina. Del mismo modo, puede producir inhibición del efecto vasodilatador del óxido nítrico y activación directa de la contracción del músculo liso vascular calcio-mediado. Por todo lo expuesto, se pueden producir situaciones de emergencia hipertensiva y afectación vascular a nivel cerebral, miocárdico, renal y muscular en relación con el consumo de cocaína. La afectación renal más frecuente asociada al consumo de esta droga es la insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis. Realmente, no existe una evidencia directa de que la cocaína induzca una vasoconstricción renal en humanos, aunque los casos clínicos publicados de necrosis tubular aguda e infartos renales tras el consumo abusivo de esta droga, sugiere que la vasoconstricción demostrada en otros territorios sanguíneos, también ocurre a nivel renal. Entre los

posibles efectos fisiopatológicos sobre el riñón, resultantes de la intoxicación por cocaína, destacan el efecto tóxico directo de sus metabolitos sobre las células epiteliales del túbulo proximal y sobre el endotelio vascular, la alteración de la síntesis de la matriz mesangial, los mecanismos indirectos mediados por catecolaminas y la activación plaquetaria y formación de trombos con la consiguiente inducción de aterogénesis.

La microangiopatía trombótica asociada al consumo de cocaína es una entidad rara, únicamente hay publicados cinco casos en la literatura. Debe sospecharse en todo paciente consumidor de cocaína y con afectación renal, así como en aquellos casos en los que se objetive afectación renal e hipertensión arterial significativa con una respuesta pobre al tratamiento habitual, aún cuando el sujeto niegue el consumo de tóxicos.

Tratamiento de síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis membranosa con mala evolución

Romero Molina M

Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

INTRODUCCIÓN

El manejo de la glomerulonefritis membranosa (GMN) idiopática está condicionado por la evolución natural de la enfermedad, ya que hay un alto porcentaje de casos que remiten espontáneamente. Esto es algo a tener en cuenta, puesto que los agentes utilizados para su tratamiento tienen importantes efectos secundarios. Además, algunos casos de mala evolución no se pueden controlar con las opciones terapéuticas habituales, siendo necesario el uso de agentes alternativos.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 34 años que fue remitido a nuestras consultas para estudio de síndrome nefrótico. Se realizó una biopsia renal en diciembre de 2002, a partir de la que se diagnosticó GMN. Tras realizar estudio completo, se descartó razonablemente una causa subyacente, por lo que se etiquetó de idiopática.

Como antecedentes de interés, presentaba epilepsia en tratamiento con gabapentina, infección por VHB pasada y diarrea crónica no filiada de un año de duración resuelta espontáneamente. Preciso ingreso hospitalario por una neumonía lobar izquierda un año antes del episodio que nos ocupa. Además, el paciente fue diagnosticado de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) un año antes del inicio del cuadro renal, por lo que estaba en tratamiento con esteroides desde entonces.

La evolución de este caso puede verse en la figura 1, en la que se representa la evolución de la proteinu-

ria frente a los distintos tratamientos administrados. La actitud terapéutica que se tuvo ante este caso estuvo condicionada por el hecho de que, en el momento del diagnóstico de la enfermedad glomerular, el paciente ya se encontraba en tratamiento esteroideo en dosis bajas por el diagnóstico de PTI. Así, la primera medida que se tomó fue aumentar la dosis a 1 mg/kg/día durante 8 semanas, consiguiéndose remisión completa. Experimentó varias recaídas del síndrome nefrótico ante la disminución de la dosis de esteroides, con buena respuesta a un nuevo aumento. Tras aproximadamente 2,5 años, y dada la ausencia de control de la enfermedad, se decidió iniciar tratamiento con ciclofosfamida en bolos intravenosos mensuales, hasta completar seis

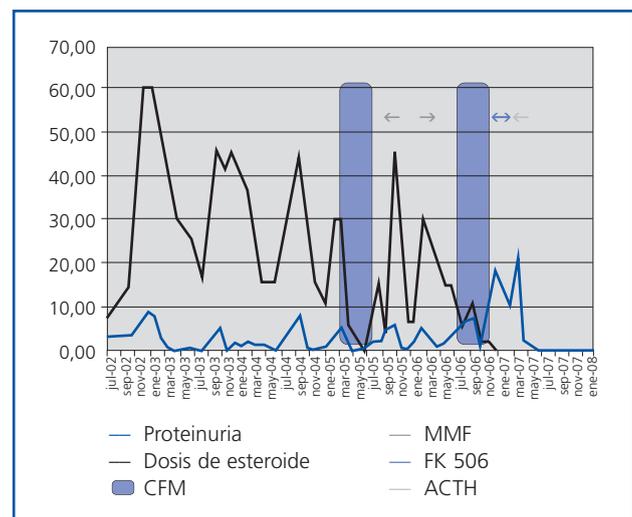


Figura 1. Evolución del caso vs. terapéutica.

dos. Inicialmente, se obtuvo una buena respuesta, con recidiva al finalizar el tratamiento, por lo que se decidió iniciar tratamiento con micofenolato mofetil en dosis de 2 g/12 h. Tras mantenerlo nueve meses, con escasa respuesta, se inició un nuevo ciclo de ciclofosfamida en bolos durante seis meses (dosis acumulada 104 mg/kg/día), con proteinuria nefrótica y en aumento al finalizar el ciclo. Entonces, se decidió ensayar con tacrólimus, que hubo que suspender tras aproximadamente un mes, porque el paciente presentó un cuadro séptico con Fracaso Renal Agudo (FRA), que precisó ingreso en UCI. Una vez resuelto este cuadro, estando el paciente clínicamente estable, se inició tratamiento con ACTH intramuscular en dosis de 1 mg dos veces por semana, con negativización precoz de la proteinuria y consiguiéndose suspender el tratamiento con corticoides. Como único efecto secundario del tratamiento con ACTH, se ha objetivado mal control glucémico. El paciente presentó en todo momento función renal normal, excepto en el episodio FRA antes comentado.

Durante todo el curso de la enfermedad, el paciente ha sufrido importantes complicaciones, fundamentalmente metabólicas e infecciosas:

- Diabetes mellitus esteroidea con mal control, retinopatía leve.
- Peritonitis bacteriana espontánea en el contexto de anasarca.
- Bacteriemia por neumococo.
- Celulitis MII y pared abdominal.
- Sepsis por *Escherichia coli* secundaria a erisipela en miembros inferiores que, asociada a un cuadro de anasarca, condicionó:
 - Insuficiencia respiratoria aguda que necesitó ventilación mecánica no invasiva.
 - FRA que precisó tratamiento renal sustitutivo, con infección por enterococo del catéter femoral utilizado como acceso vascular.

En resumen, nos encontramos ante un paciente con síndrome nefrótico corticodependiente, con múltiples recidivas, en el que se han intentado otros inmunosupresores sin adecuada respuesta, con múltiples complicaciones asociadas al tratamiento y que experimentó respuesta mantenida a ACTH.

DISCUSIÓN

La GNM es un diagnóstico frecuente en los adultos no diabéticos con síndrome nefrótico, suponiendo aproximadamente un tercio de los diagnósticos histológicos en las biopsias realizadas.

En la patogenia estarían implicados anticuerpos circulantes contra la megalina de los podocitos, depositándose a nivel subepitelial y provocando daño del podocito mediado por complemento (C5-b9). Hasta en un 75% de los casos no se encuentra una causa responsable de la afectación glomerular, considerándose idiopática.

Ante este diagnóstico, es importante descartar relación con VHB, VHC, fármacos, neoplasia, etc. En el caso de nuestro paciente, que además estaba diagnosticado de PTI, sería importante descartar la existencia de lupus eritematoso sistémico, dado que ambas afectaciones, hematológica y glomerular, podrían estar causadas por esta patología. A este respecto, sólo he encontrado dos artículos en los que describan asociación de GNM idiopática y PTI, sin dar una clara explicación fisiopatológica más allá de la sospecha de mecanismos inmunológicos no identificados implicados.

La evolución natural de la enfermedad puede ser en tres formas diferentes, condicionando el pronóstico. Un 30-45% de los casos, según las series, presentan remisión espontánea del síndrome nefrótico, completa o parcial, en ausencia de esteroides y otros inmunosupresores. Otro porcentaje importante de casos (en torno al 30-35%) presenta insuficiencia renal, que evoluciona progresivamente hasta precisar tratamiento sustitutivo. El resto de casos presentarían un síndrome nefrótico mantenido, sin deterioro de función renal ni remisión espontánea. Estas formas se podrían definir, respectivamente, como benignas, agresivas o persistentes. El curso evolutivo se define generalmente en los 12-24 primeros meses tras el comienzo de la enfermedad. Como factores de mal pronóstico para la evolución se han descrito el sexo masculino, la edad mayor de 50 años, la proteinuria mayor de 8 g/día mantenida durante más de seis meses, y determinados hallazgos

histológicos, como esclerosis glomerular y afectación túbulo-intersticial.

El manejo terapéutico de la enfermedad debería ajustarse al perfil evolutivo de la enfermedad en cada paciente concreto. En un artículo recientemente publicado por el grupo de Hospital Doce de Octubre se revisan las alternativas actuales de tratamiento en función de la evolución. En éste, indican la conveniencia de un periodo de observación en todo paciente con GNM, dado el alto porcentaje de casos que experimentan remisión espontánea, a no ser que presenten insuficiencia renal evidente no relacionada con factores funcionales. Durante este periodo expectante deben prescribirse las medidas generales de tratamiento de un síndrome nefrótico, individualizadas para cada paciente, con especial importancia del tratamiento de la hiperlipidemia con estatinas y prescripción de inhibidores del eje renina-angiotensina, por su demostrado efecto antiproteinúrico. Con respecto a la duración del periodo de observación, no hay consenso, pudiendo establecerse en torno a los 6-12 meses, y siendo flexible según la evolución del paciente y los factores de mal pronóstico que presente.

Las formas agresivas, que debutan con un rápido deterioro de la función renal, quedarían excluidas del periodo de observación. En el momento actual, existen varias propuestas terapéuticas inmunosupresoras para este tipo de pacientes. El esquema de inmunosupresión más conocido en la GNM es el de Ponticelli, basado en esteroides en altas dosis (meses impares) alternando con clorambucil (meses pares) durante un periodo de seis meses. El grupo de Praga propone una pauta semejante, simplificada, que incluye esteroides exclusivamente por vía oral (prednisona 1 mg/kg/día con reducción paulatina de la dosis durante seis meses) más clorambucil (0,15 mg/kg/día) en las 14 primeras semanas. Otros autores prefieren esteroides más ciclofosfamida, administrada de forma más prolongada, considerándose que la ciclofosfamida tiene una eficacia similar y una seguridad superior al clorambucil, según se ha demostrado en un estudio controlado. Los anticalcineurínicos han demostrado un efecto favorable en casos de GNM con deterioro de función renal en un estudio prospectivo controlado, teniendo en cuenta la dificultad del manejo de este grupo de fármacos en los pacientes con insuficiencia renal.

En las formas de síndrome nefrótico persistente, que no evolucionan a la remisión ni existe deterioro rápido de función renal, no hay consenso acerca del tratamiento. El efecto deletéreo sobre el riñón de la proteinuria, mantenida durante largo tiempo, inclinaría hacia el tratamiento de estos casos. Existen múltiples opciones terapéuticas, que vienen siendo utilizadas por distintos grupos de trabajo. Algunos autores defienden el uso de esteroides en monoterapia en algunos casos seleccionados, para evitar los efectos a largo plazo de otros inmunosupresores, si bien la mayoría evitarían esta actitud, dada la ausencia de evidencia de la efectividad del uso de corticoides de forma aislada. El uso de esteroides con agentes alquilantes (ciclofosfamida o clorambucil), refrendado por múltiples estudios del grupo de Ponticelli, ha demostrado su efectividad. El principal problema es que en ellos no hay un periodo de observación previo al tratamiento activo, pudiendo ser espontáneas algunas de las remisiones atribuidas al tratamiento. Se ha demostrado que la ciclofosfamida es igual de eficaz que el clorambucil, pero ofrece menos efectos secundarios. El uso de ciclofosfamida por vía oral es más eficaz que en pulsos intravenosos. Otra alternativa terapéutica en pacientes con función renal normal es el uso de anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrólimus), generalmente asociados a corticoides. Su uso está aumentando en los últimos tiempos, con buenos resultados y menos efectos secundarios que los citotóxicos. Actualmente, se están proponiendo como agentes terapéuticos de primera línea. Algunos grupos utilizan tacrólimus en monoterapia con buena respuesta, aunque en un importante porcentaje de casos hay recidiva tras la suspensión del tratamiento. Sería necesario un estudio controlado que incluyera las múltiples alternativas terapéuticas que existen actualmente para el síndrome nefrótico persistente en la GNM.

Existen agentes alternativos propuestos para cuando no son efectivos los tratamientos mencionados anteriormente, aunque son utilizados con mucha menor frecuencia y el nivel de evidencia es escaso. Dentro de este grupo, el micofenolato mofetil es el que mayor eficacia ha demostrado como terapia de rescate. Con menor éxito se han ensayado con el pen-

membranosa con mala evolución

toxifilina, AINE, azatioprina e inmunoglobulina, entre otros. En los últimos tiempos, el uso de rituximab en estos casos ofrece resultados prometedores, aunque serían necesarios estudios controlados. La administración ACTH sintética ha sido eficaz en el caso de nuestro paciente. Se utilizaría en forma de tetracosáctido, en dosis de 1 mg una o dos veces por semana por vía intramuscular o subcutánea. Existen varios estudios no controlados que apoyan el uso de este agente en este tipo de pacientes (tabla 1), aunque el nivel de evidencia es bajo. Los resultados confirmados en dichos estudios son favorables al uso de ACTH, que en general fue bien tolerada, consiguiéndose remisión de la proteinuria en la mayoría de los casos. Existe un estudio multicéntrico aleatorizado del grupo de Ponticelli (tabla 2) en el que se incluyeron 32 pacientes con GNM idiopática y creatinina $\geq 1,9$ mg/dl, que se asignaron aleatoriamente a dos grupos de tratamien-

to: grupo A, metilprednisolona más ciclofosfamida o clorambucil durante seis meses (tres ciclos); grupo B, tetracosáctido durante un año. Se observó una respuesta del 93% en el grupo A y 87% en el grupo B, con mayor tiempo libre de síndrome nefrótico en el segundo grupo.

El mecanismo de acción de ACTH es desconocido. Se cree que los esteroides endógenos producidos serían más favorables que los exógenos en la GNM. Además, mejoría hiperlipoproteinemia, ya que interfiere en metabolismo de las apolipoproteínas. Así, se restauraría la expresión glomerular de apolipoproteína J (clusterina), que se expresa inadecuadamente en la GNM. La clusterina compite con las fracciones terminales del complemento (C5b-9) por el mismo receptor en los podocitos, la megalina. La megalina es el objetivo del daño por C5b-9 en modelos experimentales. La clusterina limi-

Tabla 1. Casos publicados de tratamiento con ACTH en glomerulonefritis membranosa

Estudio	N	Tiempo	ACTH	Resultados
Berg et al. Kidney Int 1999	14 pacientes	9 pacientes: 8 semanas 5 pacientes: 12 meses	1 mg/semana 1 mg x 3/semana im.	- Mejoría perfil lipídico • ↓ Proteinuria • ↑ FG • Deterioro tras retirada en grupo corto plazo
Berg et al. NDT 2004	10 pacientes	Según respuesta 2-11 meses Seguimiento: 3-61 meses	Individuales (peso) im. o sc.	• 9 pacientes: respuesta , no recidiva • 1 recidiva
Picardi et al. Clin Nephrol 2004	7 pacientes (5 pacientes)	12 meses	1 mg x 2/semana	• Respuesta (RC) en todos • Persistió 12-26 meses tras la suspensión
Ponticelli et al. AJKD 2006	32 pacientes • 16 pacientes • 16 pacientes	• 6 meses • 12 meses	• MP + CFM/clorambucil • ACTH 1mg x 2/semana	• Resuesta del 93% (RC 5 pacientes, RP 10 pacientes) • Resp 87% (RC 10 pacientes, RP 4 pacientes)

Tabla 2. Ensayo clínico de tratamiento con ACTH vs. corticoides y citostáticos en Gn membranosa*

(* Ponticelli C, et al. Am J Kidney Dis 2006;47:23)

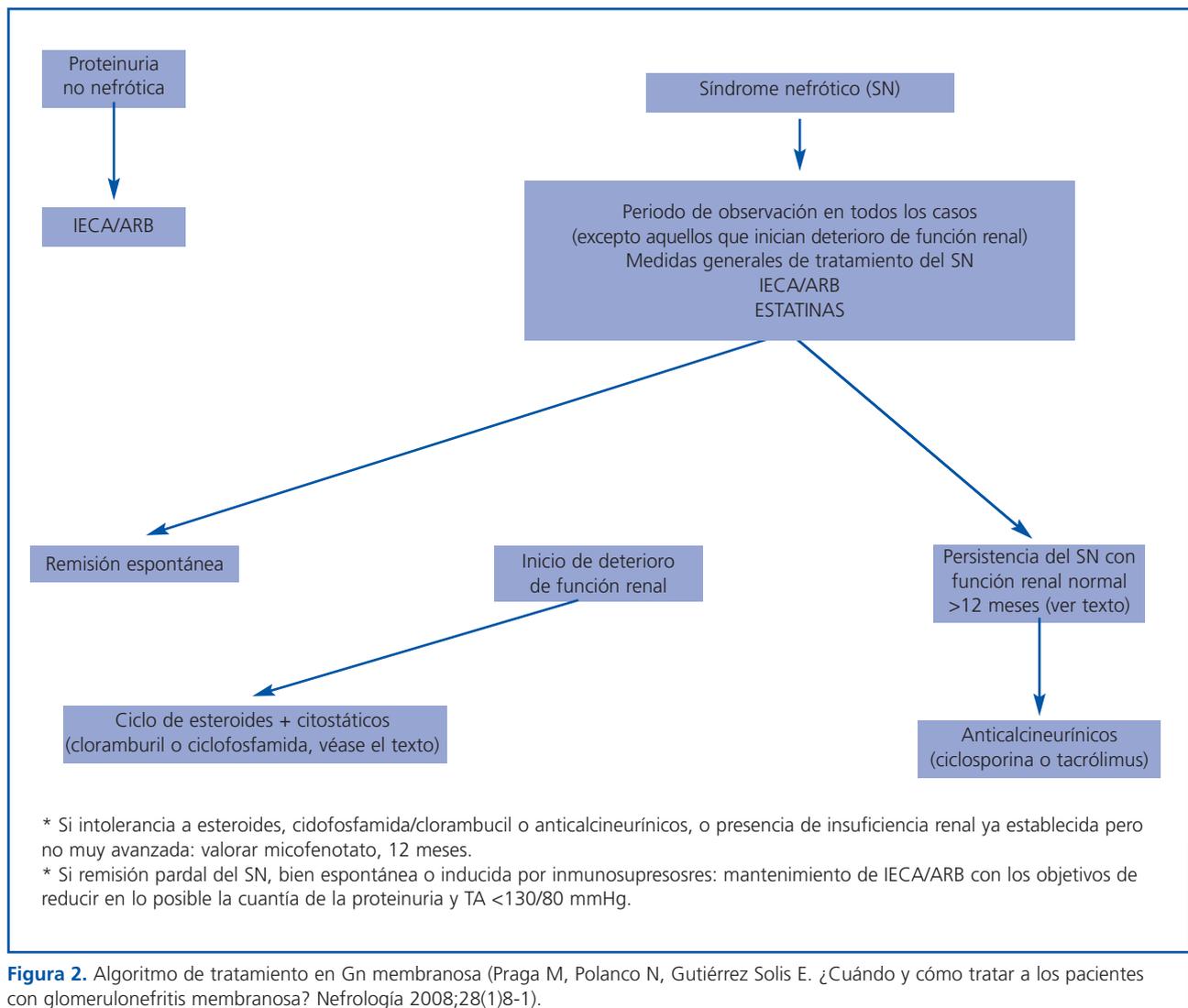
	Intervención	Respuesta	Último control	Tiempo respuesta	Recidiva	Proteinuria (g/día)	Efectos secundarios
Grupo A (16 pacientes)	MP + CFM o clorambucil 6 meses (3 ciclos)	93% - RC 5 pacientes - RP 10 pacientes	75 % remisión - RC 4 pacientes - RP 8 pacientes	2 meses	7 p Reversible en 5 pacientes	5,1 → 2,1	Leucopenia: 2 pacientes
Grupos B (16 pacientes)	Tetracosáctido 1 año	87% - RC 10 pacientes - RP 4 pacientes	87% remisión - RC 8 pacientes - RP 6 pacientes - IRT 1 paciente	3 meses	3 pacientes	6 → 0,3	Mareo: 1 paciente. S. nefrótico grave: 1 paciente

taría las lesiones del complemento en el glomérulo, mientras que su expresión deficiente puede magnificar este daño. De esta forma, disminuiría la proteinuria y se limitaría el daño renal. Otros autores atribuyen su efecto beneficioso a su influencia en la hemodinámica renal.

CONCLUSIONES

- En la GNM idiopática es muy importante el periodo de observación, dada la alta tasa de remisiones espontáneas.

- Las opciones terapéuticas habituales pueden tener efectos secundarios a tener en cuenta a la hora de decidir instaurar un tratamiento.
- En la evolución de la entidad es fundamental el tiempo libre de proteinuria.
- Existen nuevas alternativas terapéuticas, como ACTH, aunque se necesitan más estudios para determinar:
 - La duración del tratamiento.
 - La dosis eficaz.
 - El lugar en la línea de tratamiento.



- Ceres F, Rivera F, Yague JL, Blanco J, Garcia-Rojo M, de la Nieta MDS, et al. Non-Hodgkin lymphoma, IgA nephropathy and renal cell carcinoma. *Nefrología* 2003;23:554-7.
- Bergmann J, Buchheidt D, Waldherr R, Maywald O, van der Woude FJ, Hehlmann R, et al. IgA nephropathy and Hodgkin's disease: a rare coincidence. Case report and literature review. *Am J Kidney Dis* 2005;45:16-9.
- Iwata Y, Wada T, Uchiyama A, Miwa A, Nakaya I, Tohyama T. Remission of IgA nephropathy after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation followed by immunosuppression for acute lymphocytic leukemia. *Intern Med* 2006;45:1291-5.
- Cherubini C, Barbera G, Giulio SD, Muda AO, Faraggiana T. Lymphomas and IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1722-3.
- Kimura S. Nephrotic syndrome with crescent formation and massive IgA deposition following allogeneic bone marrow transplantation for natural killer cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2003;101:4219-21.
- Mallouk A, Pham PT, Pham PC. Concurrent FSGS and Hodgkin's lymphoma: case report and literature review on the link between nephrotic glomerulopathies and hematological malignancies. *Clin Exp Nephrol* 2006 10:284-89.
- Motoyama O, Kojima Y, Ohara A, Tsukimoto I, Ishikawa Y, Iitaka K. IgA nephropathy associated with leukemia and lymphoma: report of two cases. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:140-3.
- Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006;118(3):397-407.
- Falk R, Comenzo R, Skinner M. The systemic Amyloidoses. *N Engl J. Med* 1977;337:898-909.
- Ogg CS, Cameron JS, Williams DG, Turner DR. Presentation and course of primary amyloidosis of the kidney. *Clin Nephrol* 198;15(1):9-13.
- Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, Manning RA, Hawkins PN, Laffan M. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 2000;110(2):454-60.
- Furei B, Voo L, McAdam KP, Furei BC. Mechanism of factor X deficiency in systemic amyloidosis. *N Eng J Med* 1981;304:827-30.
- Praga M, Polanco N, Gutiérrez Solís E. Artículo. *Nefrología* 2008;28(1):8-12.
- Jai Radhakrishnan, Richard J Glassok. MACP, renal vein thrombosis and hypercoagulability in nephrotic syndrome. Updated 2008;2.
- Alcázar R, López Gómez JM, Rivera F. Manejo general del síndrome nefrótico. *Nefrología* 2007;27(2):33-44.
- Atkin CL, et al. Alport syndrome. In *Diseases of the kidney* 1988;4,617-641.
- Gubler MC. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(1):24-37.
- Tazón B, Ers E, Torra R. El síndrome de Alport. *Nefrología* 2003;23(1).
- Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int* 1996;50:1445-62.
- Torra R. Nefropatías hereditarias. Enfermedades hereditarias con afectación de la membrana basal glomerular. *Nefrología clínica*. Madrid: Editorial Panamericana; 2003.
- Kalluri R, Shield CF, Todd P, Hudson BG, Neilson EG. Isoform switching of type IV collagen is developmentally arrested in X linked Alport syndrome leading to increased susceptibility of renal basement membranes to endoproteolysis. *J Clin Invest* 1997;99:2470-8.
- Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J* 1927;1:504-6.
- Kashtan CE. Alport syndrome and the X chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1499-505.
- Gross O. Understanding renal disorders as systemic diseases: the fascinating world of basement membranes beyond the glomerulus. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1823-5.
- Hernando L, et al. *Nefrología Clínica*. 2.ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2003.
- Andreu Sánchez JL, Sanz Sanz J, Mulero Mendoza J. Esclerosis sistémica (esclerodermia). *Medicine* 2000;8 (30):1543-52.
- García Porrua C, González Gay MA, Bouza P. D-penicillamine induced crescentic glomerulonephritis in a patient with scleroderma. *Nephron* 2000;84(1):101-2.
- Nanke Y. Rapidly progressive glomerulonephritis with D-Penicilamida. *Am J Med Sci* 2000;320(60):398-402.
- Black C, Denton CP. Scleroderma-Systemic Sclerosis. En: Cameron S, Davison M, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds.). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Quereda C. Nefropatía de la Esclerodermia. En: Avendaño LH, Aljama P, eds. *Nefrología Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 432-8.
- Akimoto S, Ishikawa Q, Tamura T. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systematic sclerosis. *Bri J Dermatol* 1996;134:407-10.
- Endo H, Hosono T, Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994;21:864-70.
- Martínez J, Picazo M, Torre A: Esclerosis sistémica progresiva asociada a vasculitis ANCA anti-mieloperoxidasa con afectación renal y cutánea. *Nefrología* 2000;20(4):383-7.
- Tomioka M, Hinoshita F, Miyauchi N. ANCA-related Crescentic Glomerulonephritis in a patient with Scleroderma without marked Dermatological Change and Malignant Hipertensión. *Int Med* 2004;43:496-502.
- Anders J, Wiebecke B, Haedecke C. MPO-ANCA-Positive Crescentic Glomerulonephritis: A Distinct Entity of Scleroderma Renal Disease? *Am J Kidney D* 1999;33(4):3.
- Omote A, Muramatsu M, Dugimoto Y. Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies-related scleroderma renal crisis treated with double filtration plasmapheresis. *Inten Med* 1997;36:508-13.
- González E, Grupo Madrileño de Nefritis Intersticiales. Early steroid treatment improves renal function recovery in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008;73:940-6.
- Roos KL. Viral meningitis and encephalitis. *Neurological therapeutics and practice*. 2006. p. 1002-7.
- Eck P, Silver S M, Clark EC. Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir. *N Engl J Med* 1991;325:1178-9.

Bibliografía • Glomerulopatías

- Giménez Lloret J, Villanueva Lamas J, Ros Viladoms A, Colet Llansana AM, Plaza Martín V, Cusí Sánchez A, et al. Nefritis intersticial aguda de probable etiología medicamentosa. *Anales de Pediatría* 2000;52:275-8.
- Rossert J. Drug Induced Acute Interstitial Nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804-17.
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Eng J Med* 2008;358:929-39.
- Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;23:1298-306.
- Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007;71:491-5.
- Vázquez Marlul E. Nefropatía lúpica: valor de la biopsia. *Nefrología* 2005;25(6).
- Houssiau FA. Management of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2694-2704.
- Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, 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.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30.
- Steinberg AD. The treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 1986;30:769.
- Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci* 1919;7:863-70.
- Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003;348:2543-56.
- Rydel JJ, Rodby RA. An 18-year-old man with Goodpasture's syndrome and ANCA-negative central nervous system vasculitis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:345-9.
- Garnier P, Deprele C, Pilonchery B, Michel D. Cerebral angiitis and Goodpasture's syndrome. *Rev Neurol* 2003;159:68-70.
- Nicola G, Anna B, Janet E, Anil G, Nadeem M. Cerebral vasculitis in a teenager with Goodpasture's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3168-71.
- Kim JY, Ahn KJ, Jung JI, Jung SL, Kim BS, Hahn ST. Imaging Findings of Central Nervous System Vasculitis Associated with Goodpasture's Syndrome: a Case Report. *Korean J Radiol* 2007;8:545-7.
- Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033-42.
- Richard G, Philip A, Neil Turner. Good Pasture's syndrome: new insights into pathogenesis and clinical picture. *Journal of Nephrology* 1996;9:111-7.
- Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1996;50:1753-66.
- Netzer KO, Merkel F, Weber M. Goodpasture syndrome and end-stage renal failure - to transplant or not to transplant? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1346-8.
- Tumlin JA, Sands JM, Someren A. Hemolytic-uremic syndrome following "crack" cocaine inhalation. *Am J Med Sci* 1990;299(6):366-71.
- Volcy J, Nzerue CM, Oderinde A, Hewan-lowe K. Cocaine-induced acute renal failure, haemolysis and thrombocytopenia mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Kidney Dis* 2000;35:3.
- Abd El Rahman AM, Ammar H. Cocaine-induced acute hepatitis and thrombotic microangiopathy. *JAMA* 2005;293:2715-6.
- Xin Gu, Herrera GA. Thrombotic microangiopathy in cocaine abuse-associated malignant hypertension. Report of 2 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1817-20.
- Roth D, Alarcón FJ, Fernández J. Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. *N Engl J Med* 1988;319:673-7.
- Praga M, Polanco N, Gutiérrez Solís E. ¿Cuándo y cómo tratar a los pacientes con glomerulonefritis membranosa? *Nefrología* 2008;28(1):8-12.
- Fulladosa X, Praga M, Segarra A, Martínez Ara J. Glomerulonefritis membranosa. *Nefrología* 2007;27(2):70-86.
- Du Buf-Vereijken PWG, Branten AJW, Wetzels JFM. Idiopathic membranous nephropathy: Outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:1012-29.
- Glassock RJ. The treatment of idiopathic membranous nephropathy: a dilemma or a conundrum? *Am J Kidney Dis* 2004;44:562.
- Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004;44:385.
- Praga M, Barrio V, Fernández-Juárez G, Luño J, for the Grupo Español de estudio de la nefropatía membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007;71:924-30.
- Segarra A, Amoedo ML, Martínez García JM. Efficacy and safety of «rescue therapy» with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis-A multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1351-60.
- Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V, Abbate M, Perna A, Filippi C, et al. Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy: A One-Year Prospective Study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1851-57.
- Berg AL, Arnadóttir M. ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1305.
- Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006;47:233.

CASOS CLÍNICOS

7.º ENCUENTRO
NACIONAL DE
RESIDENTES DE
NEFROLOGÍA

**HIPERTENSIÓN
ARTERIAL**

3

Hipertensión arterial aguda en el paciente inmunodeprimido

Barreda D

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada

INTRODUCCIÓN

La importancia de este caso radica en la presencia de una hipertensión de difícil control en un paciente con trasplante renal no funcionante y clínica de intolerancia al injerto. Aproximadamente, el 80% de los pacientes con trasplante renal desarrollan hipertensión arterial (HTA). El retraso en el inicio de función del injerto renal, la estenosis de la arteria renal, el incremento del peso corporal y el tratamiento con anticolesterolizantes y esteroides ha sido asociado con un aumento de prevalencia de hipertensión tras el trasplante renal. En este caso, se desarrolla una HTA secundaria al rechazo crónico y favorecida por todos estos factores y, a pesar de ello, las cifras tensionales son normales en la actualidad, sin necesidad de tratamiento farmacológico.

CASO CLÍNICO

Antecedentes personales

- Insuficiencia renal crónica secundaria a nefrocalcinosis. Inicio de hemodiálisis en abril de 1995. Trasplante renal de donante cadáver en diciembre 1995.
- Angioplastia de arteria renal por estenosis en 1996. Nefropatía crónica del injerto y reinicio de hemodiálisis en noviembre 2006.

Enfermedad actual

Varón de 44 años portador de injerto renal no funcionante, en hemodiálisis periódica, que presenta clínica de intolerancia al injerto con fiebre, hematuria y dolor en zona del injerto, por lo que se inicia tratamiento con

10 mg de prednisona y 25 mg ciclosporina oral, incluyéndose en lista de espera para embolectomía.

Hace 20 días comienza con clínica de infección respiratoria: tos con expectoración verdosa, disnea y fiebre de 38,5 °C, tratada con gentamicina y amoxicilina. Clínicamente, sufre empeoramiento progresivo del estado general, presentando fiebre, hemoptisis, astenia y aumento de disnea hasta hacerse de reposo, motivo por el cual ingresa en Unidad de Medicina Intensiva.

Exploración física

- TA: 190/110 mmHg; saturación basal O₂: 90%; Ta: 38,5 °C; peso: 74 kg; taquipneico a 40 rpm, con gran trabajo respiratorio de diafragma y cintura escapular.
- AC: taquicárdico a 150 lpm; AR: crepitantes bilaterales con sibilancias dispersas.
- Abdomen: normal. Extremidades: sin edemas.

Pruebas complementarias

- Hemograma: leucocitos 12.700/mm (N: 88%, LF: 6,8%); Hb: 9,4 mg/dl; hematocrito: 28,3%.
- Bioquímica: glucosa: 128 mg/dl; urea: 62,3 mg/dl; creatinina: 5,6 mg/dl; PCR: 7,51 mg/dl.
- Gasometría arterial: pH: 7,5; CO₂: 25 mmHg.
- ECG: taquicardia sinusal a 150 lpm, sin datos hipertrofia VI.
- Ecocardiograma: VI no dilatado con hipertrofia concéntrica moderada y FE normal. No imágenes de endocarditis infecciosa. Derrame pericárdico ligero sin datos de compromiso hemodinámico.
- Radiografía de tórax: condensación alveolar bilateral más densa en lóbulo medio e inferior derecho.
- Espudo: abundantes leucocitos con gramnegativos.
- Hemocultivos: negativos.

caso clínico

Juicio clínico

- Síndrome de intolerancia al injerto.
- HTA secundaria.
- Neumonía bilateral adquirida en la comunidad.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Ingresó a cargo de Cuidados Críticos, pautándose meropenem, levofloxacin, linezolid, fluconazol iv., aerosolterapia y 10 mg/24 h de prednisona oral.

Durante su ingreso, presenta cifras tensionales elevadas: 180/110 mmHg, requiriendo perfusión iv. de nitroglicerina, urapidilo y labetalol. Tras descenso, se pasó a tratamiento por vía oral con captopril, losartán y amlodipino. A pesar del tratamiento hipotensor, persistió una tensión arterial (TA) mal controlada, por lo que se realizaron varias sesiones de hemodiálisis diaria para reducir peso seco y se reajustó el tratamiento con cuatro hipotensores: 50 mg/12 h de atenolol, 4 mg/24 h de doxazosina, 50 mg/12 h de losartán, y 10 mg/24 h de amlodipino, consiguiéndose un adecuado control tensional: 120/75, por lo que fue dado de alta (figura 1).

Dada la clínica compatible con intolerancia al injerto y la presencia de hipertensión arterial mal controlada, se realizó una ecografía Doppler del injerto renal, donde se apreció un proceso fibrótico que provocó un aumento de presión intersticial, y se descartó un proceso agudo.

Se realizó embolización y, actualmente, continúa en hemodiálisis periódica, presentado cifras tensionales adecuadas sin necesidad de fármacos antihipertensivos.

Diagnóstico final

- Neumonía bilateral adquirida en la comunidad.
- Síndrome de intolerancia al injerto.
- HTA secundaria de etiología multifactorial.

DISCUSIÓN

En este caso confluyen todos aquellos factores que aumentan la prevalencia de HTA en el riñón trasplantado: retraso en la función del injerto, estenosis de la arteria renal, tratamiento con inmunosupresores. La ciclosporina A y los esteroides producen HTA debido al aumento de resistencias a nivel sistémico y renal, aumento de activación simpática y

disminución en los niveles de óxido nítrico. En los pacientes trasplantados renales con HTA resistente se debe investigar la presencia de estenosis de arteria renal del injerto, motivo por el cual se le realizó ecografía Doppler. El síndrome de intolerancia (fiebre, dolor local, aumento del tamaño del injerto, hematuria y clínica similar a la gripe) es frecuente en pacientes con fracaso del trasplante renal, especialmente en el primer año de volver a diálisis. En nuestro caso, tenemos un paciente en hemodiálisis, hipertenso previo con cifras de TA controlada. Tras la aparición de la clínica de intolerancia, se inició tratamiento con esteroides y ciclosporina, y se complicó con una neumonía bilateral con importante afectación del estado general, por lo que ingresó.

Durante el ingreso, presentó HTA de difícil control, favorecida por múltiples factores:

- Esteroides y ciclosporina.
- Fibrosis y aumento de presión intersticial en injerto renal.
- Sobrecarga de volumen con derrame pleural y necesidad de hemodiálisis diaria. Para un correcto control tensional, se emplearon fármacos iv. y, posteriormente, asociación de cuatro antihipertensivos orales. Tras la embolización, sus cifras tensionales se han normalizado sin necesidad alguna de tratamiento antihipertensivo.

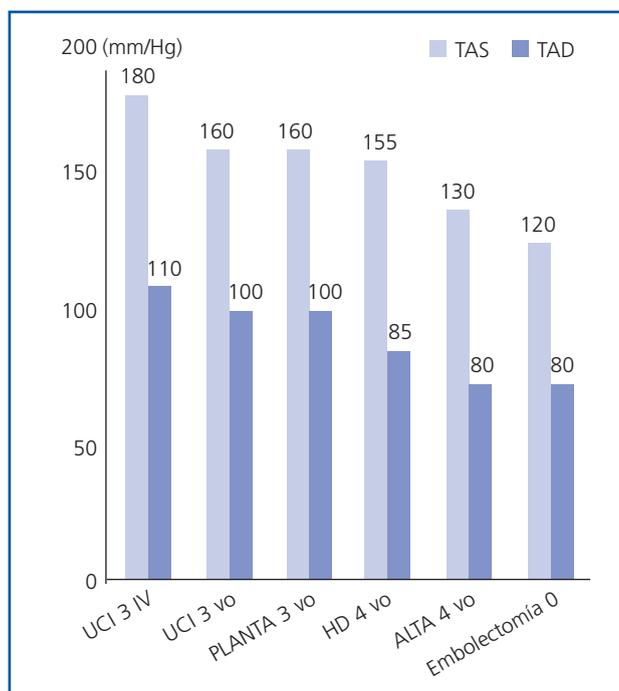


Figura 1. Evolución de la TA en distintos momentos evolutivos.

Autotrasplante renal como tratamiento de hipertensión arterial renovascular: a propósito de un caso

Bosch Benítez E

Servicio de Nefrología. Hospital Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial renovascular constituye la primera causa de hipertensión arterial (HTA) secundaria, siendo la estenosis de la arteria renal por ateromatosis o fibrodisplasia la causa más frecuente; más rara es la existencia de aneurismas vasculares. El aneurisma de arteria renal es poco frecuente, representando tan sólo el 1% de todos los aneurismas. La mayoría de las ocasiones cursa de forma asintomática, pero a veces puede manifestarse clínicamente como hipertensión arterial renovascular, trombosis de arteria renal o infartos renales por embolismo. En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza de forma casual y el tratamiento incluye la simple observación, la cirugía o su reparación endoscópica. Presentamos el caso de un paciente con HTA refractaria en el que en la arteriografía se detecta aneurisma de la arteria renal derecha.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 46 años de edad enviado desde Atención Primaria a las consultas de Nefrología por HTA refractaria a tratamiento. Entre sus antecedentes personales destaca: HTA de unos 10 años de evolución, diabetes mellitus (DM) tipo 2, cardiopatía isquémica, dislipemia, sobrepeso (síndrome metabólico) y tabaquismo activo, siendo su riesgo cardiovascular añadido muy elevado.

En la exploración física destaca una tensión arterial (TA) de 195/110 mmHg y un índice de masa corporal (IMC) de 28,8 kg/m. La exploración neurológica, cardiorrespirato-

ria, abdominal y de extremidades no mostró ninguna alteración. En la analítica se objetivó: urea 49 mg/dl; creatinina: 1,1 mg/dl (GFR-Cockcroft-Gault: 85,3 ml/min/1,73 m); colesterol total: 247 mg/d; LDL-colesterol; 173 mg/dl; PCR 0,4 mg/dl y en orina se halla microalbuminuria negativa. El estudio de autoinmunidad, la serología viral, el sistemático de orina y el resto de parámetros analíticos resultaron dentro de los límites de la normalidad.

En el estudio MAPA se evidenció un patrón dipper, con pico matutino y TA media: 171/103 mmHg. La radiografía de abdomen y tórax no mostraron alteraciones significativas; la ecografía abdominal reveló riñones de tamaño, morfología y ecogenicidad normal; el electrocardiograma y el ecocardiograma no mostraron datos de cardiopatía hipertensiva y el grosor íntima-media carotídea fue de 0,7 mm. En el fondo de ojo no se evidenció datos de retinopatía diabética o hipertensiva y el renograma con test de captopril fue informado como de baja probabilidad para HTA renovascular.

Debido al mal control de TA, se fue ajustando el tratamiento farmacológico, estando el paciente, en ese momento, con seis fármacos (diurético de asa, diurético tiazídico, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ARA II, antagonista del calcio dihidropiridínico y betabloqueante) en dosis altas. Al persistir el mal control de la TA ambulatoria se decide ingreso para control, ajuste terapéutico y completar estudio.

Durante el ingreso, y ante la sospecha de HTA renovascular, se realizó un aortograma y una arterio-

grafía renal selectiva, donde se objetivó la presencia de aneurisma sacular de 1-1,5 cm en la bifurcación de la arteria renal derecha (figuras 1 y 2).

Tras comentar el caso con el Servicio de Urología, se decidió, con la colaboración del Servicio de Urología del Hospital Clínic de Barcelona, la realización de una nefrectomía laparoscópica derecha con reconstrucción del árbol arterial renal y autotrasplante en fosa ilíaca derecha (figuras 3 y 4).

Tras la cirugía, se precisó una disminución de la terapia antihipertensiva, quedando el paciente con tres fármacos (diurético de Asa, antagonista del calcio y betabloqueante) con una TA media en MAPA de 128/79 mmHg. La función renal posautotrasplante permaneció estable (urea: 34 mg/dl; creatinina: 1,01 mg/dl; GFR-Cockcroft-Gault: 86 ml/min/1,73 m) y la microalbuminuria negativa.

DISCUSIÓN

Los aneurismas de arterias renales son un hallazgo poco frecuente, con una incidencia que varía entre el 0,09%, en los registros de autopsias, hasta el 1,5% en estudios angiográficos. Representan el 1%

de la HTA renovascular, y si se descarta su asociación con traumatismos, sus causas más frecuentes son: la displasia fibromuscular, la ateromatosis, las enfermedades sistémicas (Takayasu, Ehlers-Danlos), inflamatorias o infecciosas.

Su presencia es más frecuente en el sexo femenino, afectan con más frecuencia a la arteria renal derecha y su localización predominante es en la bifurcación de la arteria renal, donde la pared es más débil, asociándose en ocasiones a degeneración aterosclerótica y calcificación intramural. La mayor parte son pequeños y asintomáticos, pero pueden presentar complicaciones entre las que destacan la HTA, la trombosis y la ruptura del aneurisma con evidente compromiso vital, siendo el riesgo mayor cuando el tamaño del aneurisma supera 1,5 cm de diámetro.

Aunque el diagnóstico actualmente se puede llevar a cabo mediante técnicas no invasivas, como la ecografía Doppler, la angiografía magnética nuclear (RMN), la tomografía axial computarizada (TAC), la arteriografía sigue siendo el *gold standard* para localizar el aneurisma, detectar si existe estenosis asociada y decidir la actitud terapéutica.



Figura 1. Arteriografía: aneurisma sacular en la bifurcación arterial renal derecha.



Figura 2. Arteriografía: aneurisma sacular en la bifurcación arterial renal derecha.

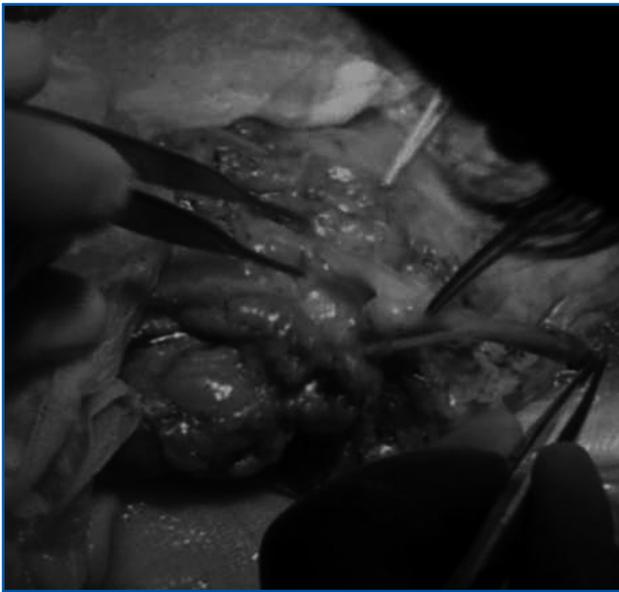


Figura 3. Fotografía operatoria del aneurisma sacular en la arteria renal derecha.

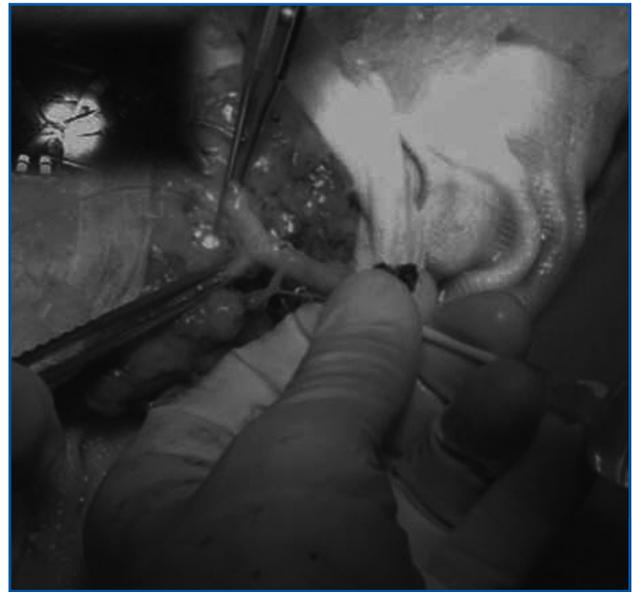


Figura 4. Resultado final tras reconstrucción del árbol arterial renal (aneurisma).

Las opciones terapéuticas incluyen la observación, la cirugía (nefrectomía, reparación *in vivo* o *ex vivo*) y la reparación endovascular. La observación es el tratamiento menos invasivo indicado para aquellos aneurismas asintomáticos menores de 2 cm. Las indicaciones de tratamiento quirúrgico o de reparación endovascular incluyen los aneurismas mayores de 1 cm en pacien-

tes sintomáticos y todos aquellos aneurismas mayores de 2 cm. Otros autores recomiendan tratamiento quirúrgico en todo paciente sintomático, mujeres de edad fértil y dispuestas a concebir (dado el alto riesgo de rotura que existe en el embarazo), aneurisma con trombo detectable en angiografía, evidencia de embolización, y aumento progresivo de tamaño en los controles periódicos.

Hipertensión arterial mantenida en paciente joven

Victoria M, Aller C

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

INTRODUCCIÓN

A pesar de su curso crónico, y a menudo silente, la hipertensión arterial (HTA) puede presentar diversas complicaciones agudas que requieren atención médica inmediata en Urgencias y que se incluyen bajo el término genérico de «crisis hipertensiva», que se define como una elevación aguda de la TA capaz de llegar a producir alteraciones estructurales o funcionales en diferentes órganos. Las causas de las crisis hipertensivas son:

- Aumento brusco de la TA en pacientes con hipertensión crónica.
- Efecto «rebote» por supresión de drogas antihipertensivas.
- Preeclampsia o eclampsia.
- Exceso de catecolaminas circulantes (ingesta de drogas, feocromocitoma, ingesta de tiramina asociada con uso de inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO]).
- Lesión cerebral.
- Hipertensión renovascular.
- Glomerulonefritis aguda u otra nefropatía.
- Colagenopatías.
- Tumor secretor de renina.
- Vasculitis.

Su base fisiopatológica es la alteración en la autorregulación de ciertos lechos vasculares con aumento de la resistencia vascular periférica, mediado a través de angiotensina II, arginina vasopresina y noradrenalina. Si la elevación persiste en el tiempo, se entra en un círculo vicioso, produciéndose daño endotelial, agregación plaquetaria, necrosis fibrinoide y liberación de mediadores que causan mayor vasoconstricción.

Tras comprobar que la TA está elevada, realizaremos una anamnesis y exploración física en busca de síntomas o signos de afectación de distintos sistemas: neurológico, cardíaco, renal, oftalmológico y arterial periférico. Posteriormente, y preferentemente en el propio hospital, solicitaremos las pruebas complementarias.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 32 años de edad, de raza blanca, natural de Valladolid, trabajador en una fábrica de coches, que es remitido al servicio de Urgencias tras descubrir casualmente en un reconocimiento de empresa una TA de 210/105 mmHG. Su madre es hipertensa; en el resto de su familia no se conocen patologías importantes. No ha padecido enfermedades de interés y niega consumo de tóxicos, así como de ninguna medicación en el momento actual. A pesar de que en un principio negaba sintomatología acompañante, dirigiendo la entrevista descubrimos que desde hacía semanas padecía cefalea matutina pulsátil con náuseas, sin llegar al vómito y palpitaciones, a veces acompañadas de sudoración, que el paciente achacaba al estrés laboral. En el Servicio de Urgencias se le administró captopril sublingual, con lo que no se consiguió mejoría de las cifras tensionales, por lo que se avisó al Servicio de Nefrología.

Nos encontramos ante un varón joven, de hábito asténico, con ligera palidez cutánea, eupneico en reposo, bien hidratado. Objetivamos TA de 215/107 mmHg con FC de 132 lpm. Afebril. No se palpan masas ni adenopatías cervicales ni supraclaviculares. Carótidas

isopulsátiles sin soplos. Pupilas isocóricas normorreactivas. Ausencia de focalidad neurológica. La auscultación cardiaca se escuchaba rítmica, sin soplos y a una frecuencia de 130 lpm. Presentaba buena ventilación de todos los campos pulmonares sin ruidos patológicos sobreañadidos. Se palpaban todos los pulsos periféricos simétricos sin soplos a ningún nivel. El abdomen se mostraba blando, depresible, no doloroso a la palpación, con peristaltismo conservado; no se palpan masas ni megalias; no se escuchaban soplos; no había muestras de signos de peritonismo. Se realizó analítica con bioquímica y sistemático de sangre que resultaron normales; sistemático de orina sin alteraciones con 1-5 hematíes/campo, leucocitos aislados y flora bacteriana escasa en el sedimento. Tóxicos en orina negativos. La coagulación estaba dentro del rango de normalidad. En el ECG se aprecia taquicardia sinusal con HVI sin alteraciones de la repolarización. En Rx de tórax PA y lateral no se apreciaron imágenes patológicas. En el examen del fondo de ojo, bajo midriasis con tropicamida, se aprecian en ojo derecho (OD) hemorragias en astilla pequeñas en arcada temporal inferior sin edema de papila ni exudados; el ojo izquierdo (OI) es normal. Iniciamos tratamiento con calcioantagonistas e IECA, con lo que no conseguimos mejoría significativa de TA, por lo que pautamos nitroglicerina en bomba, estando el paciente monitorizado en todo momento, consiguiendo llevar TA hasta cifras aceptables y desaparición de la clínica del paciente, variando el ritmo de infusión según las cifras tensionales.

Lo ingresamos para control y realización de pruebas diagnósticas encaminadas a descubrir el origen de su TA, que, dada su cifra, su forma de comienzo, la mala respuesta al tratamiento habitual, etc., etiquetamos de secundaria. Se realizó analítica completa de sangre: perfil hepático y renal sin alteraciones. Valores dentro del rango de normalidad. En orina de 24 h: osmolaridad: 348; diuresis: 3.400 cm³; Ca: 0,32 mg%; Na: 30; K: 19 mEq/l; proteínas totales: indicios. Catecolaminas en orina de 24 h: adrenalina: 10 mcg/24 h (1,7-22,5), noradrenalina: 1.136 mcg/24 h (12,1-85,5); dopamina: 3.300 mcg/24 h (190-450); ácido vanilmandélico: 50,2 mg/24 h (1,6-6,7); ácido 5-hidroxiindolacético: 4,1 mg/24 h (0,7-8,2). Catecolaminas fraccionadas en plasma: adrenalina: 170 pg/ml (<150 pg/ml); noradrenalina: >763 pg/ml (<370 pg/ml); dopamina:

116 pg/ml (<200 pg/ml). Ecocardiograma TT: HVI concéntrica ligera. Válvulas y FE normales. Ecografía abdomino-renal (figura 1): a nivel retroperitoneal, por debajo del páncreas y entre aorta y cava, se aprecia masa sólida, vascularizada, de 8 cm. Resto de la exploración sin datos patológicos. TAC de abdomen: (figura 2) masa: 9 x 5 x 8 cm retroperitoneal por encima del RD que desplaza cava, páncreas y duodeno y contacta con aorta en 180°. Produce obstrucción de la cava por debajo de la salida de la vena renal; arteria renal estenosada. RMN de abdomen con contraste: masa sólida retroperitoneal inter aorto-cava, bien definida. Rodea aorta; desplaza cava, duodeno, páncreas y RD. Contacta con psoas. Estudio con MIBG I-131 (figura 3): imágenes a las 2, 4 y 24 h: gran acúmulo patológico de radiofármaco en abdomen anterior: tasa de actividad intensa. Estudio con DTPA: masa hipercaptadora en la proyección del RD, muy anterior, que prácticamente le anula.

Ante los datos obtenidos en el estudio, se dio el diagnóstico inicial de feocromocitoma frente a paraganglioma interaortocava, por lo que se inició tratamiento con doxazosina, carvedilol y nifedipino y, tras exponer el caso al servicio de Cirugía, se programó su extirpación quirúrgica.

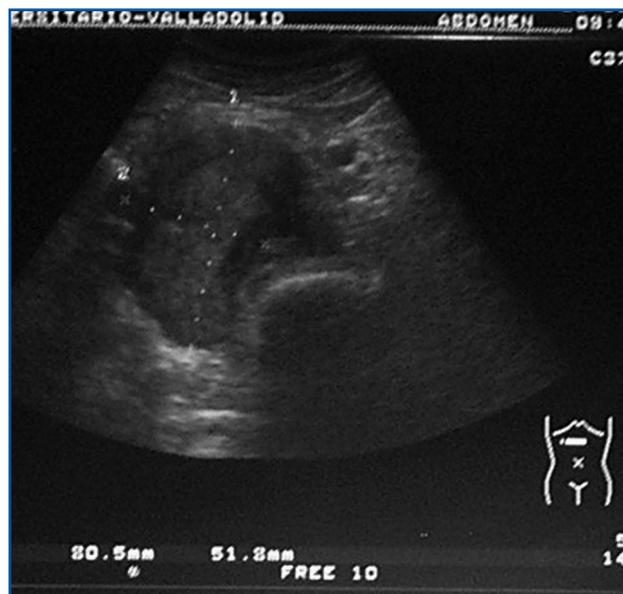


Figura 1. Ecografía abdominal.

caso clínico

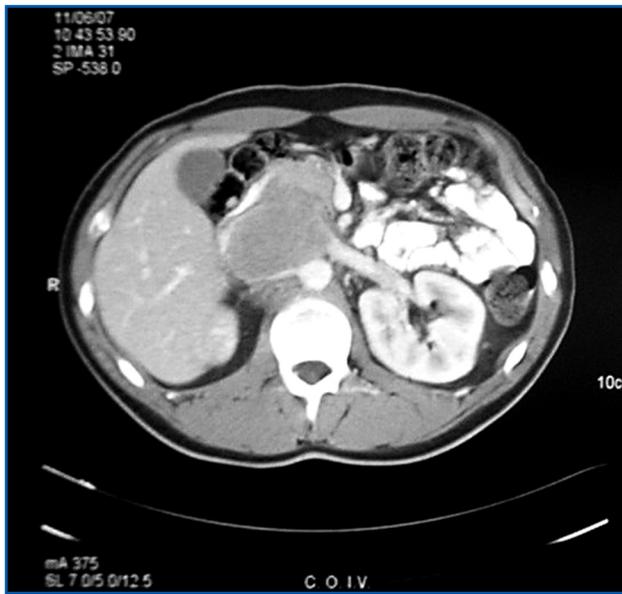


Figura 2. TAC.

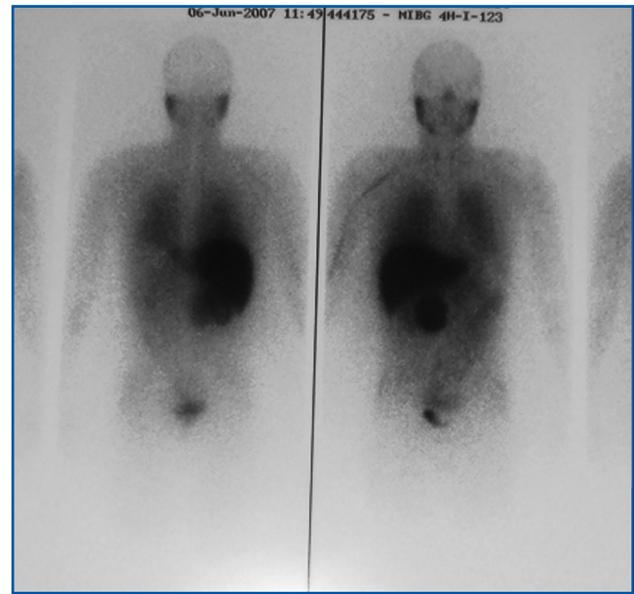


Figura 3. MIBG I-131.

En el acto quirúrgico se halló una tumoración retroperitoneal de 10-12 cm entre duodeno y páncreas por delante, aorta a la izquierda, cava inferior a la derecha (a la que desplazaba y estaba adherida) y vena renal izquierda en la parte superior. Se realizó tumorectomía completa, presentando el paciente graves crisis hipertensivas durante su aislamiento, a pesar de la medicación utilizada por anestesia (propofol, roluronio, fentanilo, nitroprusiato, labetalol). El informe de Anatomía Patológica describía la pieza como una tumoración con cápsula delgada, íntegra, de 10 x 7,5 x 5 cm de superficie más o menos nodular, de color amarillento sin áreas de aspecto necrótico. Microscópicamente no había criterios definitivos para precisar el comportamiento biológico del tumor; su diagnóstico final fue de paraganglioma retroperitoneal (feocromocitoma extraadrenal).

Tras la resección completa del tumor se consiguió buen control de la TA con nifedipino y control dietético.

DISCUSIÓN

Los feocromocitomas producen, almacenan y secretan catecolaminas. Presentan un ligero predominio en el sexo femenino, pero los tumores que aparecen en la edad infantil y los localizados en el tórax son

más frecuentes en los varones. Son más frecuentes en jóvenes y adultos de mediana edad. Se dan en menos del 0,2% de pacientes con hipertensión. En los adultos, el 80% son lesiones solitarias unilaterales en suprarrenal (más frecuente en la derecha), el 10% son bilaterales y el 10% restante extrasuprarre-



Figura 4. RMN.

nales. Dados los similares manejos y presentación clínica, se usa el término «feocromocitoma» para referirse tanto a los adrenales como a los extraadrenales (paragangliomas).

Son tumores muy vascularizados que pueden alcanzar gran tamaño. Menos del 10% son malignos (con frecuencia recidivan en el retroperitoneo y sus metástasis se producen sobre todo en el hueso y el pulmón). Los tumores que contienen muchas células con aneuploidía y tetraploidía son los que tienen más posibilidades de recidivar.

El 5% de todos los feocromocitomas son familiares, con herencia autosómica dominante, aislados o en el contexto de neoplasia endocrina múltiple tipo 2a o 2b, neurofibromatosis de von Recklinhausen o enfermedad de von Hippel-Lindau. Más frecuentemente bilaterales.

Los feocromocitomas extrasuprarrenales, en su mayoría, están situados dentro del abdomen, en paraganglios intraabdominales (ganglios celíaco y mesentérico). Aproximadamente, un 10% se encuentra en tórax, un 1% en mediastino posterior, un 1% en vejiga urinaria y un 3% en cuello (asociados a los ganglios simpáticos cervicales o a las ramas extracraneales de los pares craneales IX o X).

Los feocromocitomas no están inervados y la liberación de catecolaminas no está sujeta a estímulos nerviosos. La mayoría son secretores de noradrenalina y adrenalina, y el porcentaje de noradrenalina suele ser mayor al que existe en la médula suprarrenal normal (en general, no es posible averiguar la catecolamina predominante por las manifestaciones clínicas). En su mayoría, los extrasuprarrenales sólo secretan noradrenalina. La producción exclusiva de adrenalina se asocia a MEN. En el feocromocitoma maligno se producen dopamina y ácido homovalínico.

La tríada clásica de síntomas durante la crisis consiste en cefalea, diaforesis y taquicardia, aunque no todos los pacientes la presentan. La HTA es la manifestación más frecuente, grave y casi siempre resistente al tratamiento convencional. El 60% presenta HTA mantenida (50% sufre crisis hipertensivas); el 40% eleva TA

únicamente durante las crisis. Con el tiempo, las crisis paroxísticas suelen aumentar en frecuencia, duración e intensidad. La cefalea puede ser moderada o aguda y de duración variable; se da en el 90% de los pacientes sintomáticos. El 60-70% presenta diaforesis. Otros síntomas pueden ser palpitaciones, disnea, temblor generalizado y síntomas semejantes al ataque de pánico, sobre todo en los feocromocitomas productores de adrenalina.

Se puede producir hipotensión ortostática, debida a la reducción del volumen plasmático, y a que los reflejos simpáticos están amortiguados. En algunos pacientes, la hipotensión está favorecida por la secreción de adrenomodulina (péptido hipotensor).

Las crisis hipertensivas aparecen en más de la mitad de los pacientes. Los ataques suelen comenzar bruscamente y pueden durar de minutos a horas, o incluso más. Pueden desencadenarlas factores: mecánicos (cualquier actividad que desplace el contenido abdominal), digestivos (hiperingesta, ingesta de alcohol, de alimentos grasos o ricos en tiramina), emocionales (aunque hay autores que afirman que el estrés mental y emocional no suelen desencadenar la crisis, pese a que el ataque se acompaña de ansiedad), medicamentos (cualquier fármaco se debe administrar con cautela).

Otras manifestaciones pueden ser la palidez o rubefacción facial, el fenómeno de Raynaud, la acrocianosis, el *livedo reticularis*, la debilidad, la pérdida de peso, la fiebre, la intolerancia al calor, la ansiedad, las parestesias, las midriasis, las náuseas, el dolor torácico o abdominal, los trastornos del ritmo cardiaco (taquicardia o bradicardia sinusal, los extrasístoles supraventriculares), el infarto agudo de miocardio (IAM), incluso en ausencia de coronariopatía, miocardiopatía, muerte súbita, intolerancia a los hidratos de carbono (>50%), elevación del hematócrito (secundario a la reducción del volumen plasmático). En feocromocitomas, localizados en la vejiga urinaria, se pueden dar hematuria y crisis hipertensiva, asociadas al momento de la micción. Además, se secretan otras hormonas o péptidos por las células tumorales: ACTH, r-PTH, eritropoyetina, VIP, opiáceos endógenos, adrenomodulina, endotelina, neuropéptido Y, cromogranina A.

Para su diagnóstico se emplean pruebas bioquímicas, farmacológicas y de imagen.

Entre las bioquímicas, se realiza la determinación de catecolaminas en orina de 24 h y plasma. La determinación de catecolaminas fraccionadas en plasma es más sensible y tiene mayor especificidad la determinación en orina de 24 h.

Las pruebas farmacológicas rara vez se indican, pues son potencialmente peligrosas. La respuesta a un agente farmacológico nunca es diagnóstica y obliga siempre a la confirmación bioquímica. Existen pruebas de bloqueo (clonidina, disminuye niveles plasmáticos de catecolaminas en sujetos sanos y en pacientes con HTA esencial, pero influye poco sobre los niveles de catecolaminas en pacientes con feocromocitoma, y fentolamina) y de provocación (glucagón, efecto mínimo sobre TA o niveles plasmáticos de catecolaminas en personas normales o hipertensas, mientras que en los pacientes con feocromocitoma puede elevar la TA tanto como las catecolaminas).

Para localizar el tumor se utilizan: TAC, RMN, gammaografía MIBG, aortografía abdominal (previo bloqueo alfa) y cateterización de venas cavas. Está contraindicada la aspiración percutánea con aguja fina de tumores cromafines por el riesgo de producir una crisis hipertensiva.

Hay que hacer diagnóstico diferencial con cualquier patología que curse con HTA (hipertiroidismo, síndrome carcinoide, HTA esencial, HTA renovascular, etc.), sin olvidar tumores de la fosa posterior y hemorragia subaracnoidea (HTA y aumento de eliminación de catecolaminas) y epilepsia diencefálica, vegetativa o autonómica (crisis paroxísticas, hipertensión y aumento de la concentración plasmática de catecolaminas). La actividad simpática está aumentada en muchas situaciones diferentes al feocromocitoma, como la supresión brusca de antagonistas simpáticos como clonidina o propanolol, disfunción autónoma (como en el síndrome de Guillain-Barré o tras lesión de médula espinal), respuesta de estrés tras *bypass* cardiaco o du-

rante un ataque de pánico (durante el tratamiento con antidepresivos tricíclicos aparece HTA en la mayoría de los pacientes) o el uso de drogas simpaticomiméticas (cocaína, anfetaminas, adrenalina, noradrenalina, terbutalina, la combinación de IMAO con ingesta de alimentos ricos en tiramina, etc.).

En cuanto al tratamiento, si la lesión es extirpable, previo a la cirugía se administra dieta rica en sal para aumentar el volumen plasmático y se realiza bloqueo, primero alfa (10-14 días antes de la cirugía con fenoxibenzamina/prazosín), y luego betaadrenérgico (propranolol); los betabloqueantes sólo deben administrarse tras haber conseguido el bloqueo alfa, ya que su administración aislada a veces produce un aumento paradójico de la TA por antagonismo de la vasodilatación de la vasculatura esquelética mediada por los receptores beta. Los calcioantagonistas también son útiles en la preparación preoperatoria. Durante la intervención deben monitorizarse la TA, el PVC y el ECG; es más probable la aparición de HTA durante la inducción de la anestesia, la intubación y la manipulación del tumor. La hipotensión intraoperatoria responde mejor a la hidratación que a los vasoconstrictores. Si la lesión es inoperable por la existencia de metástasis o por el estado clínico del paciente, se pueden administrar metirosina más bloqueantes adrenérgicos; la quimioterapia tiene resultados limitados, y los tumores malignos son radiorresistentes. Durante las crisis hipertensivas se utilizan fentolamina iv., nitroprusiato sódico y prazosina oral.

La supervivencia a los cinco años poscirugía es del 95% (feocromocitoma maligno <50%). La tasa de recidivas es menor del 10%. La normalización de catecolaminas se suele dar a las dos semanas de la cirugía. La eliminación de catecolaminas debe evaluarse anualmente durante varios años, aunque el paciente se encuentre asintomático, o en cualquier momento en que reaparezcan síntomas sospechosos de recidiva. La extirpación completa del tumor cura la HTA en el 75% de los pacientes; en el 25% restante, la HTA recidiva, pero se suele controlar con medidas habituales.

Bibliografía • Hipertensión arterial

- Delgado P, Díaz F, González A, Sánchez E, Gutiérrez P. Intolerante síndrome in failed renal allografts: incidente and efficacy of percutaneous embolization. *Am J Kidney Dis* 2005;46(2):339-44.
- Capocasale E, Larini P, Masón MP, Marcato C. Percutaneous renal artery embolization of nonfunctioning allograft: prelininary experience. *Transplant Proc* 2005;37(6):2523-4.
- Peregrin JH, Stribrna J, Lácha J, Skibová J. Long-term follow-up of renal transplant patients with renal artery stenosis treated by percutaneous angioplasty. *Eur J Radiol* 2007;66:512-8.
- Kew CE, Curtis JJ. The best way to manage hypertension after renal transplantation. *J Ren Nutr* 2000;10(1):3-6.
- Cummings KB, Lecky JW, Kaufmann JJ. Renal artery aneurysms and hypertension. *Journal Urology* 1973;109:144-8.
- García E, Martel M, Hermida M, et al. Aneurisma de arteria renal: análisis de un caso. *Angiología* 2002;54(5):409-13.
- English WP, Pearce JD, Craven TE. Surgical management of renal artery aneurysms. *Journal vascular surgery* 2004;40(1):53-60.
- Porcaro A, Migliorini F, Pianon R. Intraparenchymal renal artery aneurysms. Case report with review and update of the literature. *International Urology and Nephrology* 2004;36:409-16.
- Mark K, Eskandari MD, Scout A, Resnick MD. Aneurysms of the renal artery. *Seminars in Vascular Surgery* 2005;18:202-8.
- Rodríguez J, Martín J, Martínez I, et al. Aneurisma calcificado de la arteria renal en paciente monorrena, una patología inusual. *Actas Urológicas Españolas* 2004;28(9):672-6.
- Mondragón A, et al. *Cirujano General* 2004;26:324-9.
- Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JJ, et al. *Harrison, Principios de Medicina Interna*. 13.ª edición. Madrid: McGraw-Hill; 1995.
- Manger WM. Pheochromocytoma *J Clin Hypertens* 2002;4:62-72.
- Petrina NE, et al. *Revisiónes*. Hospital de Navarra. Pamplona, 1997.
- Proye C. Modern Trends in the management of pheochromocytomas and abdominal paragangliomas. *Endocrine Surg* 1996;13:109-23.
- Tane R, Takigawa H, SinotonK, Uno S, Mori R, Tataru, et al. A case of pelvic malignant paraganglioma *Int J Urol* 2001;8:715-8.
- Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB gene mutations. *JAMA* 2004;292:943.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Fármacos Antihipertensores*. En: *Farmacología Humana*. 3.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
- JNC 7 Report. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 2003.
- Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000;356:411-7.

CASOS CLÍNICOS

7.º ENCUENTRO
NACIONAL DE
RESIDENTES DE
NEFROLOGÍA

FRACASO
RENAL
AGUDO

4

Síndrome febril, fracaso renal y enfermedad de Crohn

Tamarit E

Residente de 4.º año de Nefrología. Hospital General de Castellón. Castellón

INTRODUCCIÓN

La nefritis túbulo-intersticial aguda (NTIA) es una inflamación aguda de los túbulos e intersticio renales, siendo el daño glomerular mínimo.

Su diagnóstico sólo es de sospecha si no se realiza una biopsia renal. Ésta se caracteriza anatomopatológicamente por un infiltrado intersticial difuso de células inflamatorias, predominantemente linfocitos T y células plasmáticas, apreciándose también neutrófilos y eosinófilos y, de forma ocasional, células gigantes y granulomas. Puede haber otros hallazgos, como edema intersticial con pérdida de la arquitectura de este intersticio, rotura de la membrana basal de los túbulos, tubulitis y necrosis. Se trata de una reacción inflamatoria de hipersensibilidad con inmunidad mediada por células.

Las NTIA constituyen un mínimo porcentaje de los fracasos renales agudos, sin embargo, constituyen el 25% de los fracasos renales agudos asociados a fármacos.

Su causa más frecuente es el consumo de fármacos, pero puede asociarse a enfermedades metabólicas, inmunológicas, neoplasias o infecciosas. Prácticamente cualquier fármaco puede producir una nefritis túbulo-intersticial, pero los más relacionados son los antibióticos (betalactámicos, sulfamidas, rifampicina, etc.) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ibuprofeno y naproxeno con mayor frecuencia.

Identificar el fármaco causante de la NTIA a veces es tarea difícil, pues los pacientes pueden estar tomando más de una medicación. Para la identificación de éste, es muy importante la historia clínica y el cronograma terapéutico.

La enfermedad puede darse a cualquier edad, pero los pacientes de mayor edad son más susceptibles de sufrir insuficiencia renal aguda (IRA). No es dependiente de la dosis de fármaco, sino de la idiosincrasia del paciente.

Existe una amplia variabilidad, en cuanto al tiempo de aparición de la clínica después de la administración del fármaco, desde horas hasta meses después (por ejemplo, en el caso de los AINE suele aparecer tras un tratamiento prolongado). Puede cursar con fiebre, exantema morbiliforme, artralgias, dolor lumbar o en flanco y adenopatías, además del fracaso renal que puede, o no, cursar con oligoanuria. A nivel analítico suele objetivarse eosinofilia de forma transitoria, sedimento activo con microhematuria, leucocituria (eosinofilia) y proteinuria, generalmente en rango no nefrótico, aunque en alguna ocasión puede existir proteinuria nefrótica, como en el caso de los AINE. La reacción de hipersensibilidad puede darse a otros niveles, como el hepático, con aumento de las transaminasas y de la bilirrubina y hematológico, con aparición de anemia hemolítica.

El tratamiento consiste en la retirada del fármaco causante si se ha identificado. En un porcentaje importan-

Tabla 1. Nefritis túbulo-intersticial aguda. Fármacos

1. Antibióticos betalactámicos	5. Otros fármacos
2. Antiinflamatorios no esteroideos	- Fenobarbital
3. Diuréticos	- Fenitoína
4. Otros antibióticos	- Carbamazepina
- Sulfamidas	- Cimetidina
- Tetraciclinas	- Azatioprina
- Rifampicina	- Alopurinol
- Etambutol	- Clofibrato
- Vancomicina	- Metildopa
- Eritromicina	- Clafenina
- Ciprofloxacina	

te se precisará de diálisis de forma transitoria. En los pacientes con IRA importante o persiste se inicia administración de prednisona 1 mg/kg/día durante dos o tres meses, con reducción gradual de los esteroides una vez la creatinina sérica llega a niveles basales.

CASO CLÍNICO

Varón de 55 años con antecedentes personales de espondilitis anquilopoyética tratada con AINE, metrotexato y etanercept durante años y en episodios de dolor; diabetes mellitus tipo 2 metaesteroidea y enfermedad de Crohn con afectación colónica y patrón fistulizante.

En octubre de 2005 es intervenido de un absceso intestinal como complicación de su patología inflamatoria intestinal.

En control endoscópico de noviembre de 2007 se objetivó recurrencia de enfermedad de Crohn en zona anastomótica. A finales de diciembre de 2007, se decidió iniciar tratamiento del nuevo episodio con azatioprina y adalimumab. El paciente ingresó el 2 de enero de 2008 en Servicio de Digestivo en el Hospital de La Plana por cuadro de malestar general, vómitos, artralgias, dolor en miembros inferiores y escalofríos tras iniciar tratamiento con 50 mg/día de azatioprina, y adalimumab iv.. Ante la primera administración endovenosa de adalimumab, e inicio de azatioprina oral, el paciente ya presentaba clínica, pero es con la administración

de la segunda dosis endovenosa cuando se produjo un mayor empeoramiento del estado general, y decide acudir a Servicio de Urgencias. Durante su ingreso presentó picos febriles sin foco infeccioso aparente y con cultivos negativos. Se suspendió tratamiento con adalimumab, pues es un anti-TNF que puede dar como efectos secundarios clínica compatible con la que presentaba nuestro paciente.

El 15 de enero de 2008 se remitió a nuestro hospital por deterioro de función renal con cifras de urea y creatinina de 116 mg/dl y 5,4 mg/dl, respectivamente.

La evolución del fracaso renal fue progresiva, en unos 15 días. Cuando ingresó el día 2 de enero, presentaba unas cifras de creatinina sérica de 3,1 mg/dl y, trece días después, la cifra de creatinina había aumentado hasta 5,1 mg/dl.

A su llegada, se encontraba con estabilidad hemodinámica, sin fiebre, con una exploración física totalmente anodina, excepto por la presencia de algún roncus aislado durante la auscultación pulmonar.

Analíticamente, aparte del fracaso renal con ligera hipototasemia, en hemograma destacaba: leucocitosis de 15.000 l/mm (89% de neutrófilos y resto de componentes de fórmula leucocitaria en rango de normalidad) y hematócrito de 34% con cifras de hemoglobina de 11,3 g/dl; en parámetros de determinación bioquímica: se elevan aquellos característicos de proceso inflamatorio como la PCR, en este caso mayor de 130 mg/l, la ferritina de 419 ng/ml y la alfa 2 globulina. Presentaba alteración en el metabolismo lipídico y elevación de las transaminasas con valores de bilirrubina normales (GGT de 494 UI/l). En cuanto a la autoinmunidad, ANCA negativo y complemento normal, con leve ascenso en la titulación de los ANA 1/40. En orina, se objetivó una proteinuria de 600 mg/día con un sedimento activo: hematíes muy elevados, leucocituria de 50 leucocitos/campo y proteínas en tira de 30 mg/dl. La serología viral fue negativa para todas las determinaciones.

En electrocardiograma de ingreso no se observaron hallazgos patológicos y la radiografía de tórax fue informada con presencia de atelectasias laminares basales. Se realizó un fondo de ojo para descartar retinopatía

diabética que pudiese relacionarse con la afectación renal, pues el paciente presentaba diabetes secundaria a tratamiento esteroideo.

Ante la persistencia de fiebre termometrada sin foco aparente, se extrajeron hemocultivos y urocultivo con resultado negativo en todas las muestras, y se solicitó ecocardiografía Doppler cardiaco que descartó endocarditis que podría haberse dado en nuestro paciente, pues se trata de un inmunodeprimido. Además, con la ecocardiografía, sin hallazgos de interés, descartamos también afectación cardiaca que pudiese justificar el fracaso renal, aunque el paciente no había presentado en ningún momento clínica de insuficiencia cardiaca.

Se solicitaron otras pruebas de imagen, en busca de algún hallazgo que nos diese la clave. Se realizó un TAC toracoabdominal sin contraste, cuyo informe nos revela una marcada cifosis y escoliosis compatible con espondilitis anquilosante ya conocida y un ligero engrosamiento de la cortical de ambos riñones, aconsejándonos la realización de ecografía renal para mejor visualización. Se realizó ecografía renal, que mostró un riñón derecho de 13 cm y un riñón izquierdo de 11,5 cm con morfología y localización normal, vejiga a replección sin alteraciones y próstata de pequeño tamaño.

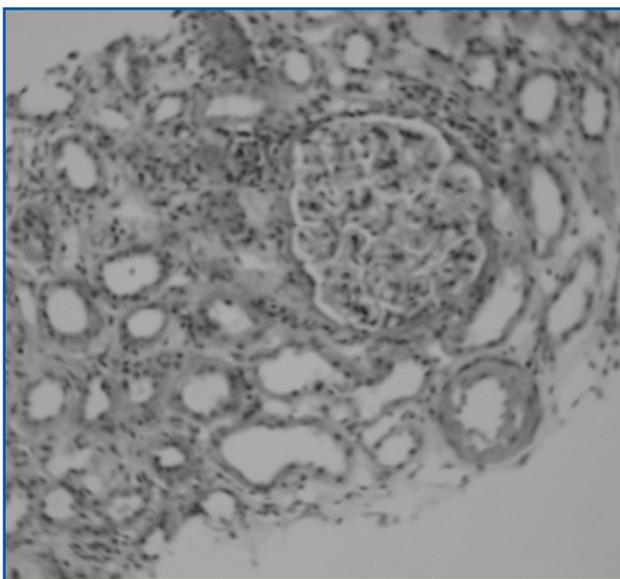


Figura 1. Biopsia renal.

La evolución del paciente a lo largo de los días posteriores a la retirada del fármaco inmunosupresor comenzó a ser favorable. El cuadro inespecífico del ingreso desapareció rápidamente: vómitos, artralgias y dolores de extremidades inferiores. La fiebre cedió unos días más tarde, y se inició tratamiento antibiótico empírico con ciprofloxacino para cubrir foco infeccioso urinario, a pesar de que el paciente no presentaba clínica miccional. Las cifras de urea y creatinina van disminuyendo, pero muy lentamente, por lo que se plantea realización de biopsia renal el día 22 de enero.

El informe de la biopsia renal (figuras 1 y 2) se describe como: MO: 12 glomerulos, 6 esclerosados. Sin formación de semilunas, con ligero y variable ensanchamiento del mesangio. Lo más destacable, el intersticio y los túbulos. En éstos hay cilindros y/o material eosinófilo con variable cantidad de leucocitos, algunos en diapedesis hacia intersticio (tubulitis). No eosinófilos. En intersticio algún acúmulo de linfocitos y células plasmáticas y una colección granulomatosa. En la inmunofluorescencia: IgA, IgG, IgM, C3d negativo. Se trata de nefritis túbulo-intersticial inmunológica (NTII).

El 24 de enero se inició tratamiento con corticoides a dosis de 1 mg/kg/d por vía oral. Se observó una rápida

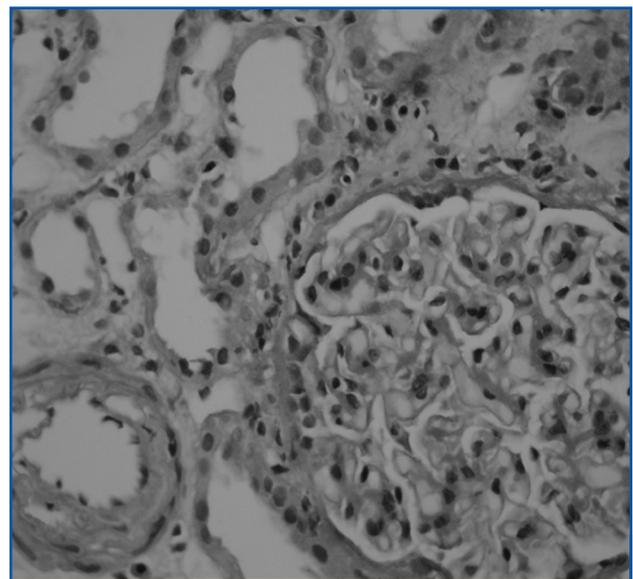


Figura 2. Biopsia renal.

caso clínico

y progresiva mejoría de la función renal. Con la administración de esteroides se produjo un peor control de las glucemias, requiriendo ocasionalmente alguna unidad de insulina rápida.

El 30 de enero se decidió dar el alta hospitalaria ante la estabilidad clínica del paciente y la resolución del cuadro inicial. En el control analítico el día del alta: urea: 84 mg/dl; creatinina: 1,8 mg/dl; las transaminasas se habían normalizado y la GGT, aunque persistía ligeramente elevada, había disminuido considerablemente (GGT: 115 UI/l). En el sedimento todavía se objetivaba cierta actividad: 5-10 hemat/c; prot.: 20 mg/dl.

El paciente ha seguido acudiendo a controles posteriores en consulta externas, con reducción progresiva de los corticoides cuando las cifras de creatinina han llegado a sus valores basales. En último control, el 10 de abril, presentaba las siguientes cifras: creatinina: 1,3 mg/dl; urea: 67 mg/dl; proteinuria: 220 mg/día en orina de 24 h y sedimento inactivo.

DISCUSIÓN

Tal y como apuntamos en la introducción, la causa más frecuente de NTIA en la actualidad es el consumo de determinados fármacos, la cual ha desplazado a las infecciones como principal factor etiológico.

El paciente de nuestro caso clínico es un varón joven con antecedentes de patología autoinmune, que se nos presenta con un importante fracaso renal con sedimento activo.

En un principio, se plantea diagnóstico diferencial, descartando factores prerrenales:

- Por su patología de base, puede ser frecuente la aparición de un cuadro gastrointestinal agudo. El paciente había presentado algún vómito al inicio del episodio. No existen criterios de shock séptico, a pesar del cuadro febril.
- No existe clínica ni signos de insuficiencia cardíaca.

También se descarta origen obstructivo, principalmente con las pruebas de imagen en las que no se objetivó dilatación alguna en vías urinarias.

Nos hallamos, pues, ante un fracaso renal de origen parenquimatoso. Los hallazgos analíticos y clínicos eliminan algunas de las causas parenquimatosas probables, como: enfermedad tromboembólica, enfermedad ateroembólica o trombosis de la vena renal.

La presencia de un sedimento activo nos hace pensar en patología glomerular sin síndrome nefrótico. Una opción sería la nefropatía IgA, la cual podría estar relacionada con la enfermedad de Crohn. Podría tratarse de un brote de IgA con el cuadro infeccioso.

La administración de los fármacos inmunosupresores y anti-TNF, en este caso clínico, desempeña un papel decisivo para el diagnóstico. Realizando una amplia revisión, existen diversos casos de glomerulopatías relacionadas con la administración de infliximab, etanercept y adalimumab, fármacos que el paciente había recibido. La mayoría guardan relación con síndrome nefrótico, desencadenado tras la administración de anti-TNF. Hay algún caso de nefritis lúpica, tras la administración de más de dos años de etanercept, o una semana después de recibir la tercera dosis de adalimumab.

Nuestra otra opción en el diagnóstico de presunción sería una NTII, probablemente secundaria a los fármacos recibidos, pues se descarta la etiología infecciosa viral (con serologías negativas) o bacteriana (cultivos negativos).

Finalmente, la biopsia renal nos da la clave. Tras observar la cronología de los hechos, asumimos que los posibles fármacos causantes serían el adalimumab y la azatioprina. El primero se retira con el ingreso en Servicio de Digestivo, y no se observa mejoría de la clínica ni de los parámetros analíticos. Sin embargo, la azatioprina se mantiene unos días más, y todo hace pensar que podría ser la culpable. Es un fármaco muy relacionado con reacciones de hipersensibilidad, y la hepatotoxicidad, observada en nuestro paciente, es característica de estas reacciones. En nuestra revisión encontramos algún caso de NTIA inducida por azatioprina. Tras la retirada del fármaco, se normalizaron progresivamente los parámetros de función renal, la actividad en el sedimento y las enzimas hepáticas.

Intoxicación por metanol

Lozano López AR

Servicio de Nefrología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Mujer de 38 años sin antecedentes de interés, salvo el hecho de haber estado limpiando cristales la tarde en la que acude a Urgencias. Como sintomatología principal presentaba: MEG, cefalea, vómitos, fotofobia, dolor torácico, agitación y midriasis bilateral. Como hallazgos relevantes en la exploración física destacaron: agitación, mala perfusión periférica, relleno capilar lento, *livedo reticularis*, tensión arterial (TA) de 113/93 mmHg, FC de 106 lpm, ACR, abdomen y MMII sin hallazgos neurológicos relevantes: GCS 11, pupilas midriáticas reactivas bilateral. Las pruebas de laboratorio mostraron una acidosis metabólica muy importante (gasometría venosa: pH 7,06; HCO₃: 5,7), no se pudo calcular la brecha osmolar, porque en ese momento no estaba disponible el osmómetro, pero con la historia de la paciente, la sintomatología y los datos de laboratorio, se sospechó como diagnóstico principal una intoxicación grave por metanol, por lo que se mandó una muestra sanguínea al Instituto Nacional de Toxicología de Sevilla, para determinación de los gramos de metanol por litro de sangre que contenía la muestra. También se realizaron bioquímica, hemograma, coagulación, tóxicos en orina y radiografía de tórax, que no mostraron datos de interés, salvo un potasio de 5,4 en la bioquímica que apoyó el diagnóstico de sospecha.

Con todo lo expuesto, se decide el ingreso de la paciente en la Unidad de Cuidados Críticos de nuestro hospital, y el tratamiento urgente con hemodiálisis y etanol al 10%, pasando posteriormente a planta de Medicina Interna, donde fue dada de alta tras unos días de buena evolución.

Los niveles de metanol fueron recibidos dos días después del ingreso y mostraban la presencia de 0,69 gramos de metanol por litro de sangre en la muestra prediálisis, y 0,05 gramos de metanol por litro de sangre en la muestra posdiálisis; con lo que se confirmó el diagnóstico de sospecha inicial.

La intoxicación por metanol es una entidad poco frecuente. El metanol es un alcohol que se encuentra en pinturas, soluciones limpiadoras, material fotográfico, etc. Normalmente, las intoxicaciones se deben, más frecuentemente, a la adulteración de bebidas alcohólicas con este alcohol, ya que es más barato que el etanol, y por la exposición a él con intenciones autolíticas. Son más raras las intoxicaciones por exposición profesional, así como las fortuitas. Principalmente, es absorbido por la piel y las mucosas, y distribuido rápidamente por los fluidos de nuestro organismo.

El metanol en sí no es un compuesto tóxico, pero los metabolitos en los que se degrada sí lo son, principalmente el ácido fórmico.

La clínica que presenta un intoxicado por metanol está en función de los niveles de metanol alcanzados en sangre, y abarca desde malestar general y embriaguez, en intoxicaciones leves (0,3 g/l), síntomas visuales y neurológicos como ceguera, fotofobia, visión doble, ataxia, convulsiones y coma (0,3-0,7 g/l) hasta la muerte (>0,8 g/l).

Los datos de laboratorio son muy importantes para el diagnóstico, debiéndose realizar siempre: BMTtest; bio-

caso clínico

química: Ca, creatinina, U, Na, K, GAP, gasometría (venosa o arterial); niveles séricos: etanol, metanol, etilenglicol; sedimento: cristales de oxalato. Las pruebas de imagen no son obligatorias, si bien se pueden apreciar en el TAC de cráneo imágenes como: hemorragias cerebrales, edema de encéfalo, áreas necróticas del puentes, desmielinización del nervio óptico.

Siempre se debe realizar diagnóstico diferencial con aquellas entidades que provocan acidosis metabólica con anión GAP elevado, por ejemplo, ingesta de etilenglicol, formaldehído, paraldehído, enfermedad renal terminal sin diálisis, cetoacidosis diabética y alcohólica, acidosis láctica, etc.

El tratamiento debe ser temprano ante la sospecha de una intoxicación por metanol, ya que está en juego la vida del paciente. Es primordial una estabilización hemodinámica del sujeto, y su ingreso en UCI, si la situación lo requiere cuando se cumplen los siguientes criterios: alteración del estado de la conciencia, datos de insuficiencia respiratoria ($pO_2 < 60$; $pCO_2 > 50$; FR > 25 rpm, uso de músculos respirato-

rios), alteración del estado mental, datos clínicos de acidosis metabólica aguda.

El uso de antidotos como el fomepizol forma parte del tratamiento (bolo inicial de 15 mg/kg iv., seguido de 10 mg/kg cada 12 horas por 4 dosis) y el etanol (8 ml/kg de etanol al 10%, seguido de 1 ml/kg de etanol al 10% por hora), y siempre que:

- a) Exista historia de ingesta de metanol y osmol GAP > 10 o metanol sérico > 20 mg/dl.
- b) Si el paciente presenta una clínica sospechosa, y al menos dos de las siguientes circunstancias: pH $< 7,30$; bicarbonato < 20 meq/l; osmol. GAP > 10 ; cristales de oxalato cálcico en la orina; así como el uso de bicarbonato (bolo: 1-2 meq/kg; infusión: 132 meq diluidos en 1 l de SG 5% a 200-250 ml/h); ácido fólico: 50 mg iv.; tiamina: 100 mg iv.; piridoxina: 50 mg iv.

La hemodiálisis se reserva para los casos que presentan acidosis metabólica aguda independiente de los niveles de metanol, niveles séricos de metanol elevados (> 50 mg/dl) y pH arterial $< 7,30$, o evidencia de daño orgánico, como síntomas visuales, fallo renal, etc.

Fracaso renal agudo por nefropatía aguda por fosfato tras preparación intestinal con solución Fosfosoda®

Corchete E¹, Barrio V¹, Pinedo F², Fernández G¹, Tato A¹

¹ Unidad de Nefrología. ² Unidad de Anatomía Patológica. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, sucesivas publicaciones han relacionado la administración oral de soluciones con fosfato de sodio, utilizada como preparación intestinal de procedimientos endoscópicos, con el desarrollo de fracaso renal agudo por nefropatía aguda por fosfato. A continuación exponemos el caso clínico de una mujer con fracaso renal agudo, desarrollado poco tiempo después de la administración oral de Fosfosoda®, cuyo análisis histopatológico es compatible con este diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 76 años de edad con los antecedentes personales de tuberculosis pulmonar antigua, hipertensión arterial (HTA) fibrilación articular crónica, enfermedad isquémica transitoria, dislipemia, cardiopatía isquémica estudiada y seguida en otro centro. Angiodisplasia de colon ascendente, diagnosticada mediante colonoscopia en agosto de 2007 (urea: 37; y creatinina: 0,9 mg/dl). Recibió dos dosis completas de Fosfosoda (10,8 g de fosfato disódico y 24,4 g de fosfato monosódico) por preparación inadecuada.

Fue remitida a nuestra consulta en octubre de 2007 por presentar unos valores de urea de 70 mg/dl, y de creatinina de 2,4 mg/dl; microhematuria y anemia con VSG de 27 mm/h. Durante la entrevista, la

paciente refirió deterioro del estado general tras la realización de la colonoscopia, con astenia, anorexia, náuseas, prurito cutáneo, nicturia, dolor osteoarticular y disnea de moderados esfuerzos.

Exploración física

TA: 148/78 mmHg; FC: 74 lpm; y auscultación pulmonar: normal. Auscultación cardiaca: soplo sistólico eyectivo. Hepatomegalia a 6 cm del reborde costal derecho. No edemas. Resto de la exploración física sin hallazgos de interés.

Datos de laboratorio

Hemoglobina: 9,9 g/dl; hematócrito: 29,4%; VSG: 55 mm/h; urea: 53 mg/dl; creatinina: 2,32 mg/dl; colesterol: 128 mg/dl; albúmina: 4,2 g/dl; Ca corregido: 10,4 mg/dl; P: 2,6 mg/dl. Estudio inmunológico normal, salvo ANAS y 1/640 con patrón pseudocentrómero. Orina 24 h: diuresis: 2.400 ml; creatinina: 1.051 mg/24 h y 31 ml/min; proteínas: 0,26 g/24 h; Na: 88 mmol/l; K: 22 mmol/l.

Biopsia renal

13 glomérulos preservados, con ausencia de esclerosis en el corte de congelación y abundantes depósitos intratubulares de calcio. En H-E, algunos parches de atrofia tubular e infiltrado inflamatorio crónico intersticial en grado moderado, y cambios en el epitelio tubular,

con extensa vacuolización, adoptando en algunos puntos estas vacuolas una coloración más eosinófila, aunque sin material reconocible con microscopía convencional o luz polarizada. IFD negativa (figura 1).

Evolución clínica

Ante la sospecha de nefropatía aguda por fosfato tras ingesta de Fosfosoda® con importante componente inflamatorio intersticial, se prescribió tratamiento con prednisona oral en dosis bajas. Al mes de tratamiento, se observó mejoría clínica y en la analítica: urea: 77 mg/dl; creatinina: 1,8 mg/dl; orina (micción espontánea): MAU 9,6 mg/l; Na: 94 mmol/l; creatinina: 32 mg/dl; MAU/creatinina: 29,7 mg/g.

DISCUSIÓN

La solución oral de Fosfosoda es utilizada como purgante para la preparación intestinal previa a procedimientos endoscópicos. La dosis recomendada es de dos envases de 45 ml cada 12 horas (noche anterior y mañana previa a la realización de la prueba). Cada envase contiene fosfato disódico 10,8 g y fosfato monosódico 24,4 g. Desde los años noventa la Fosfosoda® es ampliamente utilizada, frente a otros preparados (solución Bohm con polietilenglicol) por su mejor tolerabilidad y la mejor preparación del colon. La monitorización de los electrolitos en las 24 horas siguientes a la administración

de Fosfosoda® revelan pequeños, pero estadísticamente significativos, aumentos del fósforo, sodio, cloro, del hematócrito y de la osmolaridad sérica, que suelen ser reversibles en un escaso periodo de tiempo. Por tanto, en general es una solución segura, aunque contraindicada en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

La hiperfosforemia transitoria ha sido documentada en pacientes que recibieron esta preparación. En una de las revisiones publicadas recientemente, se describe un estudio realizado en 54 pacientes en el que se encontró una elevación media del fósforo de 4,1 mg/dl, después de la administración del segundo envase. Por el contrario, los niveles de calcio se afectaron mínimamente. En otro estudio de esa revisión, llevado a cabo en 143 pacientes, el ascenso medio de fósforo fue de 3 mg/dl y el descenso medio de calcio de 0,3 mg/dl. Estos cambios fueron más intensos en pacientes de mayor edad, y cuando la dosis fue superior a la habitual. En aquellos casos clínicos publicados con FRA inmediato, el aumento de la fosforemia fue mucho más grave (15,8-27,8 mg/dl).

Es posible que la situación de deshidratación propiciada por la diarrea osmótica del purgante, sobre todo en ancianos, propicie aún más el depósito de cristales de fosfato cálcico en el túbulo contorneado distal.

La verdadera incidencia de esta patología no se conoce con exactitud. En el laboratorio de Patología renal, de la Universidad de Columbia, se estudiaron 7.349 biopsias de riñones nativos realizadas entre el año 2000 y 2004. De ellas, 21 biopsias presentaban datos histológicos compatibles con nefropatía aguda por fosfato (daño tubular agudo, atrofia tubular y fibrosis intersticial, en presencia de depósitos abundantes de fosfato cálcico, que se teñían intensamente con tinción von Kossa y no tenían birrefringencia con la luz polarizada), y tenían el antecedente en los meses previos de la realización de una colonoscopia en la que se utilizó este tipo de preparación con fosfato de sodio. Esta población fue predominantemente femenina y de raza blanca, con una edad media de 64 años. 17 de ellos eran hipertensos y 14 estaban en tratamiento con inhibidores de la enzima

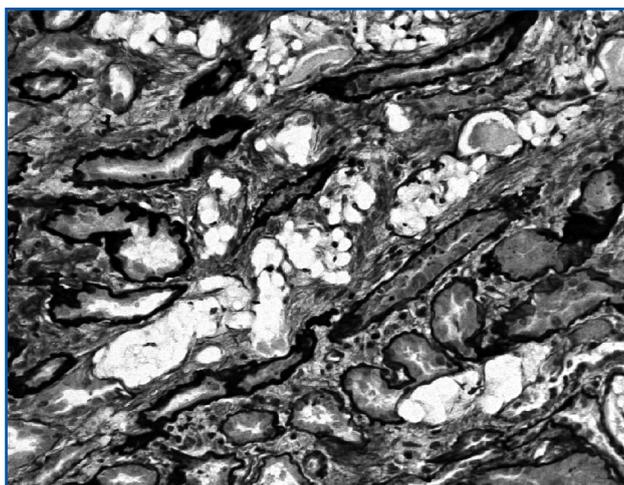


Figura 1. Biopsia renal.

convertidora de angiotensina (IECA). La cifra de creatinina basal media era de 1,0 mg/dl.

En este estudio, el desarrollo de esta entidad se relacionó con determinados factores predisponentes, entre ellos: inadecuada hidratación, edad del paciente, hipertensión arterial con repercusión visceral, tratamiento con IECA, uso inapropiado de la solución de Fosfosoda® y antecedente de ERC.

La evolución de la enfermedad tras un seguimiento medio de 16,7 meses fue variada: 4 pacientes evolucionaron a insuficiencia renal terminal, requiriendo hemodiálisis crónica. De los restantes, 17 pacientes desarrollaron cierto grado de enfermedad renal crónica, con creatinina media de 2,4 mg/dl, y 9 pacientes recuperaron la función renal basal.

En nuestro caso clínico concreto no podemos tener la certeza diagnóstica de que se trate de una nefropatía aguda por fosfato, ya que no se pudo establecer el diagnóstico diferencial con la nefrocalcinosis (cristales

de oxalato cálcico), al no ser tratada la biopsia mediante la tinción con Von Kossa, que es captada con gran intensidad por los cristales de fosfato cálcico. A pesar de ello, dada la relación temporal entre la toma oral de la solución con fosfato sódico, y el deterioro agudo de la función renal, junto con los datos histológicos concordantes, el diagnóstico de esta entidad es más que probable. Además, en nuestra enferma concurrían algunos de los factores considerados como predisponentes: ERC previa (FG MDRD4 60 ml/min/1,73 m), sexo femenino, HTA y, sobre todo, dosis excesiva de la solución purgante.

En resumen, la nefropatía aguda por fosfato es una entidad de reciente descripción y de incidencia aún desconocida, aunque probablemente infraestimada en la práctica clínica diaria. Considerando que la mayor parte de los pacientes que la sufren desarrollan insuficiencia renal crónica en distinto grado (19% estadio 5), el reconocimiento de los factores predisponentes, así como los pacientes de alto riesgo, resulta fundamental para evitar su aparición.

Fracaso renal agudo e hidrocarburos

Baldoví S

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

CASO CLÍNICO

Mujer de 56 años natural de Colombia, que lleva 30 años viviendo en España. No tiene antecedentes familiares ni personales de interés, salvo una cirugía de mola hidatiforme hace unos 6 años. Acude al Servicio de Urgencias por dolor en fosa lumbar derecha de unos 10 días de evolución, febrícula y orinas de «color coca-cola». Se establece el diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU), se pauta amoxicilina-clavulánico y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y se da el alta. Aproximadamente 48 horas más tarde refiere hinchazón de piernas y empeoramiento del estado general, por lo que acude de nuevo al hospital.

No refiere historia de faringoamigdalitis frecuentes, lesiones dermatológicas, artralgias, artritis, nicturia ni edemas. No ha tomado fármacos (a excepción de los pautados en Urgencias). No hay antecedentes de patología renal en su familia. No fuma ni tiene otros hábitos tóxicos. Trabaja en la limpieza. Hace unos meses el médico de la empresa le realizó una analítica de rutina y le dijo «que estaba todo bien».

Exploración física

TA: 115/80 mmHg; Ta.: 37 °C; y saturación basal de O₂: 98%. Consciente y orientada, coloración cetrina, frialdad acra, bien hidratada. Eupneica en decúbito. No ingurgitación yugular. Auscultación cardiaca: rítmica, sin soplos. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado. Abdomen: blando, depresible, no doloroso

a la palpación. PPR bilateral no dolorosa. Moderado dolor a la palpación a nivel de la articulación sacroilíaca derecha. Pulsos periféricos presentes y simétricos. No presenta edemas ni lesiones cutáneas.

Exploraciones complementarias

En la analítica de Urgencias destacaba: hemoglobina: 9,4 g/dl; creatinina: 7,5 mg/dl; Na: 127; K: 5,2. En el sedimento de orina se objetivó hematuria moderada, leucocituria y cilindros granulosos, por lo que se solicitó ecografía Doppler renal informada como: riñones de 10,5 cm con alteración importante de la ecoestructura del parénquima bilateral y difusa, pérdida de la diferenciación corticomedular y aumento de la ecogenidad. Vascularización renal conservada sin aumento de los índices de resistencias. No hay dilatación de la vía excretora ni líquido libre en Douglas.

Rx de tórax: índice cardiorácico conservado, senos costofrénicos libres. Sin alteraciones en la trama broncovascular.

La paciente inicialmente orina con normalidad. Está euvolémica, normotensa y tiene náuseas escasas. En Urgencias tiene fiebre de 38 °C, por lo que se cogen cultivos y se pauta cobertura ATB empírica con ciprofloxacino. Ante los hallazgos, se cursa ingreso en Servicio de Nefrología, donde se realizan nuevas pruebas diagnósticas.

Analítica en planta destaca: creatinina: 8,62 mg/dl; urea: 159 mg/dl; proteínas totales: 5,8 g/dl; albúmina: 2,7 g/dl; Ca: 8,1 mg/dl; P: 7,5 mg/dl; Na: 134 mEq/l; K: 6,06 mEq/l.

Proteinograma en sangre: disminución de la albúmina. Incremento de alfa 1 y alfa 2 globulinas.

Proteínas en orina: 180 mg en 24 h (diuresis: 800 cc).

Inmunoglobulinas y complemento: normales. Crioglobulinas: negativas. Serología VHB, VHC y VIH: negativas.

Ac. anti nucleares: negativo; Ac. Anti DNA nativo (n-DNA): negativo; Ac. anti membrana basal glomerular: positivo 358 (positivo: >10); Ac. anticitoplasma neutrófilos (ANCA) positivos 1/40. Patrón: p-ANCA; Ac. antimieloperoxidasa (MPO-ANCA): 188 U/ml (positivo: >10).

Ante el diagnóstico de glomerulonefritis rápidamente progresiva y el hallazgo de anticuerpos anti-MB glomerular y ANCA P positivos ese mismo día:

- Se inició la administración de bolos de metilprednisolona (1 g x 3).
- Se comenzaron sesiones de plasmaféresis diarias (8 sesiones).
- Se realizó biopsia renal por vía transyugular (por imposibilidad para la realización de BR convencional).
- Recibió un primer bolo de ciclofosfamida (500 mg iv).

A las 48 h del ingreso, presentó un mayor deterioro de la función renal y oligoanuria, precisando el inicio de hemodiálisis.

Se solicitaron pruebas complementarias para descartar hemorragia alveolar, pese a que la paciente no presentaba clínica, siendo la gasometría arterial y el test de difusión normales. Durante todo el ingreso presentó buenas saturaciones de oxígeno.

En la biopsia renal (figuras 1, 2 y 3): mediante microscopía óptica se identificaron siete glomérulos, todos ellos afectados en extensión variable por proliferación extracapilar, que en tres glomérulos son circunferenciales y comprimen el ovillo glomerular. Los restantes presentaban afectación parcial. Las semilunas se acompañan de escaso exudado inflamatorio mono y polinuclear. No se observó esclerosis glomerular. El intersticio presenta edema e infiltrado inflamatorio parcheado de carácter mix-

to, con predominio de células linfoides que sólo aisladamente infiltran epitelio tubular. Los túbulos presentaban aplanamiento de leve a moderado y contenían, de modo parcheado, cilindros granulares, hialinos o material hemático. Las escasas estructuras vasculares observadas carecen de datos significativos sugerentes de vasculitis. La técnica de rojo del Congo resultó negativa. En la inmunofluorescencia directa se identificaron seis glomérulos y se observó un depósito lineal (+++) en la membrana basal y glomerular con IgG, escasa tinción con IgM, negativos IgA, C'3c y C'1q.

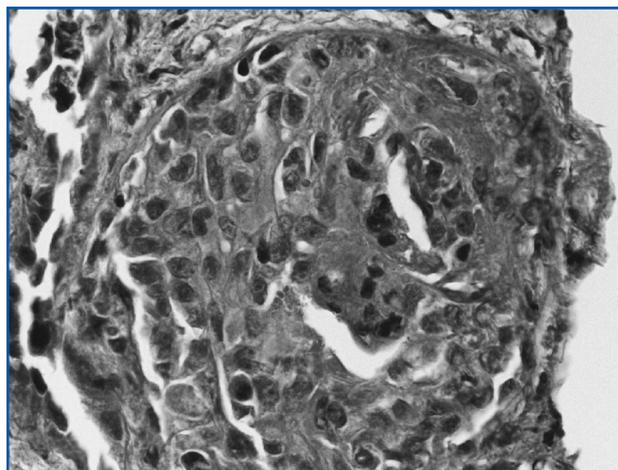


Figura 1. Biopsia renal.

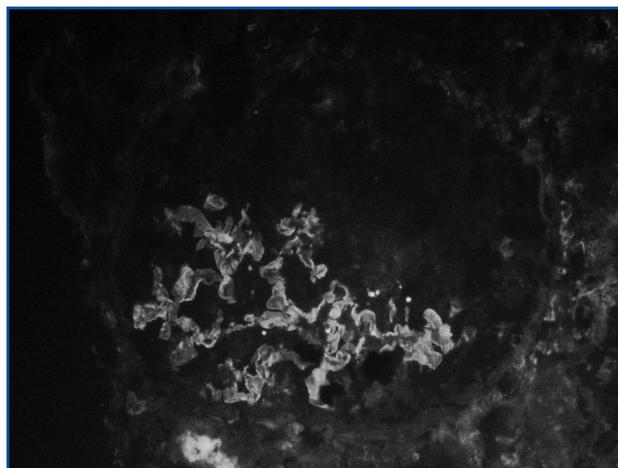


Figura 2. Biopsia renal: inmunofluorescencia directa. Depósito lineal de IgG en la membrana basal glomerular.

caso clínico

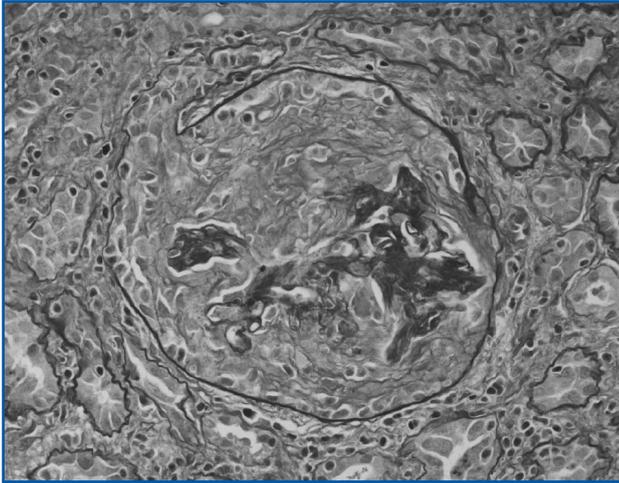


Figura 3. Biopsia renal.

Ante el resultado de la BR se descartó la administración de nuevas dosis de ciclofosfamida.

Histología

La paciente no recuperó función renal, quedando en programa de hemodiálisis crónica. Al alta presentó una infección respiratoria no condensante, por lo que recibe una dosis de levofloxacino oral, tras la cual inicialmente presenta mareos, y luego crisis convulsivas. El TAC craneal fue normal. En EEG se objetivó enlentecimiento en región fronto-temporal izquierda. En RMN: múltiples secuelas de lesiones isquémicas focales en sustancia blanca de ambas coronas radiadas y centros semiovais y subcortical frontoparietal de distribución parasagital bilateral.

Dado el riesgo de sangrado alveolar, se continuó con tratamiento inmunosupresor con 1 mg/kg de prednisona oral durante 4 semanas y pauta descendente posteriormente. También se añadió micofenolato mofetil 1g/día.

En la actualidad

La paciente sigue en hemodiálisis y no ha vuelto a presentar síntomas neurológicos. Los títulos de los anticuerpos anti-MBG y los ANCA han disminuido significativamente desde el ingreso hasta la última determinación, donde se han negativizado.

Retrospectivamente, averiguamos que la paciente utilizaba en la limpieza un preparado que tenía en su composición hidrocarburos, que se han descrito como posibles desencadenantes de la enfermedad por anticuerpos anti-MBG.

DISCUSIÓN

La enfermedad por anticuerpos anti-MBG es una enfermedad autoinmune, caracterizada por el depósito de anticuerpos, principalmente de clase IgG, a lo largo de la membrana basal glomerular y la presencia en suero de Ac-anti-MBG. Los autoanticuerpos, están dirigidos contra el dominio NC1 de la cadena alfa3 del colágeno tipo IV de la MBG.

Clínicamente, se presenta como glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) o como síndrome de Goodpasture si se asocia a hemorragia pulmonar.

Tiene una incidencia de un caso por millón de habitantes/año y se puede presentar a cualquier edad.

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) son anticuerpos dirigidos contra ciertas proteínas del citoplasma de los neutrófilos. Se encuentran en elevado porcentaje en los pacientes con vasculitis generalizadas, especialmente en la granulomatosis de Wegener (GW), así como en los paciente con GN necrosante y con formación de semilunas. Hay dos grandes grupos de ANCA basados en los distintos componentes diana de los anticuerpos. ANCA citoplasmático (c-ANCA), cuyo principal antígeno es la proteinasa- y el ANCA perinuclear (p-ANCA), cuyo principal antígeno es la enzima mieloperoxidasa y, raras veces, la elastasa.

La enfermedad por anticuerpos anti-MBG y la vasculitis ANCA+ presentan hallazgos comunes. Ambas pueden desarrollar una GN necrotizante focal con proliferación extracapilar asociada a hemorragia pulmonar. En cambio, difieren en la IF: en la primera, aparecen depósitos lineales de IgG en la MBG y la IF es negativa o paucimune en la segunda.

Se ha descrito la asociación de anticuerpos anti-MBG y ANCA hasta en un 20-30% de los casos de enferme-

dad por anticuerpos anti-MBG, y la presencia de anticuerpos anti-MBG en el 5-8% de los pacientes con vasculitis ANCA+. El patrón más frecuente es p-ANCA con especificidad para la MPO. La edad de los pacientes es más avanzada y, en la mayoría, ambos anticuerpos están presentes en forma simultánea en el momento del diagnóstico, aunque también se han descrito presentaciones secuenciales en uno y otro sentido. La relación patogénica de ambos anticuerpos es desconocida. Se ha postulado que los ANCA se presenten primero, lesionando la MBG y desencadenando la formación de los anticuerpos anti-MBG. Existe un modelo experimental en el que la intoxicación con cloruro de mercurio de la rata Brown Norway indujo la aparición paralela de los dos anticuerpos, junto con la activación policlonal de linfocitos B. Otros autores describen pacientes en los que los anticuerpos anti-MBG se diagnosticaron inicialmente, y con posterioridad se evidenció la aparición de los ANCA.

En relación con el pronóstico de los enfermos que presentan coexistencia de anticuerpos, tampoco existe

consenso, probablemente debido a que la mayoría de los estudios publicados sean casos aislados o series cortas, sobre las que resulta complicado establecer conclusiones.

Algunos autores sugieren un pronóstico peor, mientras otros comentan una evolución más favorable.

En conclusión, los aspectos etiopatogénicos y pronósticos de los pacientes en los que coexisten anticuerpos anti-MBG y ANCA no están totalmente aclarados. Parece evidente, sin embargo, que cuando el diagnóstico y el tratamiento son precoces, con grados leves de insuficiencia renal, la respuesta es más favorable. En cuanto a las implicaciones terapéuticas, es importante considerar que la coexistencia de ambos anticuerpos condiciona la utilización de plasmaféresis (mejora la evolución) al esquema habitual de esteroides y ciclofosfamida. El carácter recurrente del componente ANCA condiciona la necesidad de un seguimiento y monitorización más estrecho de estos pacientes.

Insuficiencia renal aguda por rabdomiólisis, secundaria a la administración de simvastatina y claritromicina

Fernández L

Residente de Nefrología. Hospital Joan XXIII de Tarragona. Tarragona

CASO CLÍNICO

Varón de 84 años, hipertenso, dislipémico, con antecedentes de accidente vascular encefálico sin secuelas, en tratamiento habitual con simvastatina, clopidogrel y ramipril. Un mes antes del ingreso presentó cuadro cataral, por el que le fue administrado claritromicina durante una semana, refiriendo posteriormente cuadro de debilidad progresiva de extremidades inferiores.

Al ingresar, presentaba inmovilidad de extremidades inferiores, oligoanuria de una semana de evolución, deterioro de función renal (creatinina: 4,4 mg/dl, urea: 329 mg/dl; K: 6 mEq/l; CK: 48 225 U/L; acidosis metabólica aguda; ecografía renal sin obstrucción, riñones seniles, 10 cm).

Orientación diagnóstica al ingreso

Insuficiencia renal aguda secundaria a rabdomiólisis e inmovilidad de las extremidades inferiores. Era necesario conocer la etiología de la rabdomiólisis y si la causa de la inmovilidad de las extremidades inferiores era debida a ésta, o secundaria a otras patologías neuromusculares.

Diagnóstico diferencial de debilidad muscular

Miopatía por trastornos endocrinos

- Hipo e hipertiroidismo.
- Síndrome de Cushing.
- Insuficiencia adrenal.
- Hiperaldosteronismo.
- Hiperparatiroidismo.

Miopatías o polineuropatías asociadas con enfermedades críticas

Uso de corticoides endovenosos

Miopatías en enfermedades reumáticas

- Polimiositis, dermatomiositis.
- Polimialgia reumática.
- Síndrome de Guillain-Barré (se realizó una punción lumbar que fue normal y un electromiograma que objetivó polineuropatía sensitiva, descartándose dicha patología).
- Rabdomiólisis (figura 1).

Dentro de los fármacos que pueden causar rabdomiólisis se encuentran: los glucocorticoides, el alcohol, la cocaína, la colchicina, los antipalúdicos, la D-penicilamina y los hipolipemiantes.

Encontramos otros fármacos como:

- Claritromicina, azitromicina, fluconazol, ketoconazol inhibidores de las proteasas, norfloxacin, amiodarona, amlodipino, nifedipino, diltiazem, verapamilo, fibratos, digitoxina, ciclosporina o dexametasona.



Inhiben el citocromo P450, específicamente el CYP3A4, que es el principal responsable del metabolismo hepático de las estatinas



Aumento de niveles de estatinas favoreciendo el desarrollo de rabdomiólisis

Nuestro paciente seguía tratamiento para la dislipemia con simvastatina, añadiéndosele claritromicina un mes antes del ingreso, por lo que una vez descartadas otras causas de rabdomiólisis, se concluyó que la causa de la misma fue el tratamiento farmacológico combinado de estas drogas (figura 2).

La clásica presentación de la rabdomiólisis incluye: mialgias y pigmenturia en asociación con aumento marcado de CK (generalmente >10.000 IU/l) y otras enzimas musculares (transaminasas, mioglobina, LDH); además puede haber hipercalemia e hiperfosfatemia, hipocalcemia (el calcio precipita dentro del músculo dañado, aumenta la entrada de calcio a la célula muscular).

TRATAMIENTO

- Prevenir factores que causan fallo renal agudo (depleción de volumen, aciduria, obstrucción tubular).
- Repleción de fluidos: (grado 1B).
Suero salino isotónico 1-2 l/h, alcanzar diuresis de 200-300 ml/h, mantener hasta normalización de tensión arterial (TA), diuresis estable o signos de sobrecarga.

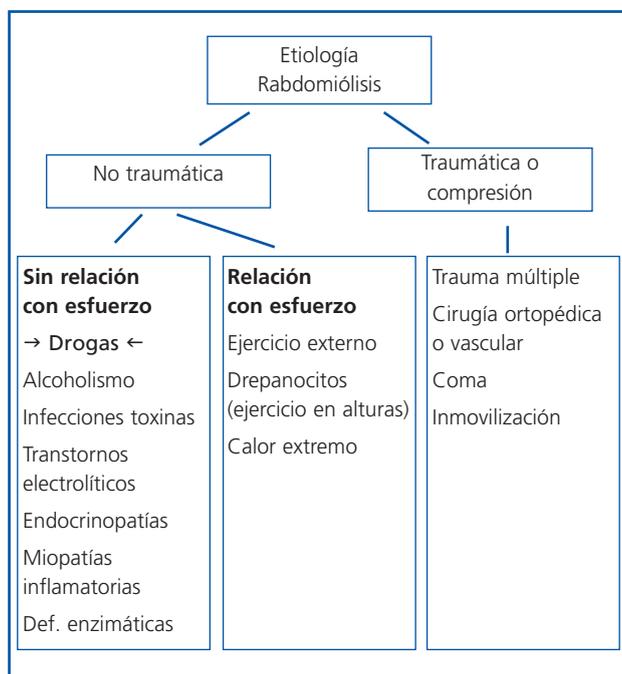


Figura 1. Etiología de la rabdomiólisis.

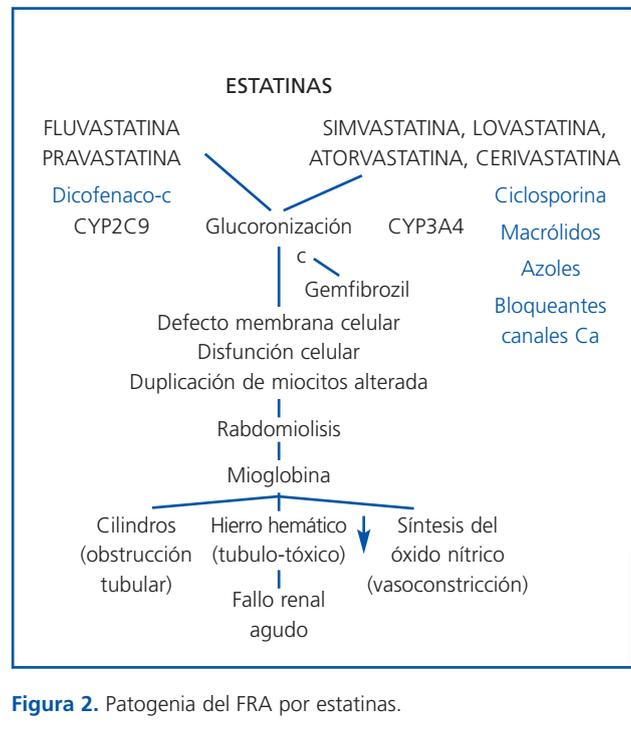


Figura 2. Patogenia del FRA por estatinas.

- Forzar diuresis alcalina: (grado 2C).
- Una vez establecida diuresis, cambiar por solución alcalina (adicionar 75 mmol de bicarbonato sódico a 1 litro de solución salina isotónica). Si el PH de la orina no aumenta por encima de 6,5 después de 4 horas, o hay síntomas de hipocalcemia, retirar.
- Adicionar un diurético: (grado 2c). Si no hay una diuresis adecuada. Existen datos insuficientes sobre el beneficio de diuréticos de Asa y del manitol. El manitol puede beneficiar si CK >20.000-30.000 U/l (datos limitados).

Si la diuresis es estable, se debe continuar fluidoterapia hasta alcanzar valores de CK <5.000 o 10.000 U/l y orina clara o síntomas de sobrecarga de líquidos.

Diálisis: si las medidas conservadoras son inadecuadas para el control de hipercalemia, o sobrecarga de volumen, acidemia aguda o uremia.

Nuestro paciente precisó tratamiento dialítico los primeros siete días del ingreso, por oligoanuria, con posterior recuperación de la función renal (figura 3).

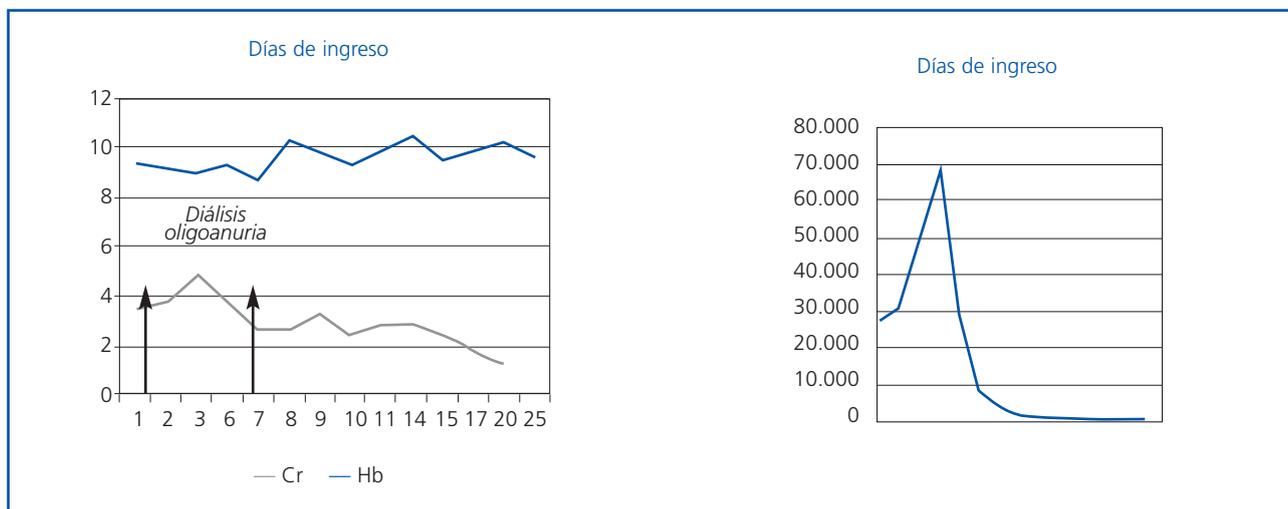


Figura 3. Evolución de parámetros analíticos.

Bibliografía • Fracaso renal agudo

- Hernando Avendaño L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S. Nefrología clínica. 2.ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2004.
- Lorenzo V, Torres A, Hernández Marrero D, Ayus JC. Manual de Nefrología. 2.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2002.
- Bir K, Herzenberg AM, Carette S. Azathioprine Induced Acute Interstitial Nephritis as the Cause of Rapidly Progressive Renal Failure in a Patient with Wegener's Granulomatosis. *Journal of Rheumatology* 2006;33:185-7.
- Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;20(12):2824-6.
- Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005 20(7):1400-6.
- Youm JY, Lee OY, Park MH, Han SH, Baek YH, Park SR, et al. Crohn's disease associated with IgA nephropathy. *Korean J Gastroenterol* 2006;47(4):324-8.
- Nair B, Sukumar S, Poolari GK, Appu T. Azathioprine-induced squamous cell carcinoma of the kidney. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41(2):173-5.
- Den Broeder AA, Assmann KJ, van Riel PL, Wetzels JF, Neth J. Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNF α in a patient with rheumatoid arthritis. *Med* 2003;61(4):137-41.
- Shin JI, Park JM, Shin YH, Lee JS, Kim PK, Jeong HJ. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Hemoch-Schönlein in children? *Pediatr Nephrol* 2005;20(8):1087-92.
- Marcus SB, Brown JB, Melin-Aldana H, Strople JA. Tubulointestinal nephritis: an extraintestinal manifestation of Crohn disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(3):338-41.
- Fraser AD. Clinical toxicologic implications of ethylene glycol and glycolic acid poisoning. *Ther Drugs Monit* 2002;24:232.
- Sivilotti ML, Burns MJ, Aaron CK. Residual of severe methanol-induced visual impairment: no evidence of retinal toxicity due to fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:627.
- Sivilotti ML. Methanol intoxication. *Ann Emerg Med* 2000;35:313.
- Shannon M. Toxicology reviews: fomepizole-a new antidote. *Pediatr Emerg Care* 1998;14:170.
- Chow MT, Di Silvestro VA, Yung CY, Nawab ZM, Leehey DJ, Ing TS. Treatment of acute methanol intoxication with hemodialysis using an ethanol-enriched, bicarbonate based dialysate. *Am J Kidney Dis* 1997;30:568.
- Church AS, Witting MD. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol, and isopropanol toxicities. *J Emerg Med* 1997;15:687.
- Sica DA, Carl D, Zfass AM. Acute Phosphate Nephropathy-An Emerging Issue. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1844-7.
- Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute Phosphate Nephropathy following Oral sodium Phosphate Bowel Purgative: An Underrecognized Cause of Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3389-96.
- Orias M, Manhnensmith RL, Perazella MA. Extreme hyperphosphatemia and acute renal failure after a phosphorus-containing bowel regimen. *Am J Nephrol* 1999;19:60-3.
- Ahmed M, Raval P, Buganza G. Oral sodium phosphate catharsis and acute renal failure. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1261-2.
- Markowitz GS, Nasr SH, Klein P, Anderson H, Stack JJ, Alterman L, et al. Renal failure and acute nephrocalcinosis following oral sodium phosphate bowel cleansing. *Hum Pathol* 2004;35:675-84.
- Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. *N Engl J Med* 2003;349:1006-7.
- Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Gokcel A, Boyacioglu S. Age as predictor of hypophosphatemia after oral phosphosoda administration for colon preparation. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:68-72.
- Markowitz GS, Whelan J, D'Agati VD. Renal failure following bowel cleansing with a sodium phosphate purgative. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:850-1.
- Aasebo W, Scott H, Ganss R. Kidney biopsies taken before and after oral sodium phosphate bowel cleansing. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:920-2.
- Rutgers A, Slot M. Coexistence of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies and Myeloperoxidase-ANCAs in Crescentic Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005;46(2):253-62.
- Bonsib SM, et al. Coexistence anti-neutrophil cytoplasmic antibody and anti-glomerular basement membrane antibody associated disease: report of six cases. *Mod Pathol* 1993;6:526-30.
- Díaz C, Costero O. Presencia simultánea de anticuerpos antimembrana basal glomerular y anticuerpos antimieloperoxidasa en dos pacientes con GN rápidamente progresiva. *Caso Clínico. Nefrología* 2002;22:190-4.
- Serratrice J, Chiche L. Sequential development of perinuclear ANCA-associated vasculitis and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):26-30.
- O'Donoghue DJ. Sequential development of systemic vasculitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies complicating anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 1989;32:251-55.
- Levy J. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GMB antibodies. *Kidney Int* 2004;66:1535-40.
- Segelmark M. The prognostic significance in Goodpasture's disease of specificity, titre and affinity of anti-glomerular basement membrane antibodies. *Nephron Clin Prac* 2003;94:59-68.
- Lacomis D. Neuromuscular weakness related to critical illness. *UpToDate* 2008;1.
- Molden E, Andersson KS. Simvastatin-associated rhabdomyolysis after coadministration of macrolid antibiotics in two patients. *Pharmacotherapy* 2007;27(4):603-7.
- Najafian B, Franklin DB, Fogo AB. Acute renal failure and myalgia in a transplant patient. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2870-4.
- Miller ML, Rosenson RS. Muscle injury associated with lipid lowering drugs. *UpToDate* 2008;31.
- Rose BD. Clinical features and prevention of heme pigment-induced acute tubular necrosis. *UpToDate* 2008;31.
- Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between Simvastatin and Clarithromycin. *The Annals of Pharmacotherapy* 2001;35(1):26-31.
- Vanholder R, Sever MS, Ereik E, et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553-61.

CASOS CLÍNICOS

7.º ENCUESTRO
NACIONAL DE
RESIDENTES DE
NEFROLOGÍA

DIÁLISIS

5

Composición corporal y fracción de eyección en hemodiálisis corta diaria

de Lorenzo Álvarez A

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

RESUMEN

Paciente de 70 años, hipertenso, con enfermedad renal crónica secundaria a glomeruloesclerosis segmentaria y focal en monorreno; miocardiopatía hipertensiva; insuficiencia cardiaca; Inicia hemodiálisis con tres sesiones semanales, realizándose ecocardiografía de control con una FE 43%. Debido a su estado funcional se decide su paso a HD 5 sesiones semanales. Se objetiva mala distribución del agua corporal mediante bioimpedancia y desnutrición marásmica secundaria a caquexia cardiaca y consumo energético por HD, en este momento su fracción de eyección era de 21%. Comienza HD de 6 sesiones con suplementos nutricionales mejorando la distribución del agua corporal, estado nutricional, y fracción de eyección (36.7%), a los tres meses de inicio de la nueva pauta, sin nuevos episodios de insuficiencia cardiaca.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la composición corporal y la distribución de los fluidos en los pacientes renales es de gran importancia desde el punto de vista nutricional y de adecuación de la dosis de diálisis. La malnutrición proteicoenergética afecta a una importante población de pacientes renales y constituye un factor de alto riesgo de morbilidad. Existe evidencia científica generalizada de que el factor tiempo ocupa un papel primordial dentro de la adecuación de la hemodiálisis. En cuanto a la hemodiálisis diaria (HDD), considerando como tal 5-6

sesiones a la semana, hay que subrayar que es una modalidad que se ofrece sólo en casos especiales por indicación médica debido al importante aumento del coste que ésta supone. Varios estudios han demostrado que la HDD produce un mejor control de la hipertensión arterial (HTA); menor número de ingresos hospitalarios; regresión de la hipertrofia cardiaca; mejor control de la anemia lo que conlleva uso de dosis menores de factores estimulantes de la eritropoyesis; mejora los parámetros nutricionales del paciente (ganancia de peso y mayor albuminemia) así como la calidad de vida y el control del metabolismo calcio-fósforo.

CASO CLÍNICO

Varón de 70 años de edad, hipertenso, con enfermedad renal crónica secundaria a glomeruloesclerosis segmentaria y focal en monorreno, miocardiopatía hipertensiva, e insuficiencia cardiaca. Inicia hemodiálisis (agosto 2003) con tres sesiones semanales de cuatro horas mediante FAV radiocefálica izquierda con dializador FDX 2,1 m² (poro 100Å; Kuf 63 ml/h/mmHg). Tras 18 meses (marzo 2005), se realiza ecocardiograma, que muestra una fracción de eyección (FE) del 43%. Nueve meses después (noviembre 2005), tras un ingreso hospitalario por reagudización de su IC, se decidió proseguir con cinco sesiones semanales para lograr un mejor control de la volemia en un paciente cardiopata. En este momento, se realizó bioimpedancia que mostró que el agua corporal total se encontraba baja (50,1%) con una mala distribución de la

misma (50,2% extracelular), sin que existieran parámetros analíticos de inflamación ni de hipoproteiemia, y con un aceptable estado nutricional (AF 5,1). Seis meses después (mayo 2006), el paciente refirió clínica de IC. Se objetivó una pérdida de peso de 500 g, con agua total de 49,3% y una distribución que había empeorado ligeramente (50,7% extracelular), con AF 5,3. Tampoco existían datos de inflamación (albúmina: 4,2 g/dl; prealbúmina: 25 mg/dl; PCR: 0,3 mg/dl). Después de 10 meses con cinco sesiones (octubre de 2006), el paciente ingresó nuevamente por un episodio de reagudización de su IC. En la analítica, se observó un estado de inflamación con una PCR de 1,4 mg/dl y un buen contenido proteico (albúmina: 4,4 g/dl; prealbúmina: 26 mg/dl). La bioimpedancia mostró un aumento del agua total hasta el 63,2%, y un buen AF (5,9°). En este caso, aparecía una buena distribución, con 53,8% intracelular, debido a una adecuada presión oncótica del plasma ejercida por el aceptable contenido proteico. Durante el ingreso, se realizó ecocardiograma de control en el que aparece una FE del 21% (previa del 43%, 19 meses antes). Tres meses después del alta hospitalaria (enero 2007), se apreció una pérdida de peso de 5 kg; el ángulo de fase había caído hasta los 5,2° y el agua total había aumentado hasta alcanzar el 65,5% con un 50,5% intracelular. La PCR en este momento no indicaba inflamación (0,2 mg/dl). Se observó franca pérdida de tejido adiposo con unos parámetros analíticos que mostraban albúmina y proteínas totales dentro de la normalidad, situación sugestiva de malnutrición marásmica, secundaria a caquexia cardíaca y consumo energético en HDD. Ante esta situación se introdujeron en el tratamiento suplementos nutricionales por vía oral: 125 ml dos veces día (una coincidiendo con la HD). En mayo de 2007, después de 45 meses en HD, 18 de ellos con cinco sesiones semanales de 135 minutos, se pautaron seis sesiones de 2,5 h de duración. Realizamos control analítico y bioimpedancia a los tres meses del inicio de la nueva pauta de HD (agosto 2007). Se observó un estado nutricional excelente, con niveles de albúmina y prealbúmina máximos en el paciente hasta ese momento (albúmina: 4,7 g/dl; prealbúmina: 45 mg/dl), y una ganancia de 2 kg de peso. En cuanto a los resultados de la bioimpedancia, cabe destacar un AF de 7°, con una disminución del agua total hasta el

56,5% y una distribución óptima de la misma: extracelular, 41,6%; intracelular: 58,4%. Hay que destacar, asimismo, el aumento de la FE hasta un 36,7%. Entre enero y agosto de 2007, se consiguió una pérdida del 13,74% del agua total y una ganancia del 38,44% de la masa magra, lo que indicó una recuperación de su estado nutricional. El paciente, gracias a la modalidad de seis sesiones semanales, mejoró su clase funcional y la FE, y no volvió a presentar episodios de descompensación de su IC (tabla 1 y figuras 1 y 2).

Tabla 1. Valores de los parámetros analíticos y de bioimpedancia en los distintos tipos de modalidades de HD

	3 s.		5 sesiones			6 sesiones	
	Mar. 05	Nov. 05	May. 06	Oct. 06	Ene. 07	Ago. 07	Nov. 07
Alb	4,1	4	4,2	4,4	4,1	4,7	4,6
Prealb	28	31	25	26	26	45	38
PCR	0,2	0,2	0,3	1,4	0,2	0,1	0,2
Peso		67,5	67	66,3	62,7	64,5	66,4
AF		5,1	5,3	5,9	5,2	7	8
ACT		50,1	49,3	63,2	65,5	56,5	51,7
AEC		50,2	50,7	46,2	49,5	41,6	37,9
AIC		49,8	49,3	53,8	50,5	58,4	62,1
FE	43%			21%			36,7%

Alb: albúmina; prealb: prealbúmina; AF: ángulo de fase; ACT: agua corporal total; AEC: agua extracelular; AIC: agua intracelular; FE: fracción de eyección.

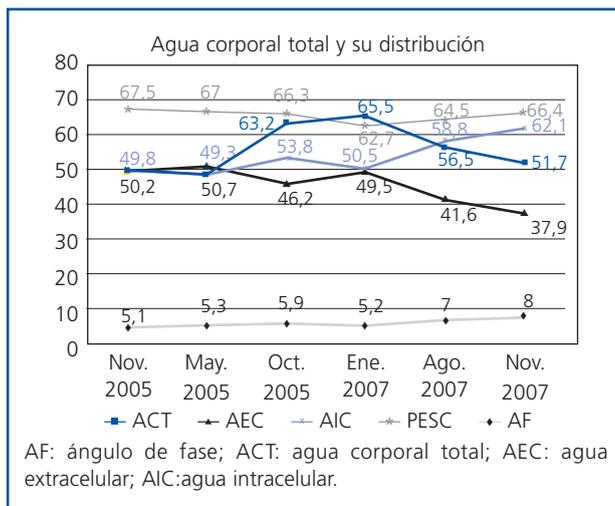


Figura 1. Distribución de la composición corporal. Véase en enero 2007 la pérdida de peso y la ganancia de agua corporal total (desnutrición marásmica). En agosto 2007 después de siete meses con seis sesiones, se invierte la situación ganando peso (masa magra) y perdiendo agua total.

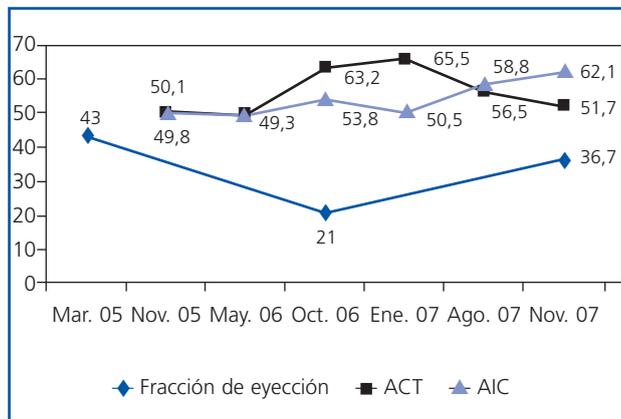


Figura 2. Recuperación de la FE tras la inclusión del paciente en HD corta diaria, consiguiendo una menor cantidad de agua corporal total y una distribución óptima de la misma (62,1% de agua intracelular).

DISCUSIÓN

La búsqueda de soluciones en el ámbito de la dosis insuficiente de diálisis, ha llevado a explorar y descubrir nuevas modalidades de tratamiento, como es el caso de la HD diaria. Esta modalidad comprende la HD corta diaria (cinco o seis sesiones semanales de unas dos o tres horas de duración) y la HD nocturna (ocho horas, seis noches a la semana). La mejoría del estado del paciente se manifiesta a distintos niveles, uno de ellos, entre muchos otros que enumeraremos, es la calidad de vida, que mejora en aquellos sujetos que pasan de HD alterna a HD diaria. La miocardiopatía hipertrófica, como es bien sabido, es un factor de riesgo independiente de mortalidad de causa cardiovascular, y es una complicación frecuente en los pacientes con enfermedad renal terminal. Su frecuencia es incluso mayor en los pacientes dializados, debido a la dificultad que supone en estos sujetos el control de los factores causales, siendo el más importante entre ellos la HTA. Otros factores que intervienen en el desarrollo de esta entidad son la sobrecarga de volumen, la anemia y el desarrollo de fístulas AV. Ayus et al. demostraron una disminución significativa de la masa ventricular izquierda en pacientes con HD corta diaria comparada con aquellos en HD convencional en un seguimiento a 12 meses, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del septo interven-

tricular. Están descritas diferencias de masa ventricular izquierda de hasta 15,3 g (medida por RMN cardiaca) entre pacientes de ambas modalidades. El grupo de Buoncristiani, mediante estudios tanto prospectivos como retrospectivos, confirmó que esta nueva pauta de diálisis (más frecuente y fisiológica) es capaz no sólo de parar la progresión de la miocardiopatía hipertrófica en pacientes urémicos, sino también, de revertirla a la normalidad. Todo ello gracias esencialmente al control de la HTA y al correcto ajuste del peso seco que permite esta modalidad ha visto también como la HD diaria mejora de manera significativa la FE del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardiaca. Chan et al. reportaron un incremento en la fracción de eyección de $28 \pm 12\%$ a $41 \pm 18\%$ ($p = 0,001$) en pacientes en HD diaria nocturna. El mejor control del volumen intravascular se asoció a una reducción de la tensión arterial sistólica y de la tensión arterial media, con mejoras significativas en algunos casos de la presión diastólica. El mejor control de la hipertensión en estos sujetos lleva en muchos casos a la suspensión de drogas antihipertensivas.

La mayoría de publicaciones, aunque no todas, hablan de un mejor control de la anemia en pacientes en HD corta diaria, con un aumento de las cifras de hemoglobina respecto a pacientes en HD alterna y un menor índice de resistencia a EPO, consiguiendo una reducción de las dosis de factores estimuladores de la eritropoyesis de hasta el 30-40%.

Un producto calciofósforo elevado se asocia con un aumento de riesgo de muerte cardiovascular en pacientes en diálisis además la hiperfosforemia, a través de su papel en la calcificación, contribuye a la disminución de la compliance vascular, y en último término a la hipertrofia del ventrículo izquierdo con las consecuencias sobre la mortalidad antes descritas. Por ello, es importante destacar, en cuanto al manejo del hiperparatiroidismo secundario, el descenso en las cifras de fósforo, del producto calciofósforo y el aumento de Ca en la HD corta diaria. Esto conlleva una disminución de las necesidades de quelantes del fósforo, llegando a conseguir en el caso de Ayus et al., que al final del seguimiento a 12 meses, el 70% de los pacientes pudieran suspender este tratamiento.

La gran mayoría de los estudios han demostrado una mejoría del estado nutricional, (mejores niveles de albúmina, prealbúmina, etc), así como de otros biomarcadores como los indicadores de inflamación, disminuyendo significativamente los niveles de PCR desde los seis meses de seguimiento en HD corta diaria usando membranas biocompatibles de alto flujo.

Este esquema de cinco o seis sesiones cortas semanales disminuye de forma significativa los niveles de los productos de glicación en relación con HD convencional, llevando a una menor incidencia a largo plazo de los efectos secundarios debidos a la acumulación de AGE en HD.

En conclusión, la HD corta diaria se asocia a un mejor manejo del volumen intravascular, consiguiendo controlar la HTA (en ocasiones suprimiendo antihipertensivos); reduce e incluso puede revertir la hipertrofia ventricular izquierda, mejorando también la FE. Reduce las necesidades de agentes estimulantes de la eritropoyesis, mejorando de forma significativa el control de la anemia respecto a pacientes en HD alterna. También disminuye el uso de quelantes del fósforo, y reduce el producto calcioxfósforo, mejorando el control del hiperparatiroidismo secundario. Por último, ayuda a alcanzar un mejor estado nutricional del paciente y disminuye los índices de hospitalización.

Eficacia del nuevo filtro Gambro HCO 1100 en el mieloma de cadenas ligeras

Romero Alcántara A, Vega Agredano E

Servicio de Nefrología. Hospital Carlos Haya. Málaga

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es un tipo de cáncer en el que se produce un excesivo número de células plasmáticas anómalas en la médula ósea con sobreproducción de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA o IgD) o cadenas ligeras libres. El tumor da lugar a diversos trastornos funcionales orgánicos y a síntomas, tales como dolores óseos o fracturas, insuficiencia renal, susceptibilidad a las infecciones, anemia, hipercalcemia y, en ocasiones, trastornos de la coagulación, síntomas neurológicos y manifestaciones vasculares de hiperviscosidad. La etiología del proceso es desconocida. Aparece insuficiencia renal en más de la mitad de los casos, generalmente en forma de fracaso renal agudo, producido por muchos factores. La hipercalcemia es la causa más frecuente. Otras causas son la hiperuricemia, el depósito de material amiloide en los glomérulos, las infecciones repetidas y, en ocasiones, la infiltración del riñón por las células mielomatosas. También son casi constantes las lesiones tubulares asociadas a la excreción de cadenas ligeras. Estas cadenas ligeras son filtradas por los glomérulos y se reabsorben en los túbulos y se catabolizan en ellos. Si se produce una sobreproducción de cadenas ligeras, esta sobrecarga produce lesiones en las células tubulares, ya sea por la acción tóxica directa de las cadenas ligeras o indirectamente por la liberación de enzimas lisosómicas intracelulares. El tratamiento habitual para prevenir e impedir el empeoramiento de la función renal es la hidratación abundante y la utilización de alopurinol, una vez comenzada la quimioterapia para evitar la ne-

fropatía por uratos. La necesidad de tratamiento renal sustitutivo se va a producir en un porcentaje nada despreciable de casos. Los tratamientos actuales (incluidos plasmaféresis y hemodiálisis [HD]) no consiguen disminuir el porcentaje de cadenas ligeras en plasma. La supervivencia de estos pacientes a los cinco años es de alrededor del 33%. La supervivencia es mayor en pacientes jóvenes y menor en ancianos. Presentamos un caso en el que hemos probado por primera vez el nuevo filtro denominado «HCO 1100».

CASO CLÍNICO

Paciente de 54 años, sin antecedentes personales de interés, que consulta por presentar cuadro de cuatro a cinco días de evolución de dolor lumbar de características mecánicas, en tratamiento con diclofenaco desde entonces. Refería molestias en ambos costados de un mes de duración, acompañadas de anorexia y estreñimiento. Diuresis conservada. Ninguna otra medicación nefrotóxica. Se realizó analítica que muestra deterioro grave de la función renal: creatinina: 8,4 mg/dl; urea: 138, K; 5,3 mEq/l; Ca: 10,8 mg/dl; proteínas totales: 6,5 g/dl. Anemia moderada con hemoglobina de 10,2 g/dl. LDH elevada. Gasometría venosa y coagulación sin alteraciones. Sedimento de orina con proteínas 3+, Hb 2+. Radiológicamente, destacaba la presencia de imagen de lesión lítica insuflante en el V arco costal izquierdo y aplastamiento en cuerpo vertebral L1, sin imagen lítica ni afectación de pedículos. La ecografía abdominal mostró esplenomegalia de 20 cm y riñones con aumento de la diferenciación corticomedular bilateral.

Ante la sospecha de MM, se realizó biopsia de médula ósea, que mostró un 69% de células plasmáticas; y biopsia renal, donde se apreció riñón de mieloma.

Evolución con mayor deterioro de la función renal, precisando tratamiento renal sustitutivo con HD. Traslado a la unidad de Hematología para tratamiento con quimioterapia, vincristina, adriamicina y dexametasona (VAD). Se iniciaron sesiones de HD con el nuevo filtro HCO 1100 para extracción de cadenas ligeras (ocho sesiones de ocho horas a días alternos) con baño alto en potasio y sin ultrafiltración. Las sesiones fueron bien toleradas por el paciente. En la primera sesión se produjo una coagulación del filtro a las cinco horas y media de sesión, por lo que hubo que desconectar al paciente y aumentar la heparina. El resto de sesiones se dieron sin incidencias. Se realizó determinaciones en sangre de calcio, magnesio y albúmina, además de las cadenas ligeras libres antes y después de HD. El paciente evolucionó con una progresiva recuperación de la función renal, aumento del volumen de diuresis y pérdida de peso, tras finalización de las sesiones. Se apreció una mejoría progresiva de la función renal. Disminución significativa de las cadenas ligeras del paciente (tabla 1). Al finalizar las sesiones, el paciente presentaba una creatinina de 5,2 mg/dl. En la actuali-

dad, el paciente tiene una creatinina de 2 mg/dl y no ha vuelto a presentar HD.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El nuevo filtro HCO 1100 presenta un *cutt-off* molecular de tamaño similar a la albúmina (65 Kd), tres veces mayor que una membrana de HD normal (figura 1). Esto permite la eliminación de cadenas ligeras del plasma. Este filtro ha sido especialmente designado para la eliminación de cadenas ligeras en plasma. En recientes estudios se ha demostrado que estos poros más grandes de la membrana HCO 1100 permiten eliminar las cadenas ligeras, en comparación con el filtro de HD y de plasmaféresis. En nuestro caso, el paciente apenas precisó reposición de albúmina, y sus niveles en plasma de albúmina fueron similares antes y después de HD. Lo mismo ocurrió con el calcio y el magnesio. Se eliminaron grandes cantidades de cadenas ligeras. Podemos afirmar que el nuevo filtro HCO 1100 es una alternativa de tratamiento válida para pacientes con mieloma de cadenas ligeras que presenta buen pronóstico, y evita la necesidad de HD permanente. No obstante, todavía se necesitan más estudios, ya que, hasta ahora, se han llevado a cabo pocos estudios con pocos pacientes. Habría que realizar un estudio controlado, aleatorizado y multicéntrico, comparando las principales modalidades de tratamiento para comprobar cuál es la eficacia real del nuevo filtro.

Tabla 1. Cuantificación de cadenas ligeras antes y después de HD, tras las ocho sesiones con el filtro HCO 1100.

Cuantificación de cadenas ligeras	Antes de HD	Tras HD HCO 1100
1ª. sesión	12.600	9.910
2ª. sesión	12.100	6.900
3ª. sesión	11.400	5.250
4ª. sesión	10.600	4.420
5ª. sesión	6.460	3.840
6ª. sesión	6.680	3.430
7ª. sesión		4.680

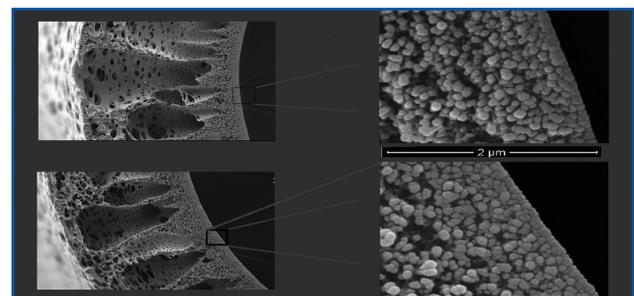


Figura 1. Corte en sección de la membrana de HCO (arriba), comparado con la membrana High-Flux (abajo).

Paciente en hemodiálisis con tumoración cervical

Vilar A¹, Antonia M, Carrillo P²

¹ Servicio de Nefrología. ² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

INTRODUCCIÓN

La Nocardia es una bacteria atípica grampositiva perteneciente a los actinomicetales. En la mayoría de los casos es una infección oportunista, aunque aproximadamente un tercio de los infectados son inmunocompetentes. La inmunidad celular en el huésped, células T, es crucial para la defensa de este patógeno.

Como vía de entrada más común, se describe la inhalación, y la mayoría de infecciones en el humano, respiratorias y diseminadas, son producidas por nocardia asteroides. La infección pulmonar por nocardia puede ser aguda, subaguda o crónica, siendo variables las manifestaciones clínicas y radiológicas.

Las sulfonamidas han sido consideradas el tratamiento de elección durante más de 50 años, en monoterapia o asociadas a otros antimicrobianos, ampicilina, imipenem, cefalosporinas de tercera generación, dependiendo de la gravedad o afectación del sistema nervioso central.

Presentamos un caso por esta atípica infección en pacientes en hemodiálisis, en un paciente tratado con corticoides, con inusual presentación clínica.

CASO CLÍNICO

Paciente de 81 años, diabético, hipertenso y cardiopata, con fibrilación auricular anticoagulada y miocardiopatía hipertrófica no obstructiva; enfermedad renal

crónica (ERC) conocida, en seguimiento durante 12 años, y en tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis desde cinco años atrás.

Actualmente, es portador de catéter tunelizado yugular, por donde realiza hemodiálisis (HD).

El paciente fue diagnosticado hace un año de arteritis de la temporal mediante biopsia, a raíz de cuadro de cefaleas. Tratado con corticoides desde entonces, cuya dosis actual es de 40 mg/día.

Durante su sesión de HD habitual, refirió fiebre (38,9°) de varios días de evolución y leucocitosis en el hemograma sin foco evidente, siendo la exploración respiratoria y cardiológica normal y sin signos de focalidad neurológica.

Se inició empíricamente tratamiento con vancomicina y tobramicina, por posible infección del catéter.

A los siete días, el paciente estaba afebril y con leucocitos normales. Presentaba una masa cervical de rápida aparición, 24 horas aproximadamente, dolorosa a la palpación.

Se realizó TC cervical sin contraste donde se observó: adenopatías cervicales y mediastínicas aumentadas de tamaño, lesión pulmonar sugestiva en primer lugar de proceso infeccioso (micetoma) sin poderse descartar radiológicamente neoplasia intraquística o neumonía necrotizante (figura 1).

Así pues, se realizó punción-aspiración con aguja fina (PAAF) del ganglio linfático supraesternal don-



Figura 1. Adenopatías localizadas a nivel del mediastino superior y paratraqueal izquierdo de hasta 13 mm. Imagen nodular de localización subcutánea por encima de manubrio esternal a la altura de las articulaciones esternoclaviculares de aproximadamente 20 mm, con edema de grasa subcutánea, compatible morfológicamente con adenopatía.

de se observó: material purulento compatible con linfadenitis necrotizante, acúmulos basófilos y filamentosos sugestivos de *Nocardia* spp (figura 2).

Son extensiones que muestran un fondo sucio, con detritus celular y material necrótico, con intenso componente inflamatorio constituido fundamentalmente por neutrófilos y algún histiocito (macrófagos) aislado (son las células que hay en el fondo de mayor tamaño, con núcleo y citoplasma más grande). Sobre este fondo se identifican acúmulos basófilos (azules) que muestran estructuras filamentosas finas ramificadas sugestivas de nocardia.

El cultivo fue positivo para *nocardia* spp, sensible en el antibiograma a ceftriaxona, imipenem, amicacina y cotrimoxazol.

Se decidió iniciar tratamiento con amicacina e imipenem, pero el mismo día de inicio de tratamiento el paciente sufrió una parada cardiorrespiratoria durante la sesión de HD y falleció. La familia no aceptó la realización de necropsia.

DISCUSIÓN

La *nocardia* asteroides es la especie más común de *nocardia* que causa infección en el humano, siendo la vía de la inhalación la causante de la infección en la ma-

yoría de los casos, sin olvidar la cutánea tras traumatismo y la entrada vía nosocomial.

Mayoritariamente se trata de una infección oportunista, aunque una parte de las infecciones ocurren en pacientes inmunocompetentes.

La respuesta inmune inicial, neutrófilos y macrófagos, y la inmunidad celular, células T, son cruciales para combatir este patógeno.

El tratamiento corticoideo, los tumores malignos sólidos y hematológicos, el VIH, el alcoholismo y trasplante de órganos reciente, son factores de riesgo estudiado para el desarrollo de esta infección. Existe un estudio realizado en pacientes trasplantados recientes para sistematizar los factores de riesgo de infección

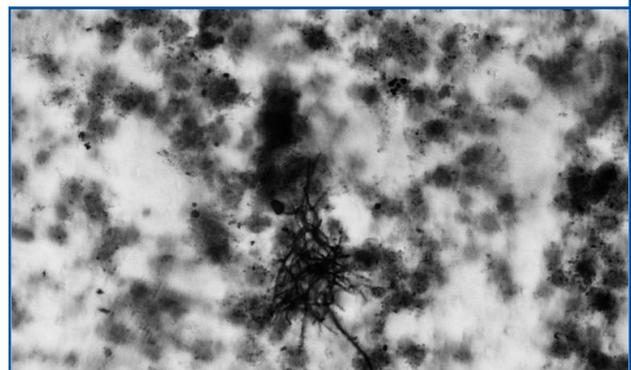
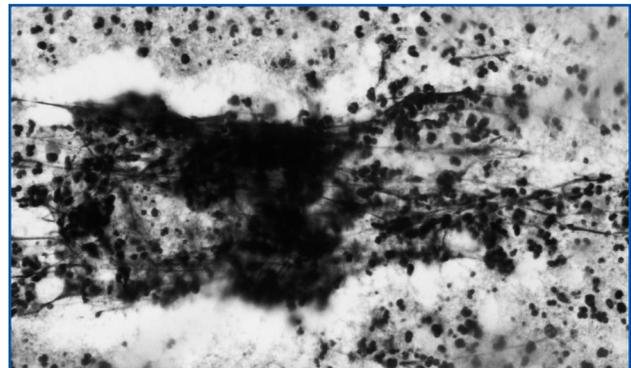


Figura 2. Son extensiones que muestran un fondo sucio, con detritus celular y material necrótico, con intenso componente inflamatorio, constituido fundamentalmente por neutrófilos y algún histiocito (macrófagos) aislado (son las células que hay en el fondo de mayor tamaño, con núcleo y citoplasma más grande). Sobre este fondo se identifican acúmulos basófilos que muestran estructuras filamentosas finas ramificadas sugestivas de *nocardia*.

por nocardia, y describir la clínica donde se concluye que la toma de corticoides en altas dosis, la infección por citomegalovirus y los niveles elevados de anticalcineurínicos son factores de riesgo independientes; además de la disminución de infecciones tras el inicio de terapia inmunosupresora con bajas dosis corticoideas.

El tratamiento de elección durante mucho tiempo han sido las sulfonamidas en monoterapia o combinadas según la gravedad del proceso y la afectación del sistema nervioso. Ante la aparición de resistencias, y en los pacientes alérgicos, existen otros antimicrobianos eficaces como imipenem, amicacina y cefalosporinas de tercera generación, entre otros. No hay recomendaciones específicas sobre la duración del tratamiento, siendo de 6 a 12 meses el consenso general, y raras las recaídas en tratamientos no inferiores a tres meses. Así pues, en pacientes en los que no sea posible la retirada o reversión de la inmunosupresión, se recomienda la profilaxis indefinida con TMP-SMX con evidencia 2C.

En este caso, partimos de un paciente en HD con fiebre sin foco aparente, que tratamos empíricamente como infección de catéter, ya que ante la normalidad en la exploración física, la sospecha de bactericemia por acceso vascular es alta, y las infec-

ciones son una causa mayor de mortalidad en pacientes que realizan HD.

Los pacientes con ERC avanzada tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones; la malnutrición e hipoalbuminemia y la uremia son algunos de ellas. Cuando se realiza tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis, los accesos vasculares, las membranas sintéticas, la anemia, la resistencia a la eritropoyetina y las alteraciones inmunológicas son factores de riesgo importantes por la inmunosupresión que conllevan, para el desarrollo de infecciones oportunistas, además de las nosocomiales.

La alteración de la inmunidad en los pacientes en HD viene dada por alteraciones en la inmunidad humoral, disfunción granulocítica, y sin embargo poca alteración de la inmunidad celular.

Apenas existen casos en la literatura que relacionen infección por nocardia y hemodiálisis, no así con diálisis peritoneal, por diferente mecanismo de entrada. No obstante, no olvidemos que nuestro paciente estaba en tratamiento corticoideo de larga duración, por tanto la conjunción de ambas entidades explicarían la alteración en la inmunidad, incluyendo la celular para el desarrollo de esta infección atípica.

Masa en aurícula derecha en paciente en hemodiálisis

Lancho C, Torrado J

Servicio de Nefrología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, ha habido un incremento en el empleo de catéteres permanentes tunelizados, debido a varios factores; entre ellos la creciente demanda de hemodiálisis (HD) entre la población de mayor edad, la espera de la maduración de una fístula arteriovenosa o la inexistencia de otros accesos vasculares.

Las posibles complicaciones que pueden aparecer con el uso de catéteres centrales son la formación de trombos intrínsecos, por trombosis intraluminal; o extrínsecos, por trombosis venosa; la infección del catéter o la estenosis vascular.

CASO CLÍNICO

Paciente de 34 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, con hipertensión arterial sin tratamiento antihipertensivo desde un año atrás. El paciente tenía antecedentes personales de enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, secundaria a síndrome de Alport en programa de diálisis peritoneal desde diciembre de 1994 hasta marzo de 1995, cuando recibió un primer trasplante renal de cadáver. En febrero de 2001 reinicia programa de HD por nefropatía crónica del trasplante, con trasplantectomía en agosto de 2001. Recibe un segundo trasplante renal de cadáver el 21 de enero de 2006 con trombosis de la arteria renal del injerto y trasplantectomía dos días después de trasplante, reiniciando programa de HD periódica. Portador de catéter permanente en subclavia derecha desde hacía un año por imposibili-

dad de otros accesos vasculares. Hiperparatiroidismo secundario controlado.

Fue trasladado a nuestro hospital desde la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de otro centro hospitalario, en situación de shock séptico con mal estado general, hipotensión arterial con tensión arterial sistólica (TAS) de 40 mmHg, frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto (lpm), fiebre de 39 °C y saturación de oxígeno del 97% con oxígeno con alto flujo.

En la exploración física presentaba una auscultación cardiopulmonar con tonos rítmicos y puros sin soplos e hipoventilación generalizada; el abdomen fue anódino y, en extremidades, los pulsos distales estaban conservados y no se apreciaban signos de trombosis venosa profunda. A destacar una fisura en una de las ramas del catéter permanente en subclavia derecha.

Entre las pruebas complementarias solicitadas, en la analítica destacamos una leucocitosis marcada con desviación a la izquierda, plaquetopenia, un INR de 1,5 y un aumento de los reactantes de fase aguda con proteína C reactiva de 55. En el electrocardiograma se objetivaba una taquicardia sinusal a 110 lpm con ondas T picudas; mientras que la ecografía abdominal no mostró hallazgos de interés. Ante la sospecha de endocarditis, se solicitó la práctica de una ecografía transtorácica, y posteriormente transesofágica, en la que no se encontraron datos ecocardiográficos de endocarditis. Sin embargo, se visualizó una masa pediculada, poco móvil,

de 33 x 23 mm en continuidad con la pared de la aurícula derecha, próxima a la desembocadura de la vena cava inferior y que podría tratarse de un trombo auricular, no descartando otras causas de masa intracardiaca, entre ellas la de un tumor primario (figura 1).

Ante estos resultados, dado que la primera sospecha de foco infeccioso es el catéter permanente, se procedió a la retirada del mismo y a la colocación de un nuevo acceso vascular temporal en vía femoral. Se extrajeron hemocultivos y se instauró antibioterapia empírica intravenosa con piperacilina-tazobactan y vancomicina, y con las drogas vasoactivas (dopamina y noradrenalina) pautadas en el centro hospitalario de origen.

Asimismo, ante la sospecha de un trombo en aurícula derecha, se inició anticoagulación con heparina sódica intravenosa.

Durante su estancia en la UCI, evolucionó favorablemente, con retirada progresiva de las drogas vasoactivas, estabilización de constantes vitales y normalización de los reactantes de fase aguda, siendo dado de alta a las 48 horas, y trasladado al Servicio de Nefrología. Se recibió el resultado de los hemocultivos, que resultaron positivos para *Pseudomona aeruginosa*, sensible a los antibióticos pautados.

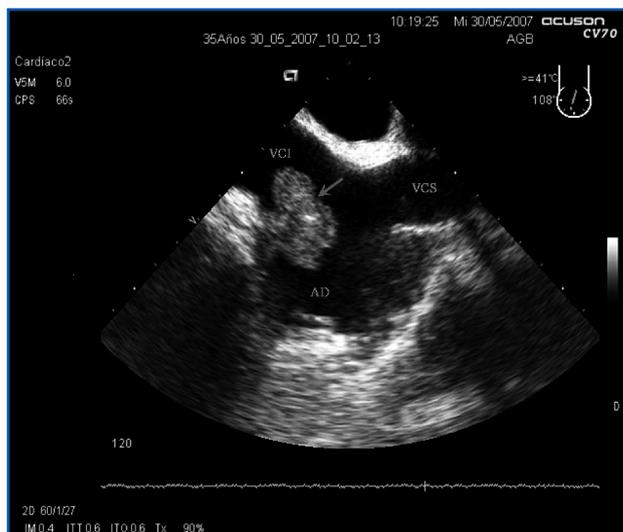


Figura 1. Ecocardiografía.

El paciente permaneció asintomático y se realizó control ecocardiográfico semanal de la masa intraauricular con resultados similares a los obtenidos en el primer estudio sin que, a pesar de la anticoagulación, se produjera modificación alguna en el tamaño de la masa.

Ante los resultados obtenidos en los controles ecocardiográficos, tres semanas más tarde se procedió a la resección quirúrgica de la masa, la cual no impresionó de trombo auricular desde el punto de vista macroscópico. El paciente cursó un posoperatorio sin complicaciones, permaneciendo en UCI durante cuatro días sin incidencias.

Se envió una muestra de la pieza quirúrgica para su análisis al Servicio de Anatomía Patológica, cuya descripción microscópica fue de tumoración exofítica, constituida por material eosinófilo amorfo con calcificaciones extensas acelular, con tejido fibroso en la base con pequeños vasos de paredes hipertróficas y microhemorragia estromal, y siendo el diagnóstico anatomopatológico de tumoración intraauricular compatible con tumor amorfo calcificante (CAT), que bien pudiera ser secundario a trombo intracardiaco.

DISCUSIÓN

El tumor amorfo calcificante es una causa muy poco frecuente de masa intracardiaca no neoplásica, descrita por primera vez en 1997. La etiología es desconocida, aunque se ha relacionado con trombos organizados, y su asociación está descrita en pacientes tratados con HD. Habitualmente, el curso clínico es benigno, aunque se pueden presentar algunas complicaciones como obstrucción, embolismo o infección. El diagnóstico es histológico y se caracteriza por depósitos nodulares de calcio sobre un fondo de fibrina y/o material fibrilar amorfo, hialinización, células inflamatorias y elementos sanguíneos degenerados.

En los últimos años, como consecuencia del incremento del uso de catéteres centrales permanentes tunelizados para hemodiálisis, se ha detectado un aumento de la incidencia de trombos intraauriculares en pacientes portadores de los mismos.

caso clínico

En estos pacientes, la formación de trombos en aurícula derecha es rara, y cuando aparecen, suelen desarrollarse en un corto periodo de tiempo tras su colocación (unos cuatro o cinco meses, y en este caso, un año). Pueden localizarse tanto en la punta del catéter como adheridos en la pared de la aurícula.

Los factores que pueden influir en la formación del trombo son la localización de la punta del catéter en la aurícula derecha, que produce daño endotelial directo sobre la pared; el procedimiento de la hemodiálisis por sí mismo, que contribuye a la formación de un ambiente protrombótico; factores de riesgo cardiacos como patología valvular, arritmias o miocardiopatías; neoplasias y otros estados de hipercoagulabilidad como síndrome antifosfolípido; y los procesos infecciosos (infección del catéter, endocarditis, bacteriemia) tratándose de un aspecto algo controvertido, ya que tanto la infección puede originar un entorno protrombótico, que favorezca la formación del trombo, como la trombosis asociada al catéter puede ser un nido de colonización de gérmenes, siendo los más frecuentes los grampositivos, entre ellos el *Staphylococcus aureus* y epidermidis en este orden.

El diagnóstico suele ser casual mediante técnicas de imagen, habitualmente ecocardiográficas, debido a la sospecha de endocarditis. Generalmente, la ecocardiografía transtorácica nos orienta hacia el diagnóstico, y la transesofágica nos lo suele confirmar. Rara vez es necesaria la realización de RMN para llegar al diagnóstico definitivo.

El manejo y el tratamiento es un aspecto controvertido; la mayoría de los autores optan por la trombecto-

mía, sin embargo, otros prefieren una actitud más conservadora, eligiendo la anticoagulación en pacientes estabilizados. Un algoritmo terapéutico, propuesto para el manejo de estos pacientes, recomienda que, en trombos auriculares menores de 2 cm, se mantenga anticoagulación durante 6 meses, junto con control ecocardiográfico y retirada del catéter. Si se acompaña de bacteriemia, se recomienda la retirada inmediata del catéter, y si en los sucesivos controles ecocardiográficos hay un aumento del tamaño del trombo, trombectomía.

Si el trombo auricular es mayor de 2 cm, se recomienda optar por la trombectomía inmediata junto con retirada de catéter, anticoagulación y antibioterapia, si va acompañado de datos de infección.

Los principales factores que influyen en la mortalidad son la coexistencia de infección, el desarrollo de tromboembolismo pulmonar y el manejo terapéutico. Se consigue una menor mortalidad cuando se opta por un tratamiento más agresivo, siendo la mortalidad muy alta, hasta del 100% en algunas series, en aquellos casos en los que no se aplicaba ningún tratamiento, habitualmente debido a alto riesgo quirúrgico y la presencia de contraindicaciones para la anticoagulación.

CONCLUSIÓN

Los trombos auriculares son una complicación seria y **poco frecuente** del uso de catéteres tunelizados permanentes, que se asocian a una **alta mortalidad** y que requieren un diagnóstico precoz y un **manejo agresivo** para mejorar el pronóstico de estos pacientes. La peculiaridad de nuestro caso es el muy infrecuente diagnóstico de tumor amorfo calcificante intracardiaco.

Eosinofilia en paciente en hemodiálisis

Sánchez M

Servicio de Nefrología. Hospital Severo Ochoa. Madrid

INTRODUCCIÓN

La eosinofilia suele aparecer con relativa frecuencia en los pacientes en hemodiálisis (HD). Clásicamente, se ha relacionado esta entidad con reacciones de hipersensibilidad, como consecuencia de la sensibilización al óxido de etileno y otros antígenos presentes en los dializadores y otros componentes empleados en las sesiones de diálisis. En muchos casos, llegar al diagnóstico de certeza es una tarea difícil, dada la escasa sensibilidad y especificidad de las pruebas complementarias relativas a la eosinofilia. La presencia de eosinofilia mantenida en el tiempo, y no acompañada de otra sintomatología ni pruebas diagnósticas concluyentes, es habitual en muchos pacientes en HD. Por esto es frecuente que, ante la falta de otro diagnóstico, acabemos atribuyendo la eosinofilia no filiada al proceso de la diálisis.

La población inmigrante procedente de países en desarrollo ha crecido significativamente en las últimas dos décadas, y con ella han aparecido enfermedades poco frecuentes en nuestro ámbito, como son las parasitosis. Cada año son más los pacientes inmigrantes incluidos en programas de hemodiálisis en nuestro país. La eosinofilia, presente en este tipo de pacientes, requiere una especial atención, sobre todo si provienen de áreas endémicas parasitadas. De aquí la gran importancia de revisar el diagnóstico y manejo de la eosinofilia en el contexto de cada paciente.

CASO CLÍNICO

Mujer en HD que consulta por rectorragia. Se trata de una paciente de 70 años, natural de Guinea, residente

en nuestro país desde hace 9 años. En 1999 se le diagnosticó carcinoma de cérvix estadio 2B, se realizó histerectomía y doble anexectomía y recibió tratamiento con radioterapia local. Durante los años posteriores desarrolló una insuficiencia renal progresiva secundaria a uropatía obstructiva crónica. Inició HD en 2005. Como antecedentes también destacaba hepatopatía crónica por VHC con función hepática normal y hábito enólico importante hasta seis años antes del inicio de HD. Diagnosticada de miocardiopatía dilatada, de probable origen enólico, con varios ingresos por insuficiencia cardiaca antes de iniciar programa de HD. Estaba siendo estudiada por debilidad progresiva en MMII que, a posteriori, se ha relacionado con estenosis del canal raquídeo. Sin otros antecedentes de interés. En tratamiento habitual con quelantes del fósforo, inhibidores de la bomba de protones, epoetina alfa y hierro sacarosa.

Acude a su sesión de HD refiriendo cuadro de 48-72 h de evolución de rectorragia, sin alteración del ritmo intestinal, astenia generalizada y dolor difuso en hipogastrio.

En la exploración, la paciente se encontraba normotensa y eupneica, con exploración abdominal normal, salvo dolor difuso a la palpación profunda en hipogastrio, sin datos de irritación peritoneal. El tacto rectal confirmó rectorragia (heces blandas sin productos patológicos con restos de sangre fresca). El resto de la exploración fue completamente normal.

En las pruebas complementarias, realizadas en el momento de su ingreso, se objetivó discreta anemia e importante eosinofilia (2.098 eosinófilos/mm³; 25%). Precisó transfusión de dos concentrados de hematies

caso clínico

y, ante la persistencia de rectorragia, se realizó colonoscopia preferente. La colonoscopia fue informada como: colon derecho, a unos 5 cm de válvula ileocecal se visualiza una gran ulceración con fibrina de unos 2 cm de anchura y que se extiende circunferencialmente afectando a toda la luz, de consistencia aumentada. Se tomó biopsia de la lesión, el informe anatomopatológico no mostró datos de malignidad, sin atribuir los hallazgos a ninguna patología específica. Se solicitaron pruebas de función renal, coagulación, gasometría venosa, radiografía simple de abdomen y cuantificación de marcadores tumorales, sin objetivarse datos relevantes en ninguno de estos estudios complementarios. La rectorragia cedió espontáneamente a las 72 horas del ingreso, pero durante su estancia en planta la eosinofilia persistió hasta alcanzar 2.780 eosinófilos/mm (27%). Revisando la historia previa, la paciente presentaba eosinofilia importante desde cinco años atrás. La persistencia de la eosinofilia durante tan largo tiempo de evolución, sin otros datos clínicos acompañantes, hizo que esta alteración analítica se atribuyese a la hipersensibilidad inducida por alérgenos externos propios de la técnica de diálisis.

Dados los antecedentes personales de la paciente (procedente de Guinea, eosinofilia mantenida durante años, úlcera colónica), y con presunción diagnóstica de parasitosis, se solicitó la detección de filarias en sangre (con extracción de muestra de sangre diurna y nocturna), coprocultivo y se enviaron tres muestras para detección de parásitos en heces. En la tercera muestra, para examen en fresco de parásitos, el informe microbiológico fue informado como «positivo para *Strongyloides stercoralis*, se observan larvas en fase rhabditiforme» (figura 1).

Con el diagnóstico de estrongiloidiasis con afectación colónica y eosinofilia, en relación con lo anterior, se administró a la paciente ivermectina (200 mcg/kg) por vía oral, repitiéndose la misma dosis dos semanas después. La eosinofilia desapareció hasta alcanzar niveles normales. Pasado un mes tras la primera dosis de ivermectina, se repitió la colonoscopia de control, visualizándose entonces en colon derecho una zona ulcerada anular que ocupaba toda la circunferencia colónica y cubierta de fibrina. Tres meses después del inicio de la clínica, y en relación con otro ingreso sin relación con el anterior, se realizó colonoscopia de control, que fue in-

formada como normal, sin evidencia de la antigua úlcera en colon derecho. La paciente no ha presentado nuevos episodios de rectorragia y, en la actualidad, el hemograma no muestra elevación en el número total ni porcentaje de eosinófilos.

DISCUSIÓN

La eosinofilia puede deberse a múltiples causas (tabla 1), sin embargo, no es infrecuente en la práctica clínica que, en muchos casos, el diagnóstico de esta alteración analítica resulte estéril. La elevación del número total de eosinófilos y el término de eosinofilia no filiada o de origen incierto es habitual en los pacientes en diálisis. Clásicamente, se han atribuido muchas eosinofilia no filiadas y asintomáticas en pacientes en diálisis a los componentes del dializado, así como a otros materiales. No por esto debemos dejar de plantearnos otras causas de eosinofilia con mayor repercusión en población general.

La primera causa mundial de eosinofilia es la infección por helmintos, y la causa más frecuente en los países industrializados son las reacciones alérgicas (rinitis, asma, eccemas, etc.). En nuestro entorno, el número creciente de pacientes inmigrantes hace que, ante un caso de eosinofilia, debemos descartar, entre otras causas, las parasitosis.



Figura 1. Examen en fresco de parásitos: positivo para *Strongyloides stercoralis*.

Tabla 1. Causas de eosinofilia

1. Farmacológicas: antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, antituberculosos), IECA, aldactone, antipsicóticos, antidepressivos, AINE, antagonistas H2, IBP, anticoagulantes, etc.
2. Alérgica: rinitis, asma, aspergilosis, etc.
3. Inmunológica no alérgica con afectación focal: neumonía eosinófila, eccema, enfermedad de Kimura, anemia perniciosa
4. Inmunológica no alérgica con afectación sistémica: enfermedad de Churg-Strauss, fascitis eosinofílica
5. Neoplásica: enfermedad Hodgkin, leucemia (estirpe B)
6. Endocrino-metabólica: insuficiencia suprarrenal, ateroembolismos, colesterol, etc.
7. Parasitaria: helmintos, filarias, etc.
8. Idiopática: síndrome hipereosinófilo

Ante cualquier paciente que presente eosinofilia, en programa de hemodiálisis o no, es importante realizar una aproximación diagnóstica mediante una anamnesis dirigida y un protocolo sencillo de pruebas complementarias. La anamnesis deberá incluir datos tales como el país de origen, los viajes realizados, la ocupación laboral, los hábitos higiénico dietéticos y el entorno social del paciente.

Anamnesis y pruebas complementarias para inicio de estudio de eosinofilia.

- Anamnesis: datos demográficos, historial de viajes, alergias previas, etc.
- Exploración física:
 - Analítica básica: hemograma, bioquímica y pruebas de función hepática.
 - Gasometría venosa.
 - Sistemático y sedimento orina.
 - Radiografía de tórax.
 - Estudio coproparasitario: coprocultivo y examen en fresco de parásitos.

En el caso de nuestra paciente, ésta había sido etiquetada de paciente en HD con eosinofilia crónica asinto-

mática en probable relación con los alérgenos propios de la técnica de depuración renal. El debut de la clínica digestiva y el origen africano de la paciente fueron determinantes a la hora de replantear de nuevo la etiología de la eosinofilia. Dentro de las parasitosis por helmintos, la infección por *Strongyloides stercoralis* es la primera causa de infección parasitaria a descartar en pacientes inmigrantes subsaharianos. Otros parásitos y las filarias suponen causas de eosinofilia también frecuentes.

Las manifestaciones clínicas típicas de la infección por *Strongyloides stercoralis* se dividen en manifestaciones cutáneas (erosiones en la piel que el parásito emplea como medio de entrada al organismo humano), manifestaciones gastrointestinales (dolor epigástrico, diarrea crónica, cuadros malabsortivos, anorexia, vómitos) y respiratorias (a través de la migración transpulmonar, el parásito puede producir tos irritativa, disnea, faringitis).

Las úlceras colónicas y la rectorragia no son manifestaciones frecuentes de strongiloidosis. Pese a que no se detectaron parásitos en la muestra colónica tomada para biopsia, la resolución de la clínica y normalización de la colonoscopia tras tratamiento antiparasitario nos lleva a asumir una relación directa entre la parasitosis y la existencia de la úlcera colónica.

Aunque el examen en fresco de las heces fue determinante para llegar al diagnóstico, este tipo de pruebas tienen escasa sensibilidad. Es necesario repetir la detección de parásitos en heces y remitir al laboratorio de microbiología al menos tres muestras. Si la sospecha diagnóstica fuese muy elevada y el estudio coproparasitario resultase negativo, habiéndose descartado otras causas de eosinofilia, sería necesario obtener una muestra de secreciones duodenales con el fin de aislar así al parásito. En los últimos años se han desarrollado técnicas de diagnóstico inmunológico que implican la detección indirecta de la parasitosis.

En cuanto al tratamiento, el fármaco de elección en la infección por *Strongyloides stercoralis* es la ivermectina (dosis 200 mcg/kg). En nuestro caso, se administraron dos dosis del fármaco con intervalo de 15 días entre las mismas, basándonos en que se trataba de una

caso clínico

paciente inmunodeprimida. Previamente, al iniciar tratamiento con ivermectina, se descartó la presencia de loasis (filarias en sangre negativas), ya que existe riesgo de encefalopatía tras el uso de ivermectina en infección por filaria *Loa loa*.

Las parasitosis forman parte de las denominadas «enfermedades importadas». La afluencia de población inmigrante en nuestro país ha aumentado mucho en los últimos años. Este cambio en la población es extrapolable a la práctica clínica, ya que con ello tenemos que ampliar el abanico de posibilidades

diagnósticas. Debemos tener muy presente una posible infección por parásitos en aquellos pacientes inmigrantes de regiones cálidas que presenten eosinofilia. La elevada frecuencia con que aparece la eosinofilia en los pacientes en diálisis y, en muchos casos, la escasa repercusión clínica de ésta nos lleva a pasar por alto el diagnóstico etiológico, o a subestimar la causa de ésta. El hecho de que un paciente esté en HD no debería implicar que dejen de plantearse otras posibles etiologías, como ocurre con las parasitosis en los pacientes procedentes de áreas endémicas (figura 2).

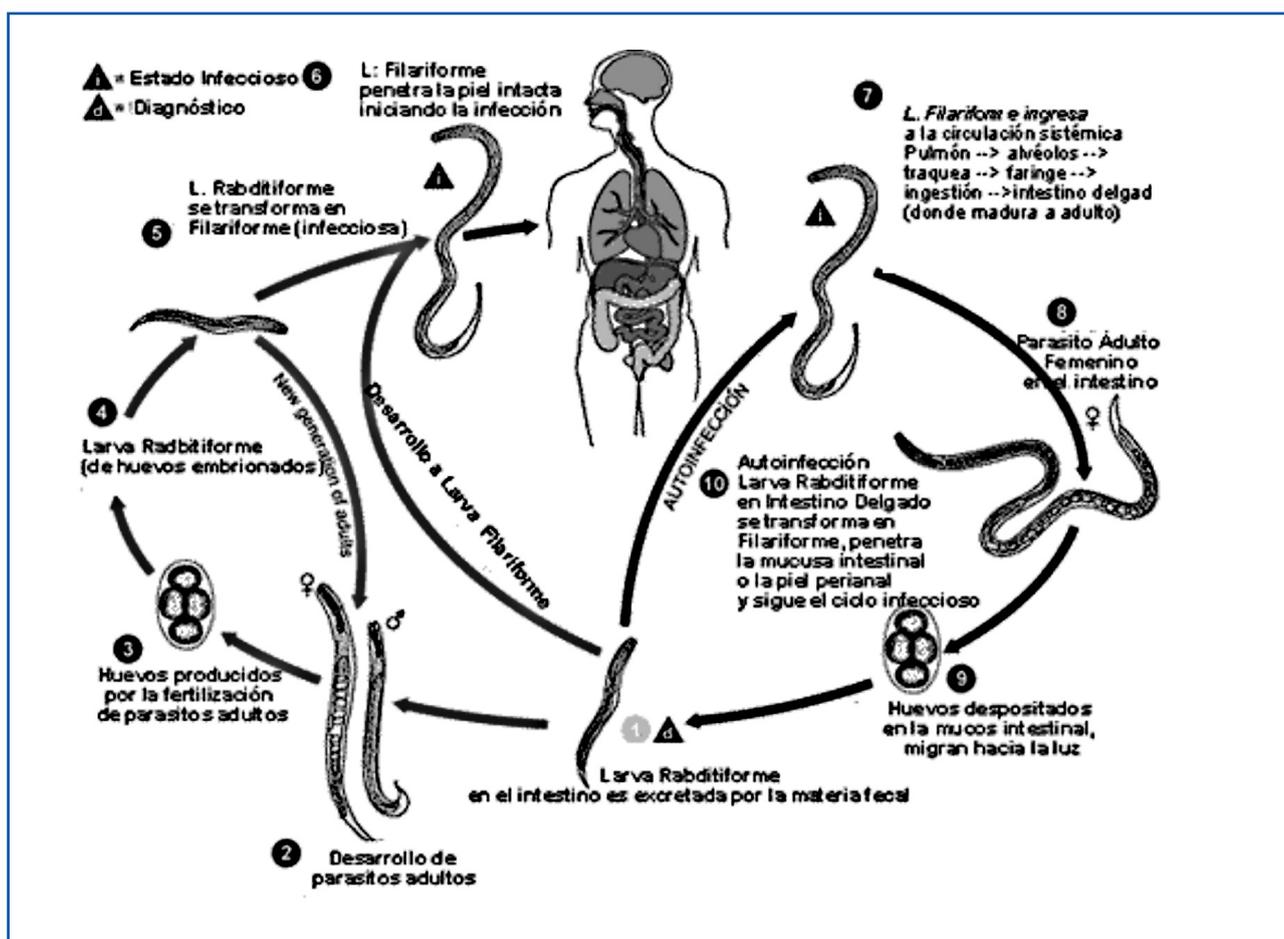


Figura 2. Ciclo evolutivo de la parasitación por Filaria.

Enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo en paciente con síndrome metabólico y riñones ecográficamente normales

Navarro M, Toro M

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

En ausencia de diabetes existen otras entidades que cursan con glomerulosclerosis nodular, con las que es necesario hacer el diagnóstico diferencial: disproteinemias, como amiloidosis o enfermedad por depósitos de Ig; enfermedades por depósito glomerular organizado, como glomerulonefritis fibrilar, inmunotactoide y glomerulopatías asociadas a fibronectina y a colágeno tipo III y glomerulonefritis membrano-proliferativas crónicas (primarias o secundarias).

Como diagnóstico de exclusión, y una vez descartado lo anterior mediante estudios clínicos e histológicos (MO, IH, ME) existe la denominada «glomerulosclerosis nodular idiopática». Aunque su patogénesis no está del todo aclarada, parece ser que ciertos factores como la hipertensión arterial o el tabaquismo están implicados, produciendo un aumento de formación de matriz extracelular y angiogénesis que, como resultado, darían una glomerulosclerosis nodular.

CASO CLÍNICO

Varón de 50 años con antecedentes familiares de madre diabética y padre hipertenso; y personales: no fumador, HTA con retinopatía hipertensiva. ERC no filiada (catalogado inicialmente como posible nefropatía vascular), conocida desde noviembre de 2005, iniciando tratamiento sustitutivo en noviembre de 2007.

En el estudio inicial en el año 2005 (con el que lo derivan de otro hospital) destacaban unos riñones

ecográficamente normales, con índices de resistencias sin alteraciones en la ecografía Doppler. Presentaba entonces una Cr de 1,8 mg/dl, con proteinuria oscilante entre 1,6 y 3,2 g/24 horas. El complemento y las crioglobulinas fueron normales. Destacaba una IgA ligeramente elevada. El resto del estudio fue normal.

Dos años después, y ya en seguimiento en consultas de prediálisis, la creatinina se había elevado hasta 6 mg/dl (creatinina: 16 ml/min). La tensión arterial estaba controlada con dos fármacos. Se repitió una nueva ecografía que describe riñones de gran tamaño con escasa diferenciación corticomedular, sin otras alteraciones.

Se realizaron distintas ecocardiografías durante el seguimiento, donde sólo destacaba ligera disfunción diastólica e hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

En noviembre de 2007, inició tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis (HD) por enfermedad renal terminal y sobrecarga de volumen.

Dados los últimos hallazgos ecográficos y ante la posibilidad de inclusión en lista de espera para trasplante renal, se decidió realizar biopsia, que fue informada como: esclerosis nodular del mesangio, engrosamiento de la membrana basal (glomerular y tubular), hialinosis arteriolar, sin aumento de celularidad (figura 1). La inmunofluorescencia fue negativa para inmunoglobulinas y en el microscopio electrónico se demostraba la ausencia de depósito fibrilar y de derivados de la matriz extracelular: fibronectina, fibras de colágeno (figura 2).

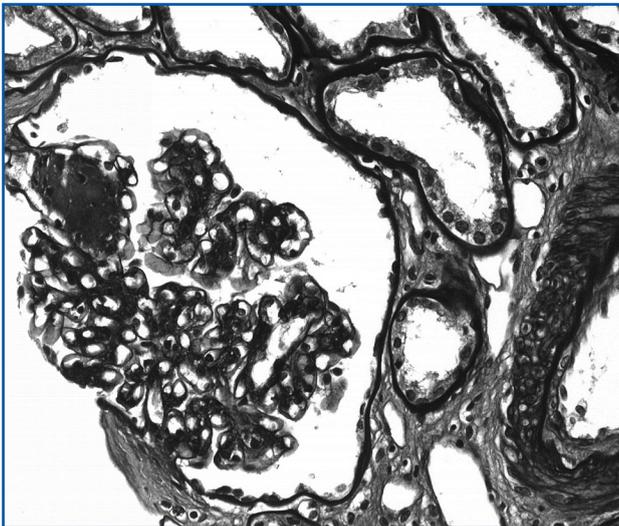


Figura 1. Biopsia renal (MO).

Por tanto, nos encontramos ante una glomerulopatía con depósitos nodulares electrón-denso. El diagnóstico diferencial se planteó según la figura 3.

El diagnóstico definitivo (de exclusión) fue glomerulosclerosis nodular idiopática.

CONCLUSIÓN

- La glomerulosclerosis nodular idiopática es una entidad poco frecuente.
- Su diagnóstico es de exclusión.
- Algunos casos se han relacionado recientemente con tabaquismo, hipertensión y síndrome metabólico.
- Los estudios de inmunofluorescencia y mediante el microscopio electrónico son esenciales para el diagnóstico.

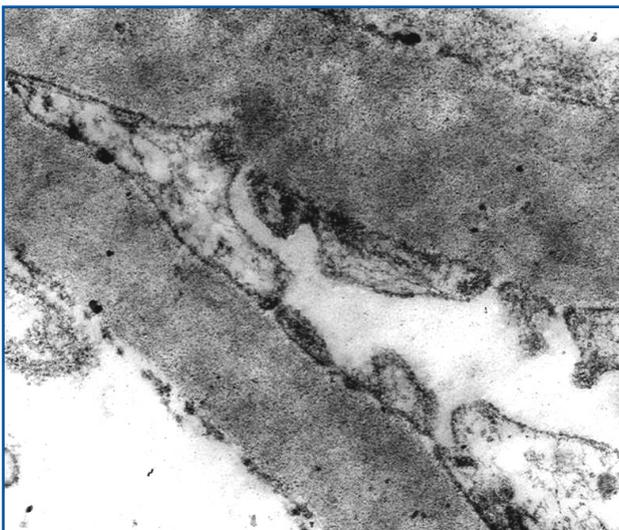


Figura 2. Biopsia renal: ME.

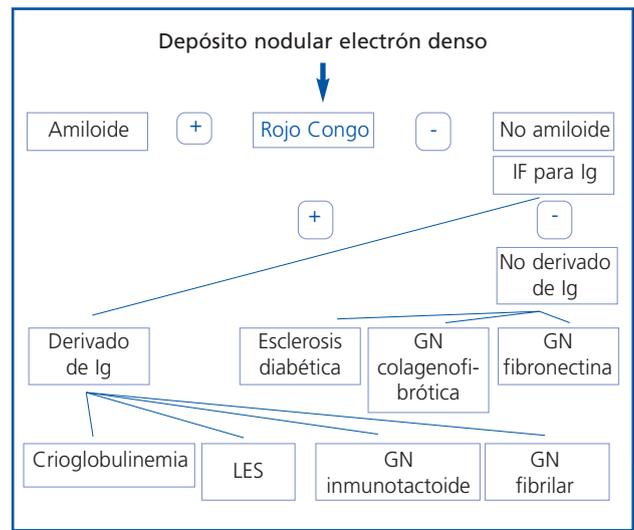


Figura 3. Diagnóstico diferencial de la glomerulosclerosis nodular.

Brote de vasculitis intestinal en paciente en diálisis peritoneal

Masiá J, Ortega A, Pérez J, Nam-Cha SH, López E, Gallego E

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis ANCA+ producen afectación renal y, en no pocas ocasiones, llevan al estadio final de la insuficiencia renal crónica (IRC). Alrededor del 5% de los pacientes en tratamiento sustitutivo renal tienen como causa de IRC una vasculitis de pequeño vaso. Dentro de las manifestaciones clínicas extrarrenales, la afectación intestinal es poco frecuente, y menos aún si hablamos de pacientes con esta patología de base en programa de diálisis. Presentamos el caso de un brote de vasculitis intestinal ANCA+ con diagnóstico histológico, en una paciente con IRC terminal secundaria a vasculitis p-ANCA+, en programa de diálisis peritoneal (DP).

CASO CLÍNICO

Mujer de 77 años con antecedentes de hipertensión arterial, ateromatosis, neuritis óptica isquémica, vitíligo e IRC en programa de DP desde hace un año, secundaria a vasculitis p-ANCA positivo (MPO+) que fue tratada únicamente con corticoides al presentarse en estadio avanzado de IRC y no presentar clínica a otro nivel. Durante el seguimiento, los ANCA permanecieron negativos.

La paciente acudió a nuestro hospital por cuadro de dolor abdominal de instauración brusca, localizado en FII, que no calma con tratamiento analgésico y que posteriormente pasa a ser difuso por todo el abdomen. No refería fiebre, náuseas ni vómitos y sí estreñimiento de 48 horas de evolución. El efluente peritoneal era claro.

En la exploración física, la paciente se encontraba afebril, normotensa (PA 145/75 mmHg), normoperfundida y normohidratada, e impresiona el mal estado general por el intenso dolor. La auscultación cardiopulmonar era normal. El abdomen era muy doloroso a la palpación superficial, con peristaltismo disminuido y signos de defensa e irritación peritoneal.

La bioquímica de urgencias mostró troponina I, GOT, LDH, CK y amilasa normales (0,02, 19, 293, 12 y 67 U/l, respectivamente), y en el hemograma sólo se observa ligera leucocitosis con desviación a la izquierda (11.000 leucocitos con un 75% de neutrófilos), siendo el resto normal (hematocrito: 41%; hemoglobina: 14 g/dl; plaquetas: 480.000/mcl). La gasometría venosa y el estudio de coagulación resultaron normales.

Se realizó un TAC abdomino-pélvico que mostró líquido libre perihepático, periesplénico y en Douglas, con pequeña cantidad de neumoperitoneo, en posible relación con técnica dialítica, sin otros hallazgos relevantes.

Tras valoración por parte del Servicio de Cirugía, se decidió realizar laparotomía exploradora, en la que no se hallaron signos de perforación, apendicitis, vasculitis o isquemia que pudiesen justificar la sintomatología de la paciente. Se retiró el catéter peritoneal, se realizó apendicectomía y se envió la muestra quirúrgica al Servicio de Anatomía Patológica.

Dentro de los estudios realizados, cabe destacar el aumento de la PCR (24,4 mg/dl) y la positividad de

caso clínico

p-ANCA a título de 1/160 (MPO+). El cultivo aerobio y anaerobio del líquido peritoneal resultó negativo.

Con la sospecha de vasculitis intestinal, dada la patología de base de la paciente, la ausencia de peritonitis por DP y los hallazgos anodinos de la laparotomía exploradora, se instauró tratamiento esteroideo con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, mejorando clínicamente a partir de las 48 h de tratamiento y permaneciendo libre de síntomas durante todo el ingreso. Los ANCA se negativizaron a la semana de tratamiento esteroideo.

El resultado de la muestra apendicular se informó como fibrosis apendicular y vasculitis de vasos periapendiculares, por lo que la paciente fue diagnosticada de brote de vasculitis intestinal p-ANCA+ (figuras 1 y 2).

La paciente mantuvo tratamiento con corticoides a dosis decrecientes hasta cumplimentar seis meses, pudo reanudar DP y se mantuvo asintomática con ANCA negativos tras 12 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Las vasculitis ANCA+ engloban un conjunto de enfermedades sistémicas que afectan a vasos de pequeño calibre y que con frecuencia producen importante afectación renal, además de una amplia variedad de manifestaciones extrarrenales.

La demostración, mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta, de la presencia en el suero de estos pacientes de autoanticuerpos reactivos, contra antígenos del citoplasma de los neutrófilos (ANCA), confirma la implicación de mecanismos autoinmunes en el desarrollo de estas vasculitis.

La granulomatosis de Wegener (GW), la poliangeítis microscópica (PAM) y su forma limitada al riñón y el síndrome de Churg Strauss (CH-ST), son las formas de vasculitis de pequeño vaso que expresan ANCA. Éstas fueron bien definidas en la conferencia de consenso de Chapel Hill en 1993, donde se estableció una clasificación de las vasculitis sistémicas basadas en criterios anatómicos y en el tamaño de los vasos afectados.

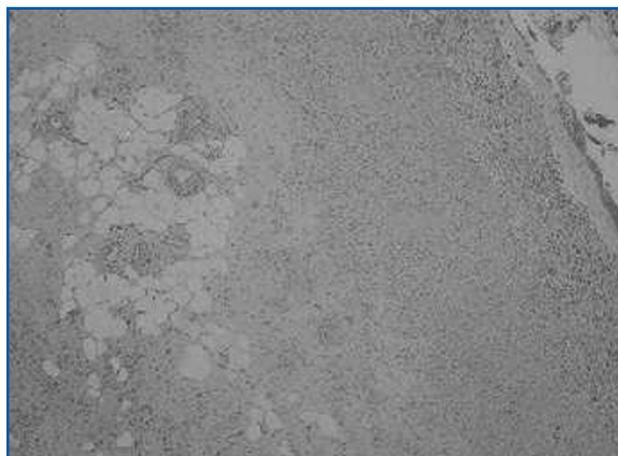


Figura 1. Fibrosis apendicular.

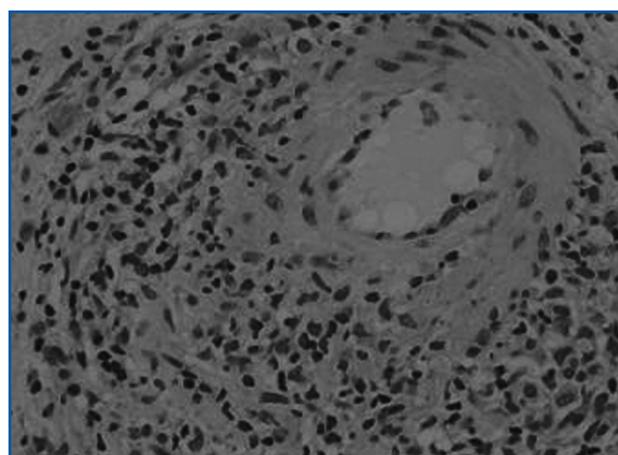
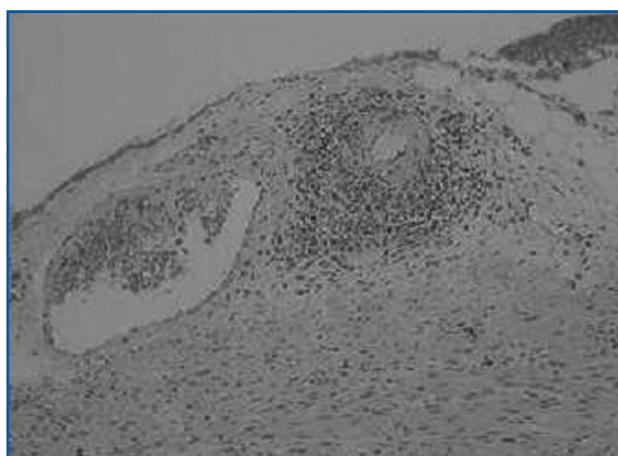


Figura 2. Vasos periapendiculares (vénula y arteriola). Infiltrado inflamatorio con mononucleares y algún polimorfonuclear que afecta a la pared del vaso.

El diagnóstico de certeza es siempre histológico, aunque no es estrictamente necesario. Las manifestaciones clínicas de vasculitis y la aparición de títulos elevados de ANCA pueden ser suficientes para el diagnóstico. Los ANCA con patrón perinuclear y especificidad antigénica para la MPO son más característicos de la PAM, la VLR y la CH-ST; mientras que los ANCA con patrón citoplasmático y especificidad antigénica para PR3, son característicos de la GW. De nuestra paciente sólo sabíamos que tenía una vasculitis p-ANCA+ con afectación renal aguda, ya que no se realizó biopsia renal por la avanzada edad de la paciente, el estadio avanzado de IRC y por no presentar manifestaciones extrarrenales en el momento del diagnóstico. Por sus características clínicas y su patrón inmunológico (p-ANCA+ MPO+), se sospechó PAM o VLR, pero no se pudo descartar del diagnóstico ninguna de las cuatro entidades (CH-ST, PAM, VLR y GW).

La forma de inicio de estas vasculitis suele ser extrarrenal, afectando generalmente a la piel y al pulmón, aunque se pueden afectar vasos de pequeño tamaño de cualquier parte del cuerpo. También pueden debutar con clínica renal y extrarrenal combinada, pero con menos frecuencia. La presentación exclusivamente renal es bastante rara, aunque común en pacientes de edad avanzada, como sucede con nuestra paciente.

Estas vasculitis representan la causa más importante de glomerulonefritis rápidamente progresiva, y si no se establece un diagnóstico y tratamiento precoz, pueden presentarse ya en estadios muy avanzados de IRC. Se estima que el 5% de los pacientes en tratamiento sustitutivo renal se deben a vasculitis de pequeño vaso. Los niveles de actividad de las vasculitis ANCA+ parece que descienden cuando los pacientes requieren tratamiento sustitutivo renal, ya sea trasplante o diálisis. En el caso de la diálisis, se piensa que se pueda deber al mismo proceso dialítico y al estado de inmunosupresión secundaria a los niveles más elevados de uremia que presentan este tipo de pacientes. En el caso de la población trasplantada, que todavía presentan menos incidencia de recidivas que los pacientes en diálisis, el tratamiento inmunosupresor de base puede ser el responsable de la menor actividad vasculítica. Se ha

descrito una menor incidencia de recidiva en aquellos pacientes en diálisis que mantenían el tratamiento inmunosupresor de la vasculitis. De cualquier forma, la incidencia y el riesgo de recidivas de estos pacientes no ha sido totalmente aclarado. Y si hablamos de casos de brotes intestinales, aislados de vasculitis en programa de diálisis, todavía menos.

Las manifestaciones intestinales en las vasculitis p-ANCA+ son poco frecuentes. Suelen aparecer junto a otras manifestaciones sistémicas, y raramente se presentan de forma aislada. La PAM parece ser la que con mayor frecuencia presenta clínica intestinal (30-60%), seguida de la CH-ST (20-50%) y de la GW (5-11%). La VLR, por definición, sólo afecta al riñón. La clínica intestinal es muy variada. Se puede afectar cualquier parte del tubo digestivo y el dolor abdominal es el síntoma más frecuente. Al igual que en otros órganos, las lesiones histológicas son secundarias a la inflamación y necrosis de los vasos de pequeño calibre (capilares, arteriolas y vénulas), afectándose también, en ocasiones, los vasos de mediano calibre (PAM). A veces, también se observan granulomas (GW, CH-ST).

Puede haber complicaciones agudas, como hemorragias masivas y perforaciones intestinales, aunque son muy raras. En ocasiones, la gravedad de la sintomatología hace necesaria una laparotomía exploradora. Así sucedió en nuestro caso. La laparotomía resultó ser anodina, pero más tarde, los resultados de la biopsia de apéndice nos permitieron el diagnóstico de confirmación de brote de vasculitis. La instauración rápida del tratamiento con esteroides, tras la laparotomía, evitó complicaciones más importantes.

En lo que refiere al tratamiento, éste se ha de establecer en función de la gravedad de los síntomas. La ciclofosfamida en asociación con corticoides constituye el tratamiento más efectivo para la inducción a la remisión. Parece que la plasmaféresis en pacientes en diálisis puede ser de utilidad en casos agudos. En el tratamiento de mantenimiento se puede sustituir la azatioprina por la ciclofosfamida. También se han utilizado el metotrexato en afectaciones intestinales.

En el caso de nuestra paciente, nosotros optamos por un manejo más conservador. Decidimos tratar a la paciente

caso clínico

con corticoides, dada la ausencia de lesiones macroscópicas y la experiencia previa de buena respuesta a éstos. La paciente evolucionó favorablemente. Se negativizaron los ANCA y desapareció la clínica abdominal. El tratamiento corticoideo se mantuvo en dosis decrecientes, hasta que se retiraron a los seis meses. Pudo reanudar diálisis peritoneal, y durante el primer año de seguimiento no volvió a manifestar signos de actividad vasculítica.

CONCLUSIONES

Aunque sea poco frecuente, la afectación intestinal secundaria a vasculitis debe ser considerada en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal en los pacientes en DP con IRC secundaria a vasculitis p-ANCA+. El tratamiento sustitutivo renal, ya sea la diálisis o el trasplante renal, disminuye los niveles de actividad de las vasculitis ANCA+, pero no eximen al paciente de la posibilidad de una recaída, por muy rara que sea.

El diagnóstico se basará en la clínica, la elevación del título de p-ANCA y los datos histológicos (si se dispone de ellos). Clínicamente, el cuadro intestinal puede cursar como un abdomen agudo, siendo a veces necesaria la realización de una laparotomía exploradora, en aquellos casos que se sospeche patología abdominal complicada.

El diagnóstico precoz, y la instauración rápida del tratamiento inmunosupresor, pueden permitir una buena evolución, y evitar complicaciones que pongan en peligro la integridad de la membrana peritoneal para la diálisis. Para la detección precoz, la determinación de los ANCA, la clínica y la habilidad del nefrólogo, para sospechar un brote, son hasta ahora las únicas herramientas de las que disponemos. Dada la baja frecuencia de brotes intestinales de vasculitis en diálisis peritoneal, el diagnóstico y el manejo de este tipo de situaciones puede resultarnos muy difícil.

Alcalosis metabólica en paciente de DPCA

Hernando Rubio A

Servicio de Nefrología. Hospital de Galdakao. Galdakao (Vizcaya)

CASO CLÍNICO

Varón de 69 años en programa de DPCA con los siguientes antecedentes personales:

- Cardiopatía isquémica diagnosticada en 2001.
- Ulcus duodenal y duodenitis con episodio de hemorragia digestiva alta en 1996.
- Intervenido de prótesis de ambas caderas hace unos 25 años, actualmente ambas se encuentran luxadas. Infección de prótesis de cadera derecha por *Staphylococcus epidermidis* por vía hematógena.
- Intervenido de hernia discal, por lo que actualmente precisa silla de ruedas para desplazarse.

Antecedentes de patología renal:

- Insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis crónica de etiología no filiada.
- Inició hemodiálisis (HD) en febrero de 1995.
- En septiembre de este mismo año se le realizó trasplante renal de cadáver, presentando como complicaciones neumonía por neumocistis y aspergilosis pulmonar.
- Reinició tratamiento con hemodiálisis en mayo de 2001 debido a un rechazo crónico del injerto. Durante el periodo de HD, el paciente perdió la función renal residual.
- Por problemas de trombosis, flebitis y estenosis perdió todos los accesos vasculares posibles, por lo que en noviembre de 2007 comenzó un programa de diálisis peritoneal. Inicialmente se inició con manual y posteriormente, por motivos personales, se decidió proseguir con cicladora.

El paciente se encontraba en tratamiento con:

- 200 mg de diltiazem en el desayuno.
- 20 mg de omeprazol en la cena.
- Ácido fólico-cianocobalamina un comprimido a mediodía.
- 8 mg de candesartán por la mañana.
- Un comprimido a mediodía de clopidogrel.

EVOLUCIÓN

Desde que inició el programa de diálisis peritoneal con cicladora el paciente presentó cefalea que refiere como hemicraneal derecha con acentuación periorbitaria en dicha zona, que cedió parcialmente con 1 g de paracetamol (Efferalgan®).

Exploración neurológica

Lenguaje y comprensión normal; pares craneales normales; pupilas y campimetría normal; fuerza, tono y sensibilidad conservada; y reflejos normales.

Resto de la exploración física normal.

En el TAC craneal que se le efectuó, no se detectó ningún hallazgo patológico agudo, tan sólo signos de atrofia cerebral, cambios de leucopatía multiquémica y placas de ateromatosis calcificada en eje vertebrobasilar.

Se le practicó analítica de sangre con pruebas de función hepática normales; hemograma recuento y fórmula y bioquímica normal; y en la que destacó una gasometría venosa con los siguientes parámetros:

- pH 7,45 (7,32-7,42).

caso clínico

- pCO₂: 59 mmHg (41-51).
- pO₂: 25 mmHg (25-40).
- Saturación de O₂: 49% (40-70).
- Bicarbonato: 41 mEq/l (25-29).
- Exceso de base: 14,4 mEq/l.

Como consecuencia del elevado valor del bicarbonato, comenzamos a discernir entre las posibles causas de alcalosis metabólica:

Diagnóstico diferencial de alcalosis metabólica

Pérdidas de hidrógeno

1. **Pérdidas digestivas:** vómitos, aspiración nasobás-trica, diarreas con pérdida de cloruros, tratamiento con antiácido recambiator de protones, etc.
2. **Pérdidas renales:** diurético de asa o tiazida, hipermineralocorticoidismo, corrección rápida de una hipercapnia crónica, dieta deficiente en cloruro, etc.
3. **Movimiento intracelular de hidrogeniones:** hipocaliemia, alimentación tras inanición, etc.

Retención bicarbonato

1. Transfusión masiva de sangre.
2. Administración de bicarbonato.
3. Síndrome lácteo alcalino.

Alcalosis de contracción

1. Diuréticos de Asa o de tipo tiazida.
2. Pérdidas gástricas en pacientes con aclorhidria.
3. Pérdidas de sudor en pacientes con fibrosis quística.

Se trata de un paciente que no conserva función renal residual, sin clínica gastrointestinal y que no tiene ningún antecedente personal que pudiera estar en relación con este hallazgo, por lo que la primera posibilidad diagnóstica que se plantea es la administración exógena de bicarbonato.

Al tratarse de un paciente en programa de diálisis peritoneal, la primera causa de administración exógena de bicarbonato que se desea descartar es la absorción a través de la membrana peritoneal, por lo que se le modifica la pauta de diálisis peritoneal. Se suspende el tratamiento con cicladora para comenzar con recambios manuales, se realizaron múltiples combinaciones, pero la alcalosis persistía, de modo que se decidió cambiar de casa comercial, inicialmente se encontraba en

tratamiento con Gambro® (40 mmol/l de lactato) que se sustituyó por Stay-safe Fresenius (35 mmol/l), pero aún así persistía la alcalosis.

Tras revisar de nuevo las posibles causas de alcalosis, la historia clínica del paciente y su tratamiento, llamaba la atención que éste se encontraba en tratamiento con 1 g de Efferalgan®, comprimidos efervescentes, por lo tanto portadores de bicarbonato y cuya cantidad desconocíamos.

Tras comentar el caso con el Servicio de Farmacia del hospital, se nos informó de que cada comprimido de 1 g contenía 1,2 g de bicarbonato, por lo tanto, 14 mEq. El paciente estaba en tratamiento con unos 3 comprimidos al día, por lo que diariamente ingería 42 mEq al día de bicarbonato.

Se modificó el tratamiento analgésico, se suspendió el Efferalgan®, y se realizó una gasometría venosa dos días después con los siguientes resultados:

- pH: 7,32 (7,32-7,42).
- pCO₂: 58 mmHg (41-51).
- pO₂: 20 mmHg (25-40).
- Bicarbonato: 29,9 mEq/l (25-29).
- Saturación de O₂: 27% (40-70).
- Exceso de base: 2,5 mEq/l.

Para nuestra sorpresa, las cifras de bicarbonato habían descendido considerablemente.

A pesar de la normalización de la gasometría venosa, la cefalea por la que fue valorado por el Servicio de Neurología en consultas externas persistía, siendo diagnosticado de cefalea tensional, de modo que se pautó tratamiento con triptizol con buena evolución.

CONCLUSIÓN

Se trata de un paciente en programa de diálisis peritoneal sin función renal residual, que tras la toma de 3 g de Efferalgan®, es decir, 42 mEq al día de bicarbonato, presenta alcalosis metabólica.

Con este caso se ha querido reseñar la importancia de conocer, de forma más precisa, la composición de los fármacos, así como de la posible repercusión clínica de éstos.

El problema de la peritonitis con cultivo negativo

Borrajo M, Santos J

Servicio de Nefrología. CHOU. Ourense

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente en diálisis peritoneal automática (DPA) con peritonitis tuberculosa y posible vía de infección peritoneal por contigüidad desde trompa y ovario izquierdo, con cultivo de líquido peritoneal persistentemente negativo y mala evolución clínica.

Como únicos antecedentes, destacaban cuadro de hipercalcemia seis meses antes de la peritonitis, náuseas y vómitos ocasionales.

El diagnóstico de confirmación se realizó mediante biopsia peritoneal vía laparoscópica con retirada de cáter peritoneal y anexectomía izquierda.

Actualmente, la paciente se encuentra asintomática realizando hemodiálisis diaria domiciliaria.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de tuberculosis (TBC) en la población en terapia renal sustitutiva (TRS) es de seis a dieciséis veces mayor que en la población general, relacionándose, entre otros factores, con la alteración de la inmunidad celular mediada por linfocitos T, la malnutrición y la comorbilidad asociada. Sin embargo, pocos casos de peritonitis tuberculosa han sido descritos en diálisis peritoneal.

Diferentes estudios han comunicado un predominio de la localización extrapulmonar de la TBC en pacientes en

TRS, presentándose principalmente en los primeros 36 meses del inicio de diálisis, con mayor incidencia en diálisis peritoneal frente a pacientes en hemodiálisis (HD).

CASO CLÍNICO

Mujer de 50 años de edad, en diálisis peritoneal domiciliaria automática desde 2002 por insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis hipocomplementémica. Entre sus antecedentes, destacaban hipotiroidismo a tratamiento crónico, osteodistrofia renal tratada con quelantes de fósforo vitamina D y suplementos de calcio; así como un único episodio de peritonitis en junio de 2006 por *Enterococcus faecalis* con buena evolución.

En agosto de 2007, presentó un cuadro de hipercalcemia leve (10,5 mg/dl) que se acompañó de náuseas y vómitos, sin pérdida de peso asociada, precisando descenso progresivo de los suplementos de calcio, y posteriormente la disminución del mismo en el líquido de diálisis.

Tres meses más tarde (noviembre 2007) presentó un cuadro de peritonitis, con cultivo negativo, iniciándose tratamiento antibiótico según protocolo; el líquido peritoneal permaneció turbio durante una semana. Posteriormente, la evolución fue favorable, completando el tratamiento con cefotaxima y tobramicina durante dos semanas más.

La paciente continuó con diálisis peritoneal, persistiendo náuseas ocasionales y destacando únicamente en la analítica un calcio corregido de 10,3 mg/dl.

caso clínico

En diciembre de 2003 acudió nuevamente al centro por peritonitis, que precisó de ingreso a los tres días de inicio de tratamiento antibiótico intraperitoneal, por mala evolución clínica y persistencia de líquido turbio con cultivo negativo.

Al ingreso, la paciente estaba afebril. En la exploración física destacaba únicamente dolor abdominal difuso con peritonismo, fundamentalmente en fosa ilíaca izquierda. En el estudio analítico, se objetivó calcio corregido elevado, hipoalbuminemia aguda y ADA de 49 (tabla 1).

La prueba de Mantoux, los hemocultivos, el cultivo de líquido peritoneal y BAAR en líquido peritoneal fueron negativos.

A pesar del tratamiento antibiótico, la paciente continuaba con importante sintomatología clínica, realizándose un TAC abdominal donde se apreció hidroneumoperitoneo de escasa cuantía e imágenes quísticas en ambos ovarios, de mayor tamaño en el lado izquierdo (figura 1).

Ante la sospecha de peritonitis secundaria a patología ginecológica, se realizó consulta al Servicio de Ginecología, interpretándose las imágenes anexas como quistes funcionales sin otra patología asociada.

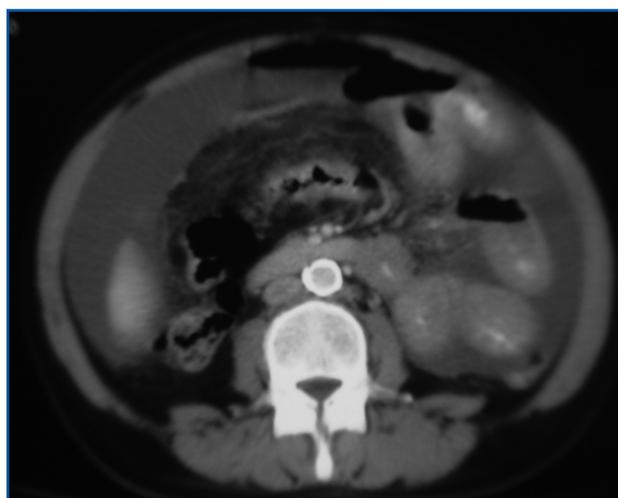


Figura 1. TAC abdominal.

Dada la mala evolución clínica, con importante dolor abdominal, la persistencia de líquido turbio con cultivo negativo y la alta sospecha de peritonitis secundaria, se realizó una laparoscopia urgente donde se objetivó abundante fibrina, adherencia entre asas intestinales y bloque adherido a pelvis que no se consigue movilizar. Se visualizaron abundantes nódulos blanquecinos por todo el peritoneo, por lo que se decidió realizar una laparotomía exploradora, donde se evidenció una trompa izquierda muy edematosa, por lo que se consulta urgentemente a Ginecología.

Los hallazgos ginecológicos fueron: ovario izquierdo quístico y torsionado con trompa izquierda eritematosa. Se realizó anexectomía izquierda.

La paciente presentó buena evolución clínica. Preciso 48 horas de ingreso en la Unidad de Reanimación por inestabilidad hemodinámica; se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro (imipenem y fluconazol) con asociación de tuberculostáticos, dada la importante sospecha de peritonitis tuberculosa.

El diagnóstico de confirmación se obtuvo mediante cultivo y biopsia de nódulos peritoneales, trompa y ovario izquierdo, donde se evidenciaron granulomas epitelioides y tinciones de BAAR positivas, posteriormente se confirmó la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* en dichas muestras.

Tabla 1. Análítica al ingreso

Urea	106
Creatina	10,3
Albúmina	1,6
Proteínas	5,4
Calcio	10,3
Ada	49
Leucocitos	8.000
Neutrófilos %	85,1%
Linfocitos %	4%
Hemoglobina	10,8
Hematócrito	34,3%
Plaquetas	425.000
L. ascítico: leucocitos	300
PMN	60%

La paciente precisó de soporte nutricional (vía parenteral) y HD diaria durante un mes. A los 15 días de la retirada del catéter peritoneal, la ecografía mostraba líquido libre con septos internos, que se normalizó al mes y medio del inicio de tratamiento tuberculostático. Actualmente, la paciente ha iniciado diálisis diaria domiciliaria, permaneciendo asintomática desde el alta hospitalaria.

DISCUSIÓN

Existe una alta prevalencia de infección tuberculosa en pacientes en diálisis peritoneal, especialmente en diálisis peritoneal continua ambulatoria, sobre todo en aquellos que se encuentran en zonas endémicas como es Galicia, siendo la localización extrapulmonar la forma más frecuente de manifestación (mas de 50% de los casos).

La presentación clínica de la peritonitis tuberculosa es indistinguible de la peritonitis bacteriana (tabla 2), salvo en que se presenta con un inicio más insidioso, y con predominio de linfocitos en líquido peritoneal en menos de un 19% de los casos, a diferencia de lo que ocurre en pacientes no urémicos.

En algunos casos de tuberculosis, al igual que en otras enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis, se puede observar hipercalcemia previa a la presentación de la peritonitis tuberculosa (hasta 6-8 meses antes), que se explica por la conversión que realizan los macrófagos de la 25(OH) D3 en calcitriol. Estos macrófagos son resistentes al mecanismo de retroalimentación, que en condiciones normales regula la producción de calcitriol.

Tabla 2. Presentación clínica de la peritonitis tuberculosa

Clínica	%
Fiebre	79
Dolor abdominal	98
Líquido peritoneal turbio	88
Predominio linfocitario	29
Baar+	13

La poca utilidad del test de PPD (por anergia cutánea en pacientes en TRS3 y la dificultad para confirmar el diagnóstico mediante demostración de micobacterias en el cultivo de líquido peritoneal, limitada entre otros motivos por el lento crecimiento de los cultivos (hasta 4-6 semanas) y el elevado porcentaje de falsos negativos, hace que en ocasiones el diagnóstico sea tardío. Es importante un alto grado de sospecha clínica en aquellos pacientes con peritonitis recurrentes, con cultivos bacterianos negativos y clínica persistente a pesar de tratamiento antibiótico.

Un alto porcentaje de casos son diagnosticados mediante técnicas invasivas, como en el caso descrito, precisando de biopsia peritoneal mediante laparoscopia o laparotomía, donde se objetivan a nivel macroscópico la presencia de nódulos blanquecinos diseminados en peritoneo.

El tratamiento de las peritonitis tuberculosas en pacientes en diálisis peritoneal se basa en la experiencia del tratamiento realizado en las tuberculosis de localización extrapulmonar, en pacientes con insuficiencia renal terminal. Se recomienda evitar el uso de etambutol en estos pacientes, por el riesgo de neuritis óptica.

En insuficiencia renal terminal, según las recomendaciones internacionales de 2005, el tratamiento se iniciará con cuatro tuberculostáticos durante tres meses, para posteriormente cumplimentar los nueve meses restantes de tratamiento con isoniazida y rifampicina.

La retirada protocolizada del catéter peritoneal es un tema controvertido. Se ha descrito fracaso de ultrafiltración tardío en un gran porcentaje de pacientes, no obstante, existen casos descritos que permanecen con éxito en diálisis peritoneal, en éstos, el CA 125 en efluente peritoneal sería un marcador de evolución de la enfermedad.

La mortalidad por tuberculosis en pacientes en tratamiento renal sustitutivo varía entre un 0,5 y un 1%, elevándose estas cifras hasta el 15% cuando la causa de la misma es una peritonitis tuberculosa, generalmente debido a un retraso en el diagnóstico.

Abdomen agudo en paciente en diálisis peritoneal de etiología poco frecuente

Tejada C

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real (Cádiz)

CASO CLÍNICO

Paciente de 73 años de edad, con los diagnósticos previos de hipertensión arterial (HTA) de años de evolución, dislipemia y cardiopatía hipertensiva. En octubre del 2005, fue remitida a Nefrología por una insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada (urea: 181 mg/dl; creatinina: 6,1 mg/dl) no conocida previamente, por lo que es ingresada en nuestro servicio para estudio. Se le realizó una ecografía renal en la que se apreciaron unos riñones pequeños, atróficos, con escasa diferenciación córtico-medular compatible con ERC. Debido a la sintomatología urémica (astenia, anorexia, náuseas, etc.) y la avanzada IRC, se hizo necesario el inicio de técnica de diálisis, eligiendo diálisis peritoneal (DP), se implantó catéter peritoneal (tipo Missouri) el 8 de noviembre, e inició diálisis el 21 de noviembre (DPCA).

Al mes, la paciente presentó una fuga de líquido peritoneal a pared abdominal inferior y región genital, debido a un escape pericatóter que se solucionó con el paso transitorio a DPA (con volúmenes bajos y día seco). Tras cuatro semanas, volvió a pasar a esquema de DPCA (con cuatro cambios de dos litros) con buena adaptación y sin otras complicaciones.

Transcurridos tres meses desde el inicio de la técnica, presentaba un episodio de peritonitis secundaria a *Micrococcus sp.*, que fue tratada con vancomicina ip.; recidivando en dos ocasiones y demostrándose contaminación del catéter peritoneal median-

te técnica de cepillado y uroquinasa. El tratamiento antibiótico se prolongó hasta cuatro semanas, persistiendo el crecimiento del *Micrococcus*, por lo que se decidió realizar un recambio del catéter. El 3 de julio del 2007, se retiró el catéter peritoneal, pasando transitoriamente a HD. A las tres semanas (23 de julio) se implantó el catéter peritoneal en el lado contralateral (izquierdo) sin incidencias.

Al mes de reiniciar la técnica, la paciente empezó a presentar episodios (4-5) de corta duración, consistentes en dolor abdominal localizado en hemiabdomen superior, acompañado en algunas ocasiones de náuseas y vómitos, pero afebril. En la exploración: abdomen anodino sin signos de peritonitis. Hemograma: sin leucocitosis ni neutrofilia. Plaquetas y coagulación normales. Bioquímica (enzimas hepáticas, amilasa, lipasa, bilirrubina, CPK, etc.) dentro de los límites de la normalidad. Radiografía de tórax y abdomen: sin hallazgos. Ecografía abdominal: sin datos relevantes. Celularidad del líquido peritoneal: normal. Cultivo del líquido peritoneal: negativo. Se le realizó una interconsulta a Digestivo, siendo diagnosticada de reflujo gastroesofágico. Se obtuvo alguna mejoría con protectores gástricos, antieméticos y analgésicos.

A los seis meses de reiniciar la DP, la paciente acudió al Servicio de Urgencias con un episodio de similares características al cuadro comentado anteriormente, pero con dolor abdominal de mayor intensidad, acompañado de náuseas y algún vómito. Sensación febril y sin alteración del hábito intestinal.



Figura 1. Cicatriz de la retirada del catéter que provocó el cuadro de estrangulamiento del asa intestinal. Puede verse que exteriormente no existía una clara herniación.



Figura 2. Hernia incarcerada-estrangulada en la cicatriz quirúrgica del primer catéter. Afectación de un asa del yeyuno con aspecto isquémico-necrótico.

En la exploración presentaba dolor abdominal difuso con Blumberg positivo, palpándose una tumoración dolorosa de características inflamatorias, compatible con hernia incisional sobre la cicatriz de la retirada del primer catéter peritoneal. Analítica: hemograma, bioquímica y coagulación con parámetros dentro de los límites de la normalidad.

Ante la fuerte sospecha de hernia incarcerada-estrangulada, se decidió intervención quirúrgica urgente.

EVOLUCIÓN

- Intervención quirúrgica el 28 de marzo de 2008 sin complicaciones.
- Descanso de la técnica peritoneal durante cuatro semanas.
- Canalización de vía yugular derecha y paso transitorio a hemodiálisis durante esas cuatro semanas.
- En la actualidad realiza programa de DPA y no se han presentado problemas.

Durmiendo con su enemigo

Martín N, Martínez Ocaña JC, García M

Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell. Barcelona

CASO CLÍNICO

Varón de 49 años que acude a Urgencias por dolor abdominal de doce horas de evolución, sin fiebre, acompañado de diarrea sin productos patológicos los tres días previos. Se trataba de un paciente fumador activo, hipertenso y dislipémico, que a raíz de un infarto agudo de miocardio inferolateral en enero de 1998, fue diagnosticado de enfermedad renal crónica de etiología no filiada estadio 5 K/DOQI. Inició diálisis peritoneal automática en marzo del 2000, presentando como complicaciones: una infección del orificio por *Pseudomonas aeruginosa* y una peritonitis por *Streptococcus salivaris* un año después de iniciar diálisis. Un año antes del ingreso, tuvo que transferirse temporalmente a hemodiálisis (HD) durante dos semanas por sospecha de fuga de líquido peritoneal a escroto.

Al ingreso, se constató hipotensión (70/50) bien tolerada y un abdomen peritonítico con salida de líquido peritoneal turbio. El orificio y el túnel del catéter, así como el propio catéter peritoneal, tenían un aspecto normal y no se observaron lesiones cutáneas. En la analítica destacó el valor de 10.900 leucocitos/mm (82% neutrófilos). En el recuento del líquido peritoneal se objetivaron 5.520 leucocitos (90% neutrófilos, 10% linfocitos). Se inició tratamiento antibiótico empírico según protocolo con vancomicina y gentamicina intraperitoneales. La identificación microbiológica del germen fue dificultosa: inicialmente sólo se objetivó la presencia de gramnegativos. Al tercer día, se decidió añadir ciprofloxacino al tratamiento ante la persistencia de turbidez del líquido y el hallazgo de gérmenes

gramnegativos no tipificados, aunque la sintomatología irritativa peritoneal sólo mejoró levemente. Al sexto día, se informó del crecimiento en el líquido peritoneal de *Pasteurella multocida* resistente a vancomicina y aminoglucósidos y sensible a amoxicilina-clavulánico, por lo que se cambió el antibiótico. Aún así, dada la persistencia de líquido turbio tras diez días de tratamiento, se decidió retirar el catéter peritoneal y el paciente mejoró clínicamente. Se completaron 21 días de tratamiento con amoxicilina-clavulánico.

Durante el ingreso, y tras haber aislado el germen, el paciente fue reinterrogado y reconoció que convivía con un gato que dormía con él mientras permanecía conectado a la cicladora, aunque no estaba presente durante las conexiones ni las desconexiones.

DISCUSIÓN

La peritonitis es una de las complicaciones más frecuentes en diálisis peritoneal (DP). Supone una de las principales causas de morbilidad en pacientes en DP y el principal motivo por el que éstos son transferidos a HD.

A pesar de que tradicionalmente las bacterias implicadas con mayor frecuencia han sido los grampositivos, especialmente los *Streptococcus coagulasa* negativos y *Stafilococcus aureus*, cabe decir que en los últimos años se ha producido un incremento en la detección de gramnegativos, como agentes etiológicos. Éstos provienen del tracto intestinal, urinario, piel, agua contaminada o contacto con animales domésticos. En re-

lación con estos últimos, raramente se han descrito infecciones por *Pasteurella multocida* en pacientes en DP: hasta el momento sólo 16 casos. Se trata de un coccobacilo gramnegativo que reside en la orofaringe y tracto respiratorio, básicamente de gatos (70-90%), perros (60%), roedores o pájaros.

Principalmente, debe sospecharse en infecciones de tejidos blandos tras el arañazo o las mordeduras por éstos, aunque también se ha relacionado con infecciones invasivas agudas como meningitis, bacteriemias, endocarditis, neumonías o peritonitis, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. A pesar de que las infecciones sistémicas debidas a este germen son relativamente inusuales, es un germen que debe tenerse en cuenta en pacientes en DP que tienen contacto con animales y presentan peritonitis por bacilo gramnegativo. En todos los casos descritos (tabla 1), excepto en uno, el gato es el transmisor de la enfermedad, y en la mayoría de casos, la simple exposición al animal y la mordedura del tubo constituían la principal fuente de infección. Clínicamente, debutan como una peritonitis habitual con dolor abdominal, fiebre y líquido turbio, aunque se ha descrito un caso que debutó sin clínica abdominal y EF normal y tan sólo con líquido turbio. En todos los casos, el cultivo del líquido peritoneal fue positivo y en los casos en que se describen los hemocultivos, éstos fueron negativos. En la mayoría de los casos cabe destacar que está implicada la DP con cicladora: no se ha esclarecido el motivo, pero probablemente la longitud de las líneas resulten un atractivo juguete para los gatos, así como el mayor contacto de las líneas con el ambiente en que se encuentra el animal, a diferencia de la DP manual. En relación con el tratamiento, la *Pasteurella* típicamente es sensible a penicilina, tetraciclinas y cefalosporinas, mostrando resistencias para aminoglucósidos, vancomicina y clindamicina. En la mayoría de los casos, se empleó empíricamente la vancomicina intraperitoneal, asociada a una cefalosporina o a un

aminoglucósido, alargando el tratamiento, o bien por vía ip. o por vía oral con un betalactámico o una quinolona hasta completar entre 15 a 21 días. En la mayoría de los casos descritos, los pacientes evolucionaron favorablemente, solamente en dos casos se retiró el catéter, uno de ellos por aparecer un hongo en el cultivo de la recurrencia (tabla 1).

CONCLUSIÓN

La *Pasteurella sp.* es una bacteria a tener en cuenta en aquellos sujetos en diálisis peritoneal que tienen animales domésticos y presentan una peritonitis. Por tanto, es importante dar consejos dirigidos a este tipo de pacientes y minimizar así los riesgos de infección, así como realizar una correcta anamnesis acerca del contacto con animales en los pacientes en DP que presentan una peritonitis.

Aunque la mayoría de los casos descritos evolucionaron correctamente con el tratamiento empírico, en dos de los casos, más el que se expone, supuso la retirada del catéter y la transferencia a HD. Se plantea aquí el hecho de que en la mayoría de los protocolos para el tratamiento de la peritonitis en DP se asocian vancomicina y un aminoglucósido, siendo la *Pasteurella* resistente a ellos en muchos casos. Debe pensarse en esta posibilidad diagnóstica para poder adecuar el tratamiento precozmente hasta la confirmación de los cultivos y evitar así retiradas innecesarias de catéter.

1. Ante evolución tórpida de una peritonitis con tratamiento empírico, sospechar de gérmenes poco habituales.
2. Incidir en medidas higiénicas en pacientes en DP.
3. Destacar que en la mayoría de los protocolos de las peritonitis en DP se asocian a vancomicina más aminoglucósido, siendo la *Pasteurella* resistente a ellos en muchos casos, lo que puede determinar la retirada del catéter peritoneal, a pesar de un correcto tratamiento posterior.

Tabla 1. Casos descritos de peritonitis por *Pasteurella sp*

Referencia	Edad/sexo	Aspectos clínicos	Exposición	Cultivos liq per	HC	Cel	AB	Pronóstico
Paul et al. 1987	55/mujer	CCPD	Contacto con gato, gato tubo	+	¿?	16.000 99% N G 21 días VO	V + G EV	Resolución
Elsey et al. 1991	25/hombre	SIDA CCPD	Contacto con gato	+	-	5.950 59% N	G IP + cefalotina + heparina 14 días	Resolución
Frankel et al. 1991	55/hombre	CAPD	Exposición a gato	+	¿?	4.240	V + G IP cipro VO	Resolución
London et al. 1991	54/hombre	CCPD	Mordedura gato tubo	+	¿?	1.800 88%	V + G IP N cefazolina IP 14 días	Resolución
Kitching et al. 1996	75/hombre	CAPD	Mordedura gato tubo	+	¿?	25.800 82% N	V IP 5 días cefamandole 14 días	Resolución
Uribarri et al. 1996	42/mujer	CAPD	Mordedura gato tubo	+	¿?	4.950 83% N	V IP G + peni IP 21 días	Resolución
Loghman-Adham 1997	12/mujer	CCPD	Mordedura gato tubo	+	/	210 89% N	Cefalotina IP IP G 10 días	Resolución
McKay 1997	73/hombre	ESRD	Exposición gato	+	-	1.823 94% N	ceftazidima IP 21 días	Resolución
John et al. 1998	55/hombre	CAPD	Mordedura gato tubo	+	-	11.650 98% N	G IP 4 días ampi VO/sulbactam 4 días	Resolución
Musio et al. 1998	46/mujer	CCPD	Contacto gato con tubos, rascadas mano	+	-	590 92% N	Piperacilina EV cipro VO 14 días	Resolución
Hamai et al. 1999	49/hombre	CAPD	Mordedura tubo gato	+	¿?	10.300 98% N	V IP tobra IP + cefazolina EV 7 días Levo VO 7 días Cefazolina + tobra IP	Recurrencia Resolución
Reeve et al. 2002	¿?	CCPD	¿?	+	¿?	¿?	Ciprofloxacino IP 3 semanas	Resolución
Kankan et al. 2002	22/mujer	CAPD	Mordedura tubo gato	+	¿?	10.000 87% N	Vanco EV + smika IP 5 días Cipro VO	Resolución
	24/mujer	CCPD	Contacto regular gatos	+	¿?	9.000 99% N	Vanco EV + Cipro VO 21 días	Resolución
Cooke et al. 2004	73/mujer	CCPD	Contacto regular con gatos mordedura tubo	+	¿?	4.442 90% N	V + G IP G VO 21 días G IP Cipro VO 14 días	Recurrencia Resolución
Anthony et al. 2005	48/mujer	CAPD	Contacto regular con perros	+	¿?	2.300 90% N	G + cefazolina IP 14 días	Resolución
Mat et al. 2005	52/hombre	CCPD				2.500 92%	Cefazolina + amika cina IP	
Olea et al. 2006	46/mujer	CCPD	Contacto regular con gatos	+	¿?	13.600 92% N	V + ceftazidima IP	Resolución + candida- Retirada catéter
Caso 2005 Taulí	49/hombre	CCPD	Contacto regular con gato	+	-	10.900 82% N	V + G IP + Ciprofloxacino +amoclavulánico	Retirada de catéter

- Benaroya M, Pierratos A, Nesrallah GE. A primer for the prescription of short-daily and nocturnal hemodialysis. *Hemodial Int* 2008;12(1):23-9.
- Lockridge RS Jr, Moran J. Short daily hemodialysis and nocturnal hemodialysis at home: practical considerations. *Semin Dial* 2008;21(1):49-53.
- Lebner AC, Nesrallah GE, Mendelssohn DC. Experience and evidence: is there enough to support funding daily in-center dialysis? *Nephrol News Issues*. 2007;21(12):44-7.
- Suri RS, Nesrallah GE, Mainra R, Garg AX, Lindsay RM, Greene T, et al. Daily Hemodialysis: A Systematic Review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:33-42.
- Rocco MV. More frequent hemodialysis: back to the future? *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14(3):9.
- Hamano T. Daily versus thrice-weekly hemodialysis for phosphorus control. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(7):364-5.
- Weinreich T, De los Ríos T, Gauly A, Passlick-Deetjen J. Effects of an increase in time vs. frequency on cardiovascular parameters in chronic hemodialysis patients *Clin Nephrol* 2006;66(6):433-9.
- Cigarran S, Barril G, Cirugeda A, Bernis C, Aguilera A, Sanz P, et al. Hypoalbuminemia is also a marker of fluid excess determined by bioelectrical impedance parameters in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2007;11(2):114-20.
- Ayus JC, Reza Mizani M, Achinger SG, Thadhani R, Go AS, Lee S. Effects of Short Daily versus Conventional Hemodialysis on Left Ventricular Hypertrophy and Inflammatory Markers: A Prospective, Controlled Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2778-88.
- Chan C, Floras JC, Miller JA, Pierratos A. Improvement in ejection fraction by nocturnal haemodialysis in end-stage renal failure patients with coexisting heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1518-21.
- Cigarrán S, Barril G, Bernis C, Cirugeda A, Herráez I, Selgas R. Evaluación del estado nutricional de los pacientes renales y ajuste del peso seco en CAPD y HD: papel de la bioimpedancia. *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed* 2004;1:16-23.
- Buoncrisiani U, Fagugli R, Cio G, Ciucci A, Carobi C, Quintaliani G, et al. Left Ventricular Hypertrophy in Daily Diálisis. *Mineral Electrolyte Metab* 1999;25:90-94.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
- Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T, Tsujimoto Y, Jono S, Emoto M, et al. Crosssectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:859-65.
- Culleton B, Walsh M, Klarenbach S, Mortis G, Scott-Douglas N, Quinn R, et al. Effect of Frequent Nocturnal Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Left Ventricular Mass and Quality of Life. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2007;298:1291-9.
- Hutchison CA, Bradwell AR, Mead G, et al. Free light chain removal by extended hemodialysis in patients with cast nephropathy from Multiple Myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006;23:102.
- Hutchison CA, Cockwell P, Reis S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for Multiple Myeloma: In vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):886-95.
- Hutchison CA, Cockwell P, Basnayake K. Removal of free light chains by extended hemodialysis in patients with cast nephropathy a phase clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(6):122.
- Heyne N, Weisel KC, Hutchison CA. Characterization of extra corporal serum free light chain elimination kinetics via high Cutt-off protein permeable membrane in light chain Multiple Myeloma. *Nephrol Dial Transplant* 2007;6:315.
- Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to Multiple Myeloma. *Kidney Int* 1998;33:1175-80.
- Ritz E. Plasma exchange for acute renal failure of Myeloma: Logical, yet ineffective. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:914-6.
- Ward RA. Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2421-30.
- Bachmann U, Schindler R, Storr M. Combination of Bortezomib-based chemotherapy and extracorporeal free light chain removal from treating cast nephropathy in multiple myeloma. *Nephrol Dial Transplant* 2008;2(10):1093.
- Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience. *J Clin Microbiol* 2003;41:4497-501.
- Sharma M, Gilbert BC, Benz RL, Santoro J. Disseminated Nocardia otitidiscaviarum infection in a woman with sickle cell anemia and end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2007;333(6):372-5.
- Beaman BL, Beaman L. Nocardia species: Host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:213.
- Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis* 1996; 22:892.
- Kontoyiannis DP, Jacobson KL, Whimbley EE. Central venous catheter-associated Nocardia bacteremia: an unusual manifestation of nocardiosis. *Clin Infect Dis* 2000;2:617-8.
- Martínez Tomás R, Menéndez Villanueva R, Reyes Calzada S, Santos Durantez M, Vallés Tarazona JM, Modesto, et al. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. *Respirology* 2007;12(3):394-400.
- Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of Nocardia infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;44(10):1307-14.
- Oliver MJ, Callery SM, Thorpe KE, Schwab SJ, Churchill DN. Risk of bacteremia from temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney Int* 2000;58(6):2543-5.
- Yazici H, Sever MS. Fever of unknown origin in a hemodialysis patient with a failed allograft. *Hemodial Int* 2007;11(3):296-9.
- Hui CH, Au VWK, Rowland K, Slavotinek JP, Gordon DL. Pulmonary nocardiosis re-visited: experience of 35 patients at diagnosis. *RespirMed* 2003;97:709-17.
- Héron E, Augustin P, Cervera P, Girmens JF, Généreau T, Lortholary O, Cabane J. Systemic nocardiosis mimicking an ocular relapse of giant-cell arteritis. *Rheumatology* 2006;45(5):641-3.
- Ortiz AM, Rabagliati R, Machuca E. Successful treatment of

- Nocardia asteroides* peritonitis in a patient undergoing automated peritoneal dialysis and receiving immunosuppressive therapy. *Adv Perit Dial* 2005;21:66-8.
- Liassine N, Rahal K. Peritonitis caused by *Nocardia farcinica* in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (note). *Arch Inst Pasteur Alger* 1992;58:95-102.
 - Negulescu O, Coco M, Croll J, Mokrzycki MH. Larfe atrial thrombus formation associated with tunneled cuffed hemodialysis catheters. O. Montefiore medical center, albert Einstein college of medicine, Bronx, New York and St. Barnabas Hospital, Bronx, New York, USA.
 - Arnold IR, Brack MJ, Verma PK, Mc Cance A. Infected right atrial trombi: a complication of central venous cannulation. *Nern J Card* 1994;43:101-4.
 - Tsuchihashi K, Nozawa A, Marusaki S, Moniwa N, Oh-numa Y, Kuno A, et al. Mobile intracardiac calcinosis: a new risk of thromboembolism in patients with haemodialysed end stage renal disease. *Heart* 1999;82:638-40.
 - Reynolds C, Tazelaar HD, Edwards WD. Calcified amorphous of the heart (cardiacCAT). *Hum Pathol* 1997;28(5):601-6.
 - Morishima A, Sasahashi N, Ueyama K. Calcified amorphous tumors with excision in hemodialysis patients: report of 2 cases. Department of Cardiovascular Surgery, Otowa Hospital, Kyoto, Japan.
 - Jofré R, López Gómez JM, Luño J, Pérez R, Rodríguez Benítez P. Inmunidad e infecciones en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis. *Tratado de Hemodiálisis*. Madrid: Medica Jims; 2006.p. 539-40.
 - Arellano JL, Pardo J, Hernández-Cabrera M, Carranza C, Moreno A, Muro A. Manejo práctico de una eosinofilia. *An Med Interna* 2004;22.
 - Nuesch R, Zimmerli L, Stockli R, Gyr N, Christoph Hatz FR. Imported strongyloidosis: a longitudinal anlysis of 31 cases. *J Travel Med* 2005;12-80.
 - Velasco A, Sánchez F, De Fradejas P, Prieto V, Álvarez A, Rodríguez A. Síndrome de malabsorción intestinal producido por *Strongyloides stercoralis* asociado a síndrome de Loeffler. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:341-4.
 - Aparicio P, Bayona JF, Fuentes I, Rodríguez E, Garate T, et al. Atención al paciente inmigrante y con enfermedades importadas. Centro Nacional de Medicina Tropical, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
 - Etxebarria MJ, Torroba L, Arejola JM, Gaston I. Hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis* tras más de 10 años de abandonar el area endémica. *Med Clin* 2003;27:397-8.
 - Zaha O, Hirata T, Kinjo F, Fukuhara H. Efficacy of Ivermectina for chronic strongyloidiasis: two single doses given 2 weeks apart. *J. Infect Chemoter* 2002;8:94-8.
 - Naquira C, Jiménez G, Guerra J. Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. *Am J Trop Med Hyg* 1989;40:304-9.
 - Serra A, Martínez-Ocaña JC. Vasculitis con afectación renal predominante en pacientes mayores de 65 años. *Nefrología* 1997;17(3).
 - Sá O, Mendes T. Mycophenolate mofetil in chronic glomerular diseases. *Nefrología* 2008;28:82-92.
 - Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R. Survival and vasculitis activity in patients with end-stage renal disease due to wegener's granulomatosis. *Nephrol dial transplant* 1998;13:1713-8.
 - Pagnoux C, Mahr A, Guillevin L. Manifestations abdominales et digestives au cours des vascularites systemiques. *Ann Med Interne* 2003;154(7):457-67.
 - Storesund J, Gran T, Koldingsnes W. Severe intestinal involvement in wegener's granulomatosis: report of two cases and review of the literature. *British journal of Rheumatology* 1998;37:387-90.
 - Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement cytoplasmic antibody-associated. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1263-358.
 - López Montes A, Márquez Vidas M, Álvarez Flores T, González López L, Sánchez Fructuoso A, Blanco J, et al. Recurrencia rápida de una vasculitis anca-mpo positivo tras trasplante renal de donante en asistolia. *Nefrología* 2006;26(2).
 - Rose BD. *Clinical Physiology of acid-base and electrolite disorder*. 5.ª ed. New York: Mc Graw-Hill;2001.p.353-50
 - Daugiras JT. *Handbook of Dialysis*. Masson;2008.p.295-427.
 - Brenner BM. *Disorders of Acid-base balance*. Benner and rectors the Kidney, eds. Boston: WB Saunders Company;2008.p.505-47.
 - Sahin G, kiraz N, Sahin I, Soydan M, Akgün Y. tuberculous peritonitis in a case receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis (capd) treatment. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 2004;3:19.
 - Lui SL, Chan TM, Lai KN, Lo WK. Tuberculosis and fungal peritonitis in patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2007;27(2):263-6.
 - Talvani R, Horvath JA. Tuberculosis peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory dialysis: case report and review. *Clin Infect Dis* 2000;31(1):70-5.
 - Peces R. Hipercalcemia en las enfermedades granulomatosas *Nefrología* 2000;20(5).
 - Cadranel J, Hance AJ, Milleron B, Paillard F, Akoun GM, Garabedian M. Vitamin D metabolism in tuberculosis. production of 1, 25(OH) 2D3 by cells recovered by bronchoalveolar lavage and the role of this metabolite in calcium homeostasis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:984-89.
 - Recomendaciones para las infecciones relacionadas con diálisis peritoneal: actualización 2005. *Peritoneal dialysis international*;25:107-31.
 - Lye WC. Rapid diagnosis of mycobacterium tuberculous peritonitis in two continuous ambulatory peritoneal dialysis patients, using DNA amplification by polymerase chain reaction. *Adv perit dial* 2002;18:154-7.
 - Guardiola H, Bonet J, Serra A, Romero R. Utilidad del CA125 como marcador de tuberculosis extrapulmonar en programa de hemodiálisis. *Nefrología* 2002;22:587-8
 - Quantrill SJ, Woodhead MA, Bell CE, Hutchison AJ, Gokal R. Peritoneal Tuberculosis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *NDT* 2001;16:1024-7.
 - Hung Y-M; Chung H-M. Tuberculous peritonitis in different Dialysis patients in Southern Taiwan. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(5):532-5.
 - Remón Rodríguez C, Miguel A, Molina A. Complicaciones propias de la técnica. *Guía de práctica clínica en Diálisis Peritoneal*; 2006. Tema 9. *Guía S.E.N.*
 - Montenegro J, Molina A, Rodríguez-Palomares JR, González-Parra E. Peritonitis en Diálisis Peritoneal. *Guía de práctica clínica*

- en Diálisis Peritoneal; vol. 26. Guía S.E.N.
- Leehey DJ, Gandhi VC, Daugirdas JT. Peritonitis e infección del orificio de salida. *Daugirdas*: 389-413. Guía S.E.N.
- Bargman JM. Complicaciones mecánicas de la Diálisis Peritoneal. *Daugirdas*: 416-421. Guía S.E.N.
- Van Langenhove G, Daelemans R, Zachée P, Lins RL. Pasteurella multocida as a rare cause of peritonitis in peritoneal dialysis. *Nephron* 2000;85(3):283-4.
- Voinescu, CG, Khanna, R. Peritonitis in peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2002;25:249.
- Weber DJ, Wolfson JS, Swartz MN, Hooper DC. Pasteurella multocida infections: report of 34 cases and review of the literature. *Medicine* 1984:133-54.
- Antony SJ, Oglesby KA. Peritonitis associated with Pasteurella multocida in peritoneal dialysis patients--case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2007;68(1):52-6.
- Mat O, Moenens F, Beauwens R, Rossi C, Muniz-Martínez MC, Mestrez F, et al. Indolent Pasteurella multocida peritonitis in a CCPD patient. 25 years of "cat-bite peritonitis": a review. *Perit Dial Int* 2005;25(1):88-90.
- Olea T, Hevia C, Bajo MA, del Peso G, Selgas R. Pasteurella multocida and Candida albicans peritonitis. *Nefrología* 2006;26(1):136-8.

CASOS CLÍNICOS

7.º ENCUENTRO
NACIONAL DE
RESIDENTES DE
NEFROLOGÍA

TRASPLANTE

6

Disfunción renal aguda en paciente trasplantado renal estable

Cabrera C, Sans L, Díaz JM

Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La estenosis de la arteria renal del injerto es una de las causas conocidas y tratables de disfunción renal, sin embargo, es menos descrita la estenosis de la arteria ilíaca como causa de deterioro de función renal.

Suele aparecer como complicación tardía (entre el tercer mes y el segundo año postrasplante) con una frecuencia que oscila entre un 2-10% de los receptores. El número de casos está aumentando progresivamente en relación con la presencia de factores de riesgo cardiovascular. La prevención, detección precoz y un tratamiento efectivo contribuyen a la mejora de supervivencia del injerto y del paciente.

Presentamos el caso de un trasplantado renal con ausencia de cuadro clínico típico de estenosis, que muestra la dificultad de diagnóstico diferencial que se presenta en numerosas ocasiones en la población trasplantada.

CASO CLÍNICO

Varón de 52 años con enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a nefroangioesclerosis. Portador de VHC inactivo, dislipidemia, hipertenso y fumador.

Trasplantado renal por segunda vez en FII con cifras estables de creatinina, que presenta deterioro progresivo de función renal, asociado a presencia de úlcera dolorosa en el primer dedo del pie izquierdo. Destaca ecografía Doppler de arteria renal sin estenosis, sedimento urinario inactivo, criocito del 12% y descenso del com-

plemento. DNA de VHC con replicación viral y biopsia renal con fibrosis intersticial y atrofia tubular inespecífica leve.

Se practicó una angio-RMN, que mostraba estenosis crítica de arteria ilíaca primitiva izquierda, por lo que se realiza arteriografía (figura 1) con angioplastia y *stent*, presentando recuperación de cifras tensionales y mejoría significativa de función renal. Tras cuatro meses, presentaba claudicación intermitente y nuevo deterioro de función renal. La arteriografía mostró reestenosis ilíaca izquierda, por lo que se realizó *bypass* y doble antiagregación durante tres meses.

DISCUSIÓN

Aunque la estenosis de la arteria ilíaca es una complicación que suele aparecer de forma tardía tras el trasplante renal, también puede presentarse de forma precoz, condicionando retraso en la función del injerto.

Generalmente, se presenta como hipertensión refractaria y/o disfunción del injerto en ausencia de rechazo, obstrucción ureteral e infección. El balance positivo de sodio secundario a la hipoperfusión renal y a la activación del SRAA causa retención hidrosalina que puede originar edema e insuficiencia cardíaca.

Ante esta clínica, se debe solicitar ecografía Doppler del injerto (sensibilidad: 85-95%; especificidad: 85-100%) para valorar perfusión renal y descartar presencia de colecciones y/o ectasia de la vía urinaria, y pos-

caso clínico

teriormente se debe realizar angio-RMN (sensibilidad 65-100%; especificidad 75-100%). Sin embargo, la técnica de elección sigue siendo la arteriografía, ya

que, además, nos permite tratamiento de la lesión mediante angioplastia o *stent*, siendo el riesgo de recurrencia entre el 10% si se coloca *stent*.

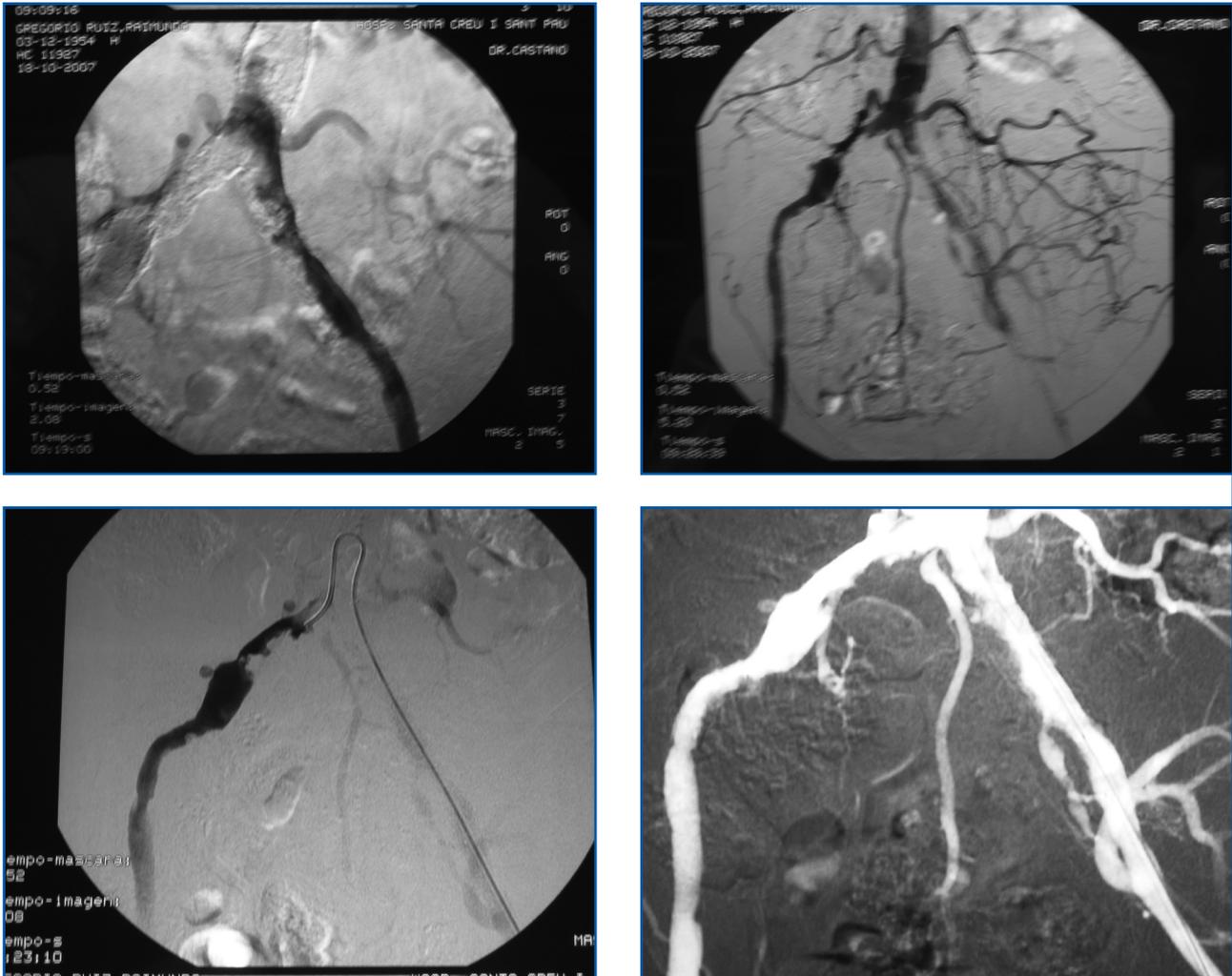


Figura 1. Arteriografía. Realización de angioplastia y colocación de *stent*.

¿Nefropatía por virus BK o coinfección?

Ferreyra AC, Ruiz S

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

INTRODUCCIÓN

La nefropatía asociada a poliomavirus BK (BKAN) es una causa emergente de disfunción y pérdida del injerto en receptores de trasplante renal. Después de la primoinfección, que ocurre en la infancia, el citomegalovirus (CMV) y el virus BK (VBK) permanecen latentes preferentemente en el tracto genitourinario. El tratamiento inmunosupresor puede estimular la reactivación viral asintomática de una infección latente en receptores de trasplante de órgano sólido y producir una nefritis túbulo-intersticial asociada a virus. La coinfección de estos dos virus puede ocurrir en humanos. El poliomavirus induciría la expresión de los genes de CMV por estímulo de proteínas reguladoras celulares o por proteínas reguladoras de sus propios genes. La presentación clínica puede simular o coexistir con un proceso de rechazo.

La prevalencia de BKAN oscila entre 1 y 5,5%, y resulta en la pérdida del injerto en más del 65% de los afectados. El diagnóstico de infección por VBK se basa en la detección de células decoy en orina, demostración de viremia y viruria mediante PCR y estudio histológico de biopsia renal. Se ha descrito que cargas virales elevadas en plasma se asocian en la mayoría de los casos con BKAN. El adecuado *screening*, junto a una reducción del tratamiento inmunosupresor son actualmente estrategias efectivas para la prevención y el manejo de BKAN.

Se ha sugerido que la introducción de nuevos inmunosupresores, tales como tacrólimus y MMF podría ser

la responsable de una mayor incidencia de reactivación del VBK y BKAN. Otros factores de riesgo tales como: lesión por isquemia/reperfusión, episodios de rechazo y el uso de catéteres ureterales podrían estar implicados.

Presentamos un caso de nefropatía por VBK y CMV en paciente con trasplante renal.

CASO CLÍNICO

Varón de 50 años afecto de enfermedad renal crónica terminal no filiada (posible GNC sin control histológico), HTA, miocardiopatía hipertensiva y obesidad grave, que recibe un trasplante renal de cadáver tras 6 años y 9 meses en hemodiálisis. Compartía con el donante dos identidades y ambos eran seropositivos para CMV. El tiempo de isquemia fría fue de 17 horas y 50 minutos. La anastomosis ureteral se realizó mediante implantación directa sin técnica antirreflujo, con colocación de catéter doble J, debido a microvejiga del paciente. Tanto la inducción como el mantenimiento fue con triple terapia de tacrólimus, MMF y prednisona, manteniendo niveles de FK 506 elevados los dos primeros meses (media: 17,9 ng/ml), a pesar de continuos ajustes de las dosis. Presentó función retardada del injerto, iniciando diuresis efectiva al sexto día postrasplante con descenso de las cifras de urea y creatinina. Fue dado de alta a los 13 días con cifras de creatinina de 2,1 mg%. La evolución en consulta externa fue favorable con una creatinina sérica de 1,2 mg% a los 36 días. A partir del tercer mes tras el trasplante, inició deterioro del filtrado glomerular (creatinina: 2,45 mg%),

caso clínico

coincidiendo con el hallazgo en orina de PCR positiva para virus BK (50 x 10⁶ copias) y células de Decoy. Tanto la PCR BK en plasma, como la antigenemia y viremia de CMV resultaron negativas. Asimismo, apareció microalbuminuria (561 mg/24 h), proteinuria (1,26 g/24 h) y hematuria, por lo que se decidió el ingreso hospitalario para realización de biopsia renal percutánea ante la sospecha de BKAN. Se disminuyeron las dosis de MMF. El informe de la biopsia, realizada a los 100 días del trasplante, reveló intenso infiltrado inflamatorio intersticial linfocitario de predominio T y macrófágico con tubulitis importante (figura 1). En los tú-

bulos corticales y medulares y, ocasionalmente, en el endotelio vascular, se observaron numerosas inclusiones de tipo viral nucleares y citoplasmáticas, que producían una marcada citomegalia (figura 2). Algunas de las células portadoras de estas inclusiones se encontraban libres en las luces tubulares. Con técnicas inmunohistoquímicas, para detección de CMV, estas inclusiones resultaron positivas (figura 2). De igual forma, se observó positividad para SV40 en algunas células tubulares (figura 3). La expresión de HLA-DR estuvo restringida a las células linfoides, siendo negativa en el epitelio tubular. Engrosamiento de la íntima, sin lesión

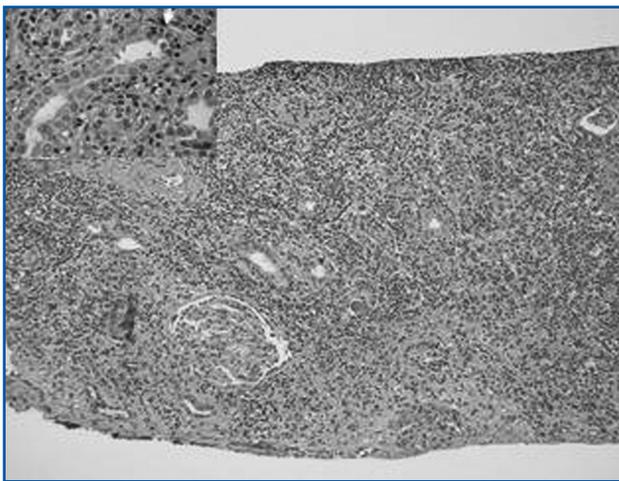


Figura 1. Biopsia renal: intenso infiltrado inflamatorio intersticial. Tubulitis. Glomérulo esclerosado.

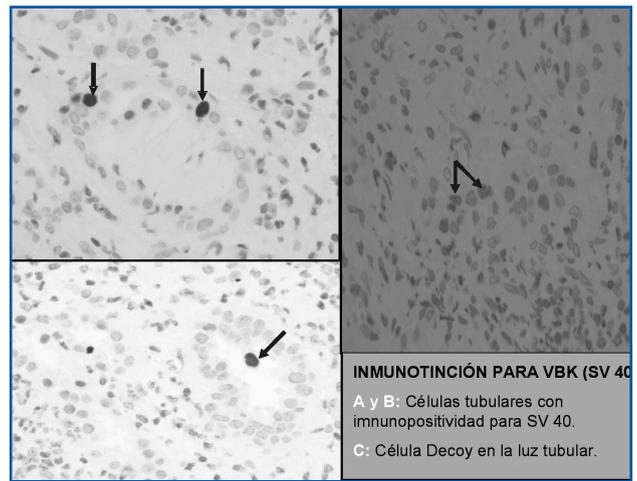


Figura 3. Inmunotinción para VBK.



Figura 2. Células tubulares con inclusiones de tipo viral. A y B: inclusiones citoplasmáticas y nucleares. C y D: inmunotinción positiva para CMV.

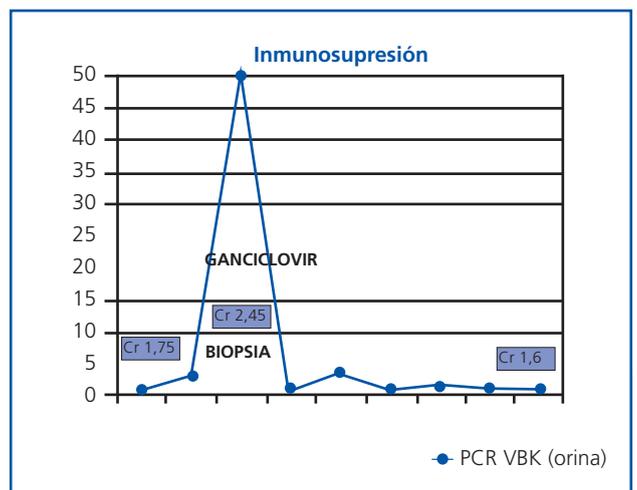


Figura 4. Evolución de la carga viral BK en orina.

inflamatoria vascular y ausencia de glomerulonefritis. El diagnóstico anatomopatológico fue nefritis intersticial asociada a CMV y virus BK. Ante estos hallazgos, se suspendió el MMF y se redujo la dosis de tacrolimus, iniciando tratamiento con 200 mg de ganciclovir iv. cada ocho horas durante 10 días para continuar con 450 mg de valganciclovir oral cada 24 horas durante tres meses más. Se retiró el catéter doble J. El paciente evolucionó satisfactoriamente disminuyendo el número de copias (106) de VBK en orina (figura 4) y desapareciendo la microalbuminuria, la proteinuria y la hematuria. La función renal mejoró ostensiblemente hasta alcanzar, dos meses después del diagnóstico, cifras de creatinina de 1,6 mg%.

DISCUSIÓN

Los virus BK y CMV tienen una alta prevalencia en la población general, estableciéndose como una infección latente a nivel del tracto genitourinario. Su reactivación puede producirse en el contexto de una inmunosupresión, tal y como ocurre en pacientes con trasplante renal. El uso de catéteres endoluminales en la vía urinaria también se ha descrito como factor de riesgo para infección por VBK. La infección viral activa puede condu-

cir a una disfunción del injerto, confundiendo a veces, o incluso, coexistiendo con procesos de rechazo celular. Raramente, se produce una coinfección de ambos virus. En nuestro caso, el deterioro de la función renal, asociada a la aparición de viruria por VBK, nos llevó a pensar inicialmente en la existencia de BKAN. El hallazgo en la biopsia renal de un intenso infiltrado inflamatorio intersticial de predominio T y macrofágico, así como la presencia de tubulitis e inclusiones nucleares y citoplasmáticas típicas de CMV a nivel tubular y, ocasionalmente, en endotelio vascular, planteó la posibilidad de una coinfección que fue confirmada mediante la positividad para SV40 y anticuerpo monoclonal anti-CMV.

Aunque la mayoría de las series relacionan la existencia de nefropatía con cargas virales elevadas en plasma, en nuestro caso llama la atención la negatividad reiterada de viremia para BK y CMV, a pesar de utilizarse técnicas altamente sensibles, sin que podamos encontrar una explicación razonable para este hecho. Por otra parte, la negatividad de HLA-DR a nivel tubular, junto a la evolución clínica favorable tras disminución de inmunosupresores y terapia antiviral específica para CMV, confirmó la ausencia de rechazo.

Actitud conservadora en la microangiopatía trombótica del trasplante renal

Balda S

Servicio de Nefrología. Hospital de San Pedro. Logroño (La Rioja)

CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años. Entre los antecedentes personales destacan: exfumadora importante desde 2006, obesidad grave de hace tiempo y dislipemia en tratamiento desde 2001. Se diagnostica HTA a raíz de su segundo embarazo, iniciando tratamiento en su tercer embarazo, en 1981. Hiperuricemia que se hace sintomática en enero de 2007 y litiasis renal izquierda asintomática desde hace tiempo. En octubre de 2001 ingresó en el Servicio de Cardiología por dolor torácico, seguido de múltiples ingresos. En mayo de 2004 se objetivó insuficiencia renal. La paciente tomaba AINE por gonalgia. Se estudió la insuficiencia renal (IR), pero la etiología no fue concluyente, mientras que el estudio inmunológico y el proteinograma fueron normales.

Recibió un trasplante el 23 de julio de 2007 y, siendo una paciente hiperinmune, se realizó inducción con timoglobulina (5 dosis), tacrólimus, MMF y prednisona. Presenta necrosis tubular aguda prolongada, necesitando hemodiálisis hasta el día 20, en que inicia función renal progresiva, alcanzando valores de creatinina de 1,6 mg/dl al alta (27 de agosto de 2008). Como complicaciones, presentó desde el séptimo día un cuadro febril por infección de la herida quirúrgica, siendo los cultivos de drenajes positivos para *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococo viridans*, recibiendo antibioterapia. También se disminuye la dosis de MMF por leucopenia. No inmunizada frente a CMV, recibe profilaxis según protocolo (valganciclovir).

Ingresó en octubre de 2007 (segundo mes) por neumonía lóbulo inferior derecho, resolviéndose en pocos días. Volvió a ingresar en diciembre debido a un nuevo proceso

neumónico en el pulmón derecho, recibió levofloxacino y desaparecieron las imágenes de condensación.

El 9 de enero de 2008 (sexto mes) acudió a consultas y se constataron varios problemas: niveles tóxicos de tacrólimus (>30), proteinuria de 1,7 g/24 h y diabetes mellitus; aunque mantenía una buena función renal.

Transcurrido un mes, acudió a Urgencias por fiebre, e ingresó en el Servicio de Infecciosas con función renal y hematimetría normales (Cr: 1,2 mg/dl; leucocitos: 5.000; plaquetas: 185.000; hematócrito: 30%). Recibió tratamiento antibiótico empírico. También inició episodios de diarrea a los pocos días. Precisó transfusión de tres concentrados de hematies por anemia. No obstante, lo más llamativo fue que iniciara un deterioro fulminante de la función renal con sospecha de causa obstructiva, dado que la ecografía y el TAC abdominal, que se realizaron con contraste, indicaron una dilatación aguda del sistema excretor. Pese a que la nefrostomía se realizó el 18 de febrero, la diuresis fue disminuyendo, y el filtrado glomerular estimado de Cockcroft-Gault alcanzó valores de 16,1 ml/min a los 10 días de la nefrostomía.

Fue trasladada al Servicio de Nefrología y se continuó seguimiento por Infectología. A pesar de continuar con fiebre, no se constató foco infeccioso bacteriano ni vírico: se descartó Endocarditis (ETE), neoplasia hematológica (biopsia médula ósea), infección por CMV, poliomavirus BK y múltiples bacterias. En un hemocultivo creció *Enterococcus* y en urocultivos, *E. coli* productor de blea, y *Cándida kefyr*. La paciente recibió tratamiento antibiótico y antifúngico, acorde con los antibiogramas, pero persistió fiebre de forma ocasional.

Se realizó biopsia renal y se inició hemodiálisis el 28 de febrero.

Ante todo este entramado, el diagnóstico diferencial de sospecha se centra en causas obstructivas, tóxicas por los antibióticos y/o anticalcineurínicos, o la posibilidad de un rechazo agudo.

No obstante, cuál fue nuestra sorpresa, al encontrar en el resultado de la biopsia renal trombosis y oclusión de arteriolas con tumefacción edematosa, mucinosis de la íntima e insudación de fibrina bajo el endotelio. Los glomerulos mostraban capilares glomerulares con luces ocluidas y mesangiólisis. Por lo tanto, el diagnóstico era de microangiopatía trombótica (figuras 1 y 2).

La presentación clínica de la microangiopatía trombótica postrasplante es muy variable. En ocasiones, se manifiesta como síndrome hemolítico urémico (SHU) con fallo renal, anemia hemolítica y trombopenia. Y a veces se presenta de forma localizada con empeoramiento de la función renal o retraso de la función renal (forma localizada). En este caso, pasó de ser una forma localizada a una sistémica. Debemos recordar que las formas localizadas tienen mejor pronóstico, por lo que ésta era una paciente con mal pronóstico.

Tras la realización de la biopsia, se objetivó la aparición de plaquetopenia y signos de hemólisis: elevación de LDH, haptoglobina indetectable, esquistocitos en el frotis sanguíneo, aumento del porcentaje de reticulocitos. Ya no se observaba únicamente el fracaso renal, como al inicio.

De entre las múltiples causas que pueden derivar en una alteración de la activación del complemento y su control, lo más frecuente en el postrasplante renal es que se atribuya a varias etiologías como:

- Recurrencia del síndrome.
- Isquemia renal.
- Inmunosupresión con anticalcineurínicos o sirolimus.
- Rechazo agudo.
- Infecciones virales.

El enfoque del tratamiento depende de cuál sea la causa. La retirada de la causa, así como el tratamiento de los factores precipitantes de la misma, va a ser lo más efectivo.

- En el caso de deficiencia o mutación ADAMS13, el

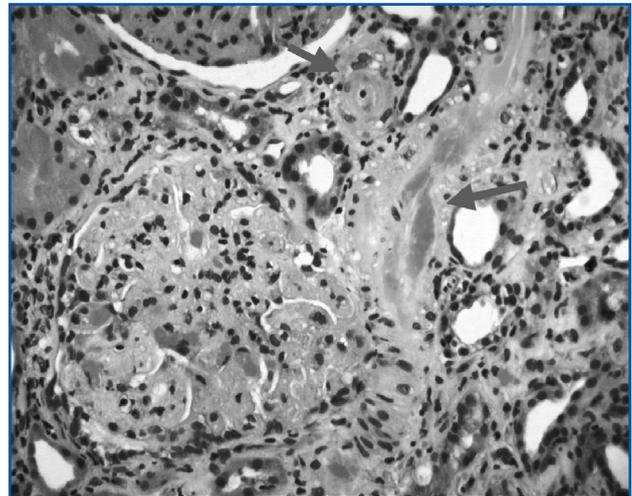


Figura 1. Arteriolas con trombosis de la luz y tumefacción edematosa con mucinosis de la íntima e insudación de fibrina bajo el endotelio.

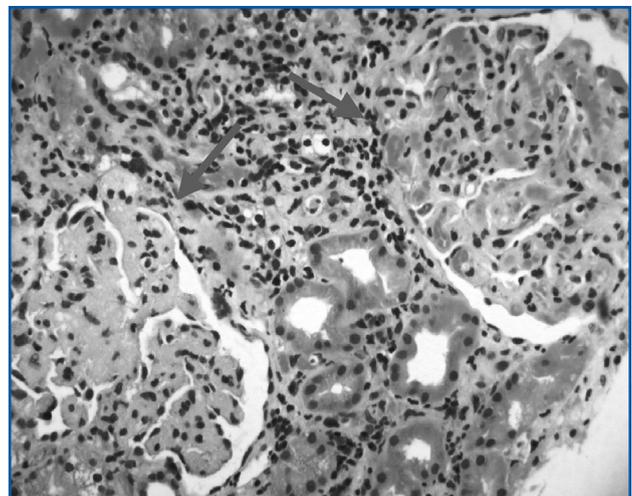


Figura 2. Afectación de las luces vasculares de los capilares glomerulares, ocluidas. Mesangiólisis en los glomerulos.

aporte de la proteína y la retirada de los agentes agresores a la misma.

- Las formas recurrentes con déficit de factor H, no responden a plasmaféresis.
- Los casos esporádicos, debidos a fármacos, pueden mejorar al retirarlos y con plasmaféresis.
- El tratamiento antibiótico puede empeorar en los casos típicos asociados a diarrea.
- En formas resistentes, la nefrectomía es la opción más efectiva.
- La esplenectomía es útil en casos seleccionados.

caso clínico

- El rituximab constituye una prometedora primera opción terapéutica, con formas agresivas y resistentes.

La etiología del síndrome, en este caso, estaba por determinar; podía ser múltiple, pero estaba claro que guardaba relación con el injerto renal.

Las diferentes opciones terapéuticas se discutieron en sesión. La plasmaféresis es, en muchas ocasiones, un intento de preservar el injerto; en algunos estudios objetivan hasta un 80% de éxito. En otros casos, se señala que la eficacia de la plasmaféresis en la supervivencia del injerto no está demostrada, aunque sí es la forma más eficaz de atajar la progresión del síndrome.

Se debatieron los riesgos y beneficios que implica un tratamiento con plasmaféresis. Teniendo en cuenta que era una paciente con múltiples procesos infecciosos y que se desconocía el grado de reversibilidad de las lesiones, puesto que habían pasado unos 20 días sin función renal (daño mantenido), se pensó que las posibilidades de recuperación del injerto podían ser mínimas. La presencia de fiebre e infecciones aumentaba el riesgo de sepsis si se realizaba plasmaféresis, por lo que podíamos comprometer la vida de la paciente (figura 3).

La otra opción de tratamiento era la nefrectomía, también no exenta de riesgos, como todas las intervenciones quirúrgicas.

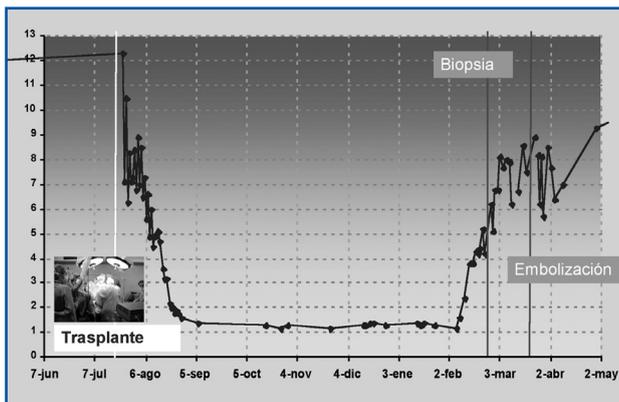


Figura 3. Evolución de la creatinina plasmática (mg/dl).

De esta forma, llegados a este punto, se pensó que la embolización del injerto renal podría ofrecer las ventajas de una nefrectomía, adoptando una actitud más conservadora.

Se realizó embolización del injerto con dificultades, puesto que existía una fístula intrarrenal de alto flujo. Finalmente, se insertaron 19 *coils* y múltiples embosferas, comprobando la ausencia de flujo posterior (no pasó de contraste) (figura 4).

Tras la embolización, los signos de hemólisis y la plaquetopenia se fueron recuperando.

Actualmente, se ha conseguido una situación de equilibrio. La paciente se encuentra estable en programa de hemodiálisis y se ha solicitado estudio genético de microangiopatía trombótica (factor H, factor I, MCP) para inclusión en lista de trasplante renal.

CONCLUSIÓN

- Individualizar. Valorar riesgos-beneficios.
- No sólo hay una primera opción terapéutica.
- ¿Qué buscamos? Objetivo: salvar injerto renal - salvar vida.
- Tener conocimiento sobre si existe alteración genética es imprescindible de cara a próximas oportunidades de trasplante renal.



Figura 4. Arteriografía de injerto renal en sustracción, que demuestra la presencia de fístula arteriovenosa de alto flujo. Embolización del injerto renal con 19 *coils* y múltiples embosferas.

Síndrome confusional en paciente trasplantada renal

Martín-Escuer P, García-Garrido T, Fraile P, García-Cosmes P, Tabernero G, Tabernero JM

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la tuberculosis (TBC) se ha convertido en un importante problema de salud pública, con una incidencia y una prevalencia que han ido aumentando en los últimos años en los países occidentales. La afectación del sistema nervioso central (SNC) se está presentando con relativa frecuencia y con tasas de morbimortalidad muy altas, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, como son los trasplantados renales. Presentamos el caso de una paciente trasplantada renal, con un cuadro neurológico de confusión mental, visión borrosa y cambio de personalidad.

CASO CLÍNICO

Mujer de 66 años, con antecedentes personales de IRCT secundaria a poliquistosis renal en programa de hemodiálisis desde 1999.

En mayo de 2007 recibió un trasplante renal de cadáver y fue tratada con cinco bolos de metilprednisolona, y posteriormente con OKT3 (5 mg/día/12 días) por rechazo agudo grado IIB con componente vascular, presentando una evolución favorable con diuresis progresiva, y mejoría de la función renal (creatinina basal: 2 mg/dl) (figura 1).

A los cinco meses del trasplante ingresó por fiebre vespertina, de hasta 38°, de una semana de evolución, junto con astenia y tos seca persistente. Se extrajeron cultivos de sangre y orina que fueron negativos, y se

descartó endocarditis (ecocardio) y quiste renal complicado (ecografía).

Por último, se realizó una TAC toraco-abdominal en la que se observaron adenopatías paratraqueales, traqueobronquiales derechas y subcarinales, con zona central hipodensa en relación con necrosis. Ante la sospecha de TBC pulmonar, se solicitó una broncoscopia que mostraba una mucosa engrosada de superficie irregular, con zonas sugerentes de necrosis en la pared medial del bronquio principal derecho (infiltración grado III). Ante estos hallazgos, se planteó el diagnóstico diferencial entre neoplasia endobronquial y TBC pulmonar; confirmándose ésta última con tinción de Ziehl-Neelsen positiva en esputo (PAAF transbronquial y citología del BAL y BAS: negativo para células malignas).

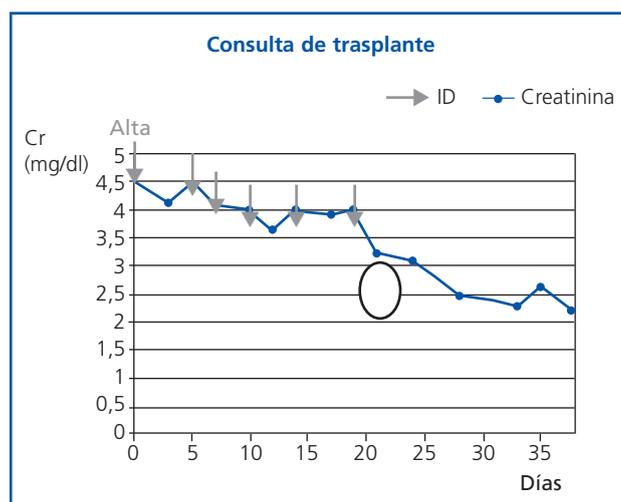


Figura 1. Evolución de la creatinina plasmática.

caso clínico

La paciente inició tratamiento antituberculoso con tres fármacos (INH+RF+PZA durante dos meses, posteriormente INH+RF cuatro meses), obteniéndose buena respuesta, con desaparición de la fiebre y mejoría progresiva del estado general.

Veinte días después del alta, acude refiriendo cefalea occipital, sensación de mareo, visión borrosa, confusión mental con desorientación, incapacidad para la concentración y pérdida de memoria; así como cambio evidente y brusco de personalidad (trastorno del comportamiento, aislamiento social, etc.); todo ello con exploración física anodina. Se planteó el diagnóstico diferencial de TBC del SNC con leucoencefalopatía posterior reversible secundaria al tacrólimus y se realizó una resonancia cerebral que reveló infiltración granulomatosa con extensión subependimaria y áreas hiperintensas con realce focal nodular (localización fronto-temporal y pedúnculos cerebelosos) (figuras 2 y 3).

Ante estos hallazgos sugerentes de afectación tuberculosa del SNC, se descartó leucoencefalopatía posterior reversible y se prolongó el tratamiento antituberculoso que ya venía realizando la paciente hasta 12 meses, (INH+RF+PZA durante dos meses, posteriormente INH+RF 10 meses), manteniendo la inmunosupresión con tacrólimus. La evolución clínica fue favorable, con resolución progresiva del cuadro neurológico, permaneciendo en el momento actual totalmente asintomática, con buen estado general y función renal estable.

DISCUSIÓN

La afectación del SNC se presenta con relativa frecuencia y muy altas tasas de morbimortalidad, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, como son los trasplantados renales. A pesar de esta elevada frecuencia, en muchos casos no se hace un diagnóstico rápido, lo que retrasa el inicio del tratamiento y, por consiguiente, aumenta las secuelas neurológicas y el riesgo de mortalidad. Las manifestaciones clínicas se dividen en tres estados: prodrómico, meningítico y paralítico. Los pacientes suelen comenzar con un cuadro subagudo de fiebre, malestar general y cefaleas esporádicas, seguido de signos meníngeos, cefalea

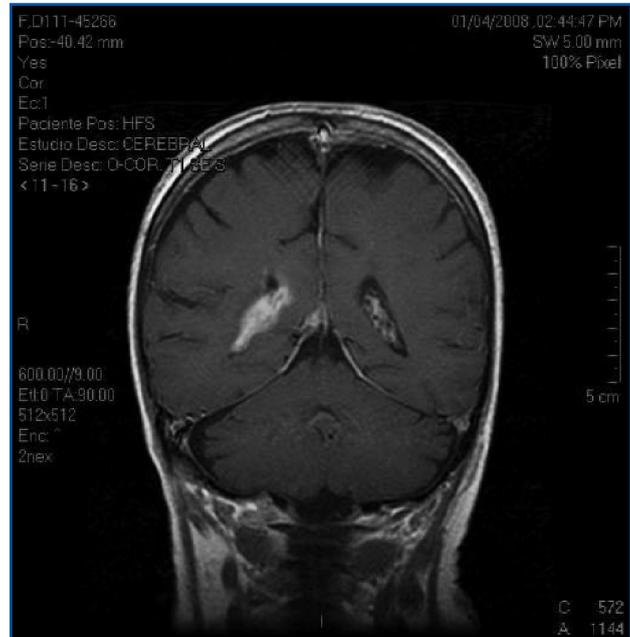


Figura 2. Infiltración granulomatosa con extensión subependimaria.



Figura 3. Áreas hiperintensas con realce focal nodular (localización fronto-temporal y pedúnculos cerebelosos).

aguda, alteración del grado de conciencia, compromiso de pares craneales (oculomotores y facial), déficits motores en extremidades inferiores, convulsiones y, finalmente, coma. El cuadro clínico anterior puede tener variaciones en la forma de inicio y evolución, e

incluso con presentaciones atípicas que pueden retardar el diagnóstico: formas encefálicas (forma de inicio aguda, con fiebre, cefalea, trastorno del comportamiento y rápida evolución al coma), ACVA isquémico o demencia progresiva (cambios de personalidad, trastorno de comportamiento, aislamiento social, pérdida de deseo sexual y déficit de memoria), como ocurrió con la paciente de nuestro caso.

Sabemos que la clave del diagnóstico es la punción lumbar con un LCR compatible: proteínas elevadas, glucorraquia disminuida y pleocitosis, a expensas de linfocitos (en las fases iniciales de la meningitis bacterianas). En el caso que hemos presentado, no se realizó punción lumbar por resultar poco útil, ya que la paciente estaba en tratamiento antituberculoso desde hacía casi un mes, por TBC pulmonar, y con una alta probabilidad, el resultado del LCR no sería concluyente. En cuanto al tratamiento, el principio más importante es que debe iniciarse en cuanto se sospeche la enfermedad y no retrasarse hasta que se hayan obtenido pruebas bacteriológicas.

Hay criterios para considerar alta sospecha clínica, como son un cuadro clínico y unas alteraciones de LCR compatibles, junto a otros criterios como historia de contacto cercano con TBC o demostración de foco activo extrameningeo (identificación del BK en esputo, jugo gástrico, orina o biopsia hepática). Aunque la duración del tratamiento es variable, en la actualidad se recomienda una pauta de 12 meses: durante los dos primeros meses tres drogas (INH-RF-PZA), y como cuarta droga (EMB) si se sospecha resistencia a estos fármacos (áreas del mundo donde la incidencia de resistencia primaria a las drogas es más alta como Suramérica, Asia y África). Posteriormente,

se recomienda suspender la PZA y la cuarta droga (EMB) y continuar con INH-RF hasta completar un año. Algunos autores abogan por una duración mayor del tratamiento (entre 18-24 meses), mientras que otros proponen dar tratamientos «acortados» durante un tiempo de seis a nueve meses (hasta el momento, queda pendiente confirmar la eficacia de estas pautas cortas, ya que su uso es todavía escaso). La mayoría de autores recomiendan el uso de corticosteroides (prednisona 1 mg/kg/día para adultos y de 3 mg/kg/día para niños) en el caso de trastorno del nivel de conciencia, alteraciones neurológicas focales, y bloqueo espinal; así como evidencia de hidrocefalia en prueba de imagen.

En principio se hizo el diagnóstico diferencial con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LPR). Se trata de una entidad clínico-radiológica, cuyos síntomas más frecuentes son cefalea, alteración del estado mental con confusión y trastornos visuales y, en múltiples ocasiones se ha descrito en pacientes con toma de inmunosupresores, como el tacrólimus. Ante los hallazgos obtenidos en la RMN cerebral (infiltración granulomatosa con extensión subependimaria y áreas hiperintensas con realce focal nodular, localización frontotemporal y pedúnculos cerebelosos), se descartó este síndrome, porque su característica principal consiste en la presencia de lesiones cerebrales reversibles, que afectan sobre todo a regiones posteriores del cerebro, de forma bilateral y simétrica.

Conclusión: cada vez es más frecuente la afectación tuberculosa del SNC en pacientes inmunodeprimidos, como son los trasplantados renales. Es necesario reconocer las presentaciones atípicas de la enfermedad, porque en muchas ocasiones retrasan el diagnóstico y el tratamiento, aumentando considerablemente el riesgo de mortalidad (figuras 4 y 5).

caso clínico

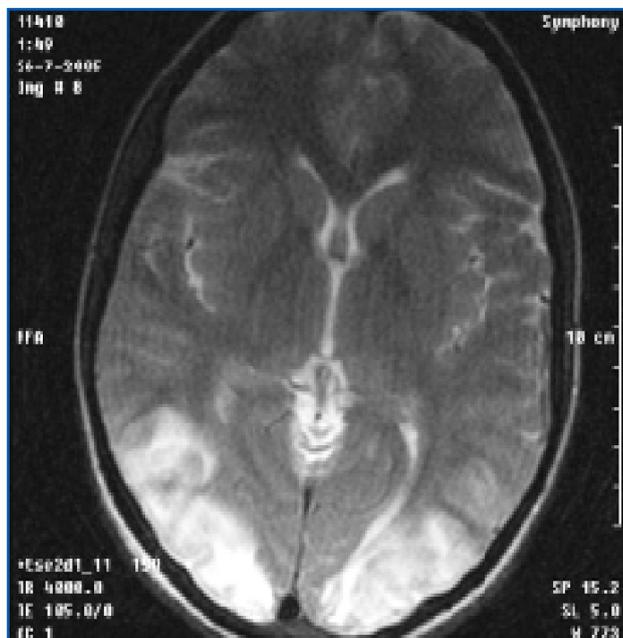


Figura 4. Paciente con leucoencefalopatía posterior reversible secundaria a tacrólimus.



Figura 5. Afectación tuberculosa del sistema nervioso central.

Paciente trasplantado renal con diarrea

Escudero Quesada V

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones gastrointestinales en los pacientes trasplantados renales son frecuentes, entre ellas la diarrea. En la aproximación diagnóstica hay que pensar en varias causas, tales como la administración de fármacos o la presencia de infecciones. La Comunidad Valenciana es zona endémica de infección de un tipo de parásito causante de diarrea, el *Strongyloides stercoralis*.

La estrongiloidiasis es una infección causada por *Strongyloides stercoralis*. A diferencia de otros parásitos, *Strongyloides stercoralis* puede completar su ciclo vital en el organismo humano, característica que lo hace especialmente virulento, ya que el número de larvas adultas puede aumentar significativamente produciendo el grave síndrome de hiperinfección.

Las infecciones parasitarias en pacientes trasplantados son poco frecuentes, de las 342 especies de parásitos que pueden infectar a los humanos, sólo un 5% han sido descritas en trasplantados.

Presentamos dos casos de infección por *Strongyloides stercoralis* en pacientes trasplantados renales.

CASO CLÍNICO 1

Varón de 55 años, con insuficiencia renal secundaria a glomerulonefritis crónica. Hipertensión arterial (HTA) sin otros antecedentes de interés. Recibió trasplante renal de donante cadáver en julio de 2005, la inmunosupresión inicial fue con prednisona, micofenolato mo-

fetil y tacrólimus. Como inducción recibió dos dosis de timoglobulina de 100 mg.

A los dos años del trasplante, presentó cuadro clínico de diarrea persistente de cuatro a cinco deposiciones al día, con pérdida de 2 kg de peso. En ese momento recibía tratamiento con tacrólimus (niveles plasmáticos de 7 ng/dl), 500 mg de micofenolato mofetil cada 12 horas y 5 mg de prednisona al día. La creatinina estaba en torno a 2,5 mg/dl. El estudio microbiológico de heces, incluido estudio parasitológico, detectó abundantes larvas de *Strongyloides stercoralis* (figura 1). La función renal permanecía estable en ese momento (creatinina: 2,3 mg/dl) y la eosinofilia era de 0,3 x 10⁶/μl (punto de corte considerado patológico >0,6 x 10⁶/μl). El resto de parámetros eran normales.

El paciente residía en una localidad valenciana considerada como zona endémica de *Strongyloides stercoralis*. Se revisaron los antecedentes previos al trasplante, donde aparecieron episodios de urticaria y un asma leve que el paciente había tratado de forma esporádica con broncodilatadores. En las analíticas pretrasplante presentó de forma intermitente eosinofilia leve (hasta 1,2 x 10⁶/μl).

Se inició tratamiento con tiabendazol a dosis de 1,5 g/12 horas (25 mg/kg/día) vía oral durante cinco días. Por persistencia de la diarrea, se decidió administrar un nuevo ciclo de cinco días y realizar un nuevo análisis de heces. Había pérdida de 6 kg de peso y deterioro de la función renal hasta creatinina de 5,3 mg/dl. La muestra de heces obtenida tras el segundo tratamiento con tiabendazol fue negativa para

caso clínico

parásitos. El cuadro diarreico mejoró, con recuperación progresiva de la función renal. Una nueva muestra de heces, realizada un mes más tarde, fue negativa. En la actualidad, el paciente permanece asintomático, habiendo mejorado el cuadro urticariforme y el asma, con función renal estable (creatinina: 2,3 mg/dl). A los dos meses tras finalizar el tratamiento, el hijo del paciente, que convive con él, presentó cuadro de diarrea, también causada por *Strongyloides stercoralis*, que se trató de forma ambulatoria con tiabendazol.

CASO CLÍNICO 2

Varón de 51 años con insuficiencia renal secundaria a síndrome de Alport, sin otros antecedentes de interés. Recibió injerto renal de donante cadáver en agosto de 2006; inmunosupresión inicial con everolimus, tacrólimus y esteroides, convirtiéndose a micofenolato mofetil, tacrólimus y esteroides por cuadro de microangiopatía trombótica en el postrasplante. Permanece con función renal estable con cifras de creatinina en torno a 2 mg/dl.

Desde el postrasplante presentó inmediatamente un cuadro de diarrea leve de cuatro a cinco deposiciones blandas al día, que se atribuyó al tratamiento con micofenolato mofetil. Asimismo, presentó anemia normocítica normocrómica desproporcionada para el grado de insuficiencia renal (Hb: 9 mg/dl), que no respondía al tratamiento con agentes eritropoyéticos. A los siete meses postrasplante, se objetivó una eosinofilia absoluta de $3,9 \times 10^3/\mu\text{l}$, que se confirmó con una segunda muestra hematológica; el paciente seguía presentando la misma clínica de cuatro a cinco deposiciones blandas desde el postrasplante. No presentó urticaria ni asma. En ese momento recibía tratamiento con tacrólimus (niveles plasmáticos de 6 ng/ml), 180 mg de micofenolato sódico cada 12 horas y 5 mg de prednisona al día.

El estudio de las heces mostró abundantes larvas de *Strongyloides stercoralis* (figura 2). Se inició tratamiento con albendazol en dosis de 400 mg cada 12 horas por vía oral durante tres semanas. Tras finalizar el primer ciclo de tratamiento, el paciente presentó una normalización del número de deposiciones al día con una mejoría de la eosinofilia a $0,8 \times 10^3/\mu\text{l}$, y una normali-

zación de las cifras de hemoglobina. Tras este primer ciclo de albendazol, la muestra de heces se negativizó para *Strongyloides stercoralis*. Posteriormente, se realizaron dos nuevos ciclos de tratamiento, consiguiendo una normalización total de la cifra de eosinófilos en sangre periférica. De forma paralela, se procedió al estudio de parásitos en heces en la esposa del paciente, ya que refería episodios de urticaria y molestias digestivas inespecíficas, detectándose formas compatibles con *Blastocystis hominis* y con *Endolimax nana*, que se trataron con metronidazol oral, con mejoría del cuadro urticariforme y negativización de las muestras de heces tras el tratamiento.

DISCUSIÓN

Las complicaciones gastrointestinales son frecuentes en los pacientes trasplantados, entre ellas, es especialmente importante la aparición de diarrea, y requiere un abordaje diferente al de la población general. La mayoría de los casos son leves y transitorios, pero algunos son más graves y pueden conllevar deshidratación con empeoramiento de la función renal y fluctuaciones de los niveles de inmunosupresión. Las principales causas de diarrea tras el trasplante son: infecciones, inmunosupresores (especialmente el micofenolato, también el tacrólimus con actividad procinética), antibióticos y otros fármacos (como misoprostol y colchicina).

Infecciones

- **Bacterias:** *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes*, *Shigella*, *Yersinia*, etc.
- **Virus:** CMV, herpes simplex, adenovirus, coxsackie, rotavirus, etc.
- **Parásitos:** criptosporidium, microsporidium, *I. belli*, *Strongyloides*, *Giardia lamblia*, etc.

Aproximación en función del tiempo desde el trasplante

- <30 días: *Clostridium difficile*.
- 30 días-6 meses: CMV.
- >6 meses: infecciones adquiridas (*Salmonella*, *Shigella*, etc.).

Diferenciar entre las enfermedades infecciosas o el efecto de los fármacos, como causa de diarrea en los pacientes trasplantados, a veces es complejo, pero muy

importante, dado que las decisiones terapéuticas que se adopten pueden afectar al tratamiento inmunosupresor. La historia sobre la administración de fármacos debería ser el primer paso en la aproximación diagnóstica. En todos los casos se debe realizar un estudio microbiológico de las heces, incluyendo bacterias y parásitos, y teniendo en cuenta las particularidades regionales de la zona donde habita el paciente. Es importante tener en cuenta todos los antecedentes del paciente, incluso durante el periodo pretrasplante, pues datos como una eosinofilia mantenida (como en nuestros dos casos) pueden ser relevantes para el diagnóstico. En los casos de diarrea grave o persistente en que los estudios son negativos, podría plantearse la realización de endoscopia digestiva.

No existen muchos estudios en la literatura revisada referidos a la diarrea en el trasplante, siendo necesaria la realización de más ensayos para establecer el manejo apropiado de estos pacientes. Dado que en muchas ocasiones, el tratamiento con micofenolato es el primero en ser modificado, con las consecuencias que sobre la función del injerto renal puede conllevar, y viendo que existen otras causas, a veces no consideradas, o que la diarrea no mejora ante la retirada del fármaco, esta actitud no debe ser generalizada.

La strongiloidiasis es una infección causada por el *Strongyloides stercoralis*, parásito intestinal del grupo de los nemátodos; su distribución es mundial, pero es particularmente endémico en países de clima tropical y subtropical. En España, la mayoría de los casos se han descrito a lo largo de la costa mediterránea, y particularmente en poblaciones cercanas a la capital valenciana. Los dos pacientes que describimos en nuestros casos vivían en estas zonas endémicas.

El ciclo vital del *Strongyloides stercoralis* es complejo, la infección comienza cuando la piel del paciente entra en contacto con la larva infectiva o filariforme, presente normalmente en la tierra u otros materiales contaminados con heces humanas; la larva migra hacia los espacios alveolares del pulmón, allí madura y asciende por la tráquea, donde es ingerida y desciende hasta el intestino delgado donde se convierte en gusano maduro. En la pared del duodeno, las hembras depositan sus huevos, que eclosionan dando lugar a la larva rab-

ditiforme o no infectiva, que pasa a las heces y, una vez en el suelo, se desarrolla hasta larva filariforme o infectiva y cierra el ciclo. Además, en el intestino la larva rabditiforme puede madurar hasta larva filariforme y ésta atravesar la mucosa colónica o la piel perianal, lo cual conlleva a la infección crónica o reinfección.

El proceso de autoinfección por *Strongyloides stercoralis* puede perpetuarse en pacientes sanos sin causar síntomas, pero en pacientes inmunocomprometidos, esta relación entre el parásito y el huésped puede desequilibrarse a favor de la larva infectiva. La diseminación masiva de esta larva, a nivel del tubo digestivo, los pulmones, el hígado, el corazón y el sistema nervioso central provoca un fallo multiorgánico con una elevada mortalidad; este síndrome se conoce como «síndrome de hiperinfección».

En los pacientes trasplantados, la infección por el parásito suele ponerse de manifiesto tras el inicio de la terapia inmunosupresora, normalmente a partir de infecciones latentes presentes antes del trasplante, o bien pueden sufrir una primoinfección tras el trasplante, debido al estado de inmunosupresión en el que se encuentran.

La clínica de la infección aguda por *Strongyloides stercoralis* suele cursar con un cuadro gastrointestinal leve, y generalmente pasa inadvertida. En los pacientes trasplantados puede atribuirse a un efecto secundario de fármacos, como el micofenolato mofetil. Cuando esta infección se cronifica, se puede manifestar con varios cuadros, desde una eosinofilia fluctuante, sin otra clínica añadida, hasta con síntomas inespecíficos de malestar abdominal, epigastralgia, dispepsia, diarrea mucosa y vómitos, o con clínica pulmonar como tos, hemoptisis y asma, así como con clínica cutánea como prurito; es patognomónico el hallazgo en la piel de tractos eritematosos, sobreelevados y pruriginosos causados por la migración de la larva.

El diagnóstico de *Strongyloides stercoralis* en ocasiones no es fácil, la única anomalía puede ser la eosinofilia en sangre periférica, y en los pacientes trasplantados puede no estar presente. Por este motivo, ante un cuadro diarreico que no sea autolimitado en un paciente trasplantado, es necesario remitir varias muestras de

heces frescas para la detección de posibles larvas (figura 1), ya que una muestra única de heces no detecta la infección hasta en un 70% de los casos. La sensibilidad de la visión directa de heces frescas aumenta a un 50% si se remiten tres muestras, y a un 100% si se envían siete muestras. Si se procede al cultivo de estas heces en agar-plata, como fue nuestros dos casos, se objetivan larvas filariformes o infectivas (figura 2). Por otra parte, la realización de un test de ELISA específico obtiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 95%, habiéndose mostrado también beneficio diagnóstico mediante un test de ELISA indirecto para detectar la presencia de anticuerpos IgG e IgM anti-*Strongyloides stercoralis* en pacientes inmunocomprometidos, pudiendo ayudar a establecer el diagnóstico e iniciar un tratamiento precoz. Por ello, el test de ELISA podría estar indicado cuando la sospecha de parasitación es alta y las muestras de heces son repetidamente negativas. En estos casos, los anticuerpos IgG pueden permanecer positivos después de años de finalizado el tratamiento antihelmíntico.

El tratamiento indicado para la estrongiloidiasis es el tiabendazol en dosis de 25 mg/kg repartidos en dos dosis; la duración depende de la gravedad del cuadro,

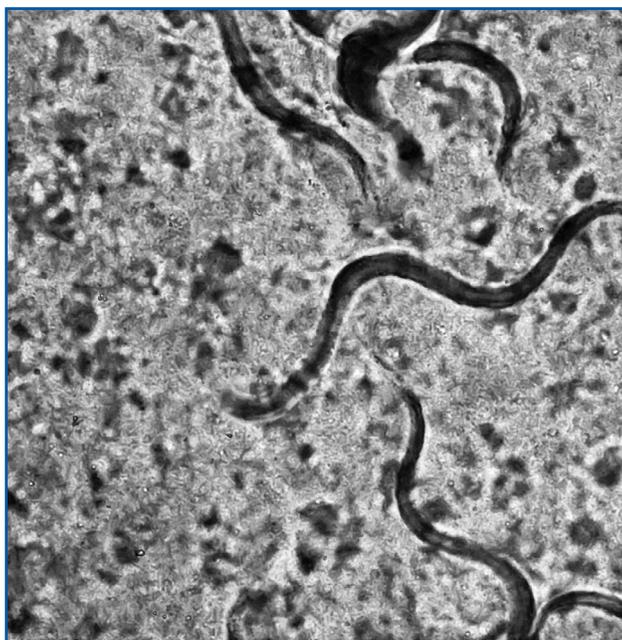


Figura 1. Larvas rabbitiformes o no infectivas de *Strongyloides stercoralis*, obtenida directamente de las heces del paciente. Examen en fresco.



Figura 2. Larva filariforme o infectiva, recuperada del cultivo de las heces. Examen en fresco.

se aconseja dos días de tratamiento para infecciones no complicadas y cinco días para las infecciones complicadas. Se puede repetir el ciclo de tiabendazol en el caso de infecciones diseminadas o pacientes inmunodeprimidos. El efecto secundario más frecuente es la intolerancia digestiva. El caso 1 precisó de dos ciclos de tiabendazol para conseguir erradicar la larva. El albendazol en dosis de 400 mg/12 horas durante tres semanas, como utilizamos en el caso 2, es una terapia alternativa al tiabendazol que también ha demostrado eficacia frente al *Strongyloides stercoralis*, aunque la experiencia clínica es más limitada que el tiabendazol. La ivermectina en dosis de 200 mg/kg/día, repartidas en dos dosis también es un tratamiento aprobado y con menos efectos adversos que el tiabendazol, pero en España debe solicitarse como medicación extranjera. La eficacia del tratamiento debe documentarse con una muestra de heces negativa al final del mismo y solicitar una nueva muestra si reaparece la clínica, ya que la recidiva es frecuente.

A diferencia de los corticoides u otros fármacos citotóxicos, la ciclosporina ha demostrado tener efecto antiparasitario contra *Strongyloides stercoralis* en ratones y en humanos. Por este hecho, parece que el amplio

uso de la ciclosporina en el trasplante renal haya podido disminuir la incidencia de estrongiloidiasis en estos pacientes. Tanto el caso 1 como el 2, llevaban como anticalcineurínico el tacrólimus.

El diagnóstico de las infecciones por parásitos sigue siendo un desafío en los pacientes inmunocomprometidos. En la valoración de los candidatos a recibir un trasplante renal se debe prestar especial atención a la presencia de eosinofilia inexplicada, historias de prurito o asma corticorresistente, con el fin de diagnosticar una posible infección parasitaria y erradicarla antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor.

Asimismo, en el diagnóstico diferencial de los síndromes diarreicos en el trasplantado renal, deberá incluirse muestra de heces frescas para la detección de posibles parásitos, especialmente ante la sospecha clínica o analítica de infección por *Strongyloides stercoralis*. En el caso de diagnóstico de dicha infección, también deberá estudiarse a los familiares convivientes. El riesgo de recidiva de esta enfermedad es frecuente, por lo que siempre se recomienda obtener una muestra negativa de heces tras finalizar el tratamiento, y repetir la exploración ante la sospecha de nueva infección por *Strongyloides stercoralis*.

Fracaso renal agudo secundario a nefropatía intersticial por poliomavirus BK en trasplante renal normofuncionante

Castellano Gasch S, Toribio Vicente MJ

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

CASO CLÍNICO

Varón de 58 años con antecedentes personales de IRC secundaria a poliquistosis hepatorenal del adulto en HD desde junio 2003, HTA de larga evolución e hiperparatiroidismo secundario que recibió trasplante renal de donante fallecido en octubre 2005. El donante es un varón de 31 años fallecido por hematoma intracraneal 2º rotura espontánea de malformación arteriovenosa con función renal normal y diuresis conservada. La prueba cruzada es negativa y comparan 1DR, 1A. La inmunosupresión inicial consiste en prednisona, prograf y cellcept. La creatinina al alta es de 1,1 mg/dl.

Acudió a Urgencias por cuadro de dolor abdominal tipo cólico con una o dos deposiciones al día, de consistencia líquida y de tres días de evolución. Sin fiebre. Sin ingesta de AINES ni de otros nefrotóxicos. No refirió síntomas nefrourológicos ni disminución de la diuresis.

- **En la exploración física destacaban:** TA: 140/90 mmHg; Fc: 80 lpm; Ta: 36,5º; eupneico, bien hidratado, nutrido y perfundido.
- **Abdomen:** ruidos hidraéicos presentes, no doloroso a la palpación, sin soplos periumbilicales ni femorales. Hepatomegalia e injerto renal en fosa ilíaca derecha sin signos de inflamación. Sin edemas. Pulsos distales presentes.
- **En la analítica encontramos:**
 - Leucocitos: 4600 (N: 66%; Li: 19,3%; Eo: 0,4%).
 - Hb: 12,7 g/dl; VCM: 90,6; plaquetas: 204.000.

- Creatinina: 4 mg/dl; urea: 105; K: 3,9; Bicarbonato: 18,4; Na: 139; LDH: 593. Resto normal.
- Niveles de FK: 8,7 ng/ml.
- OE: Normal; sedimento: negativo.
- **Las pruebas de imagen mostraban:**
 - Radiografía tórax: sin hallazgos patológicos.
 - ECG: ritmo sinusal: 75 lpm. Signos de hipertrofia en el ventrículo izquierdo.
 - Ecografía Doppler del injerto renal: riñón trasplantado en FID de 12 cm. Ectasia calicial, sin dilatación piélica ni ureteral. Color y pulsado: normal.

DISCUSIÓN

Nos planteamos los siguientes diagnósticos diferenciales:

- **Causa postrenal y vascular:** se descarta con orina elemental normal y ecodoppler renal sin signos de obstrucción.
- **Causa prerenal:** se descarta al no mejorar la función renal con una correcta repleción hidrosalina.
- **Causa parenquimatosa:**
 - Nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina: sin embargo, siempre ha mantenido niveles FK entre 6 y 8 ng/ml.
 - Rechazo ?
 - Infecciones ?

Para ello, se solicita antígenemia, PCR y *shell* vial de CMV en plasma, que son negativas y presencia de De-coy Cells en orina, que resultan positivas (figura 1). Asimismo, la PCR y la microscopía electrónica en orina fueron positivas para BK. Se realizó biopsia renal (figu-

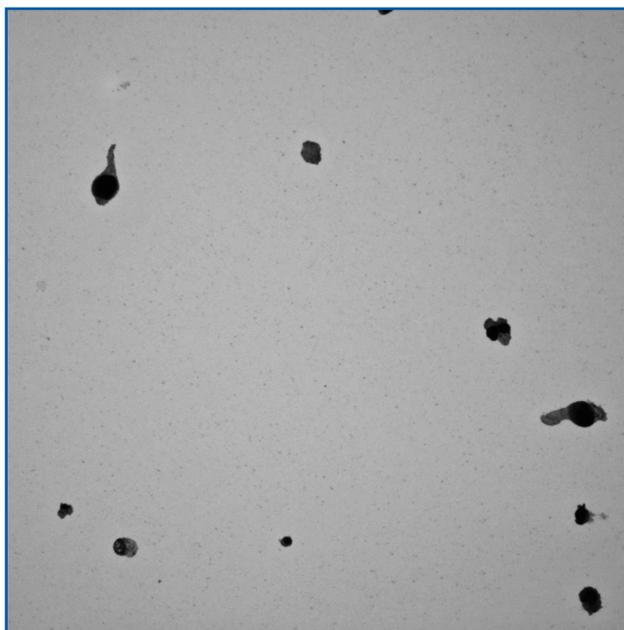


Figura 1. Citología en orina.

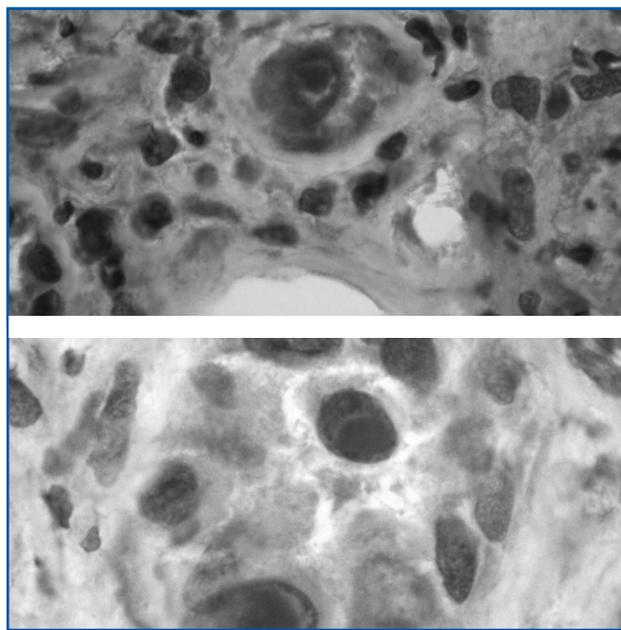


Figura 3. Anatomía patológica de biopsia renal (tinción hematoxilina-eosina).

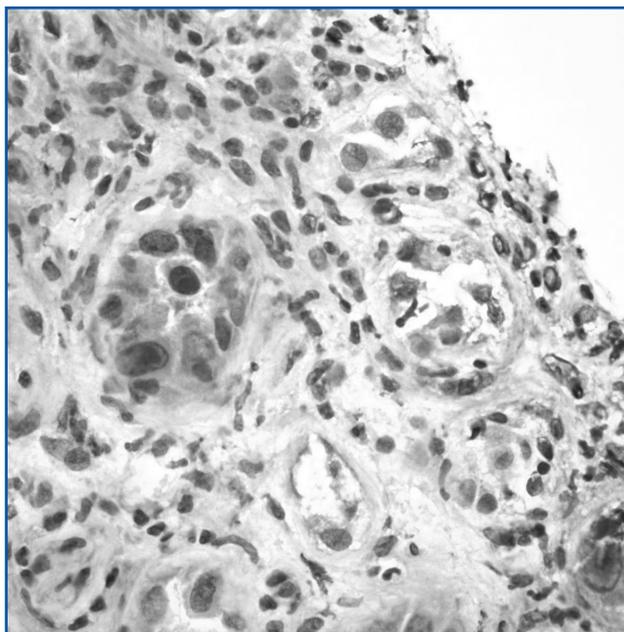


Figura 2. Anatomía patológica de biopsia renal (tinción hematoxilina-eosina).

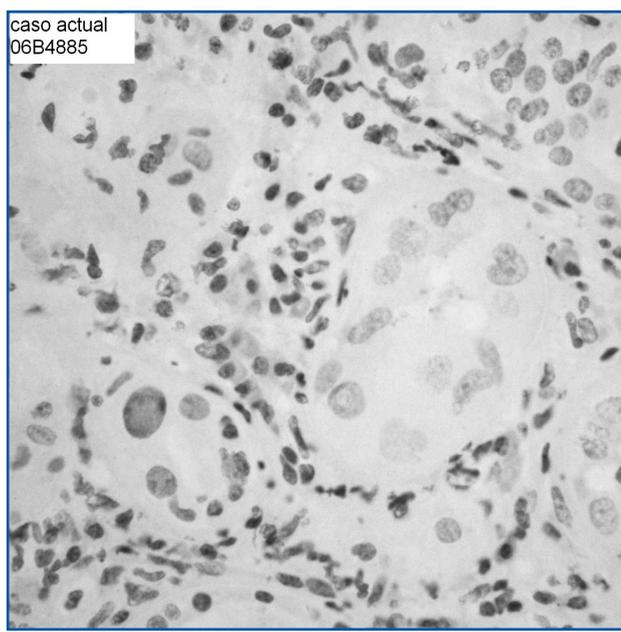


Figura 4. Anatomía patológica de biopsia renal (inmunohistoquímica).

ras 2, 3 y 4) y en la anatomía patológica encontramos infiltrado intersticial con inclusiones intranucleares su-

gestivas de **nefritis túbulo-intersticial secundaria a infección renal por poliomavirus BK.**

Nódulos pulmonares en trasplante renal

Fidalgo M, Millán B

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones cardiovasculares, las neoplasias y las infecciones son las principales causas de morbimortalidad en los pacientes trasplantados. El uso crónico de agentes inmunosupresores para prevenir el rechazo del injerto incrementa el riesgo a largo plazo de malignidad: dos veces más riesgo de neoplasias habituales, tales como las características del pulmón, colon y mama, y hasta 20 veces más en tumores de piel y linfomas no Hodgkin; así como la aparición de complicaciones infecciosas: alrededor del 80% de los pacientes las presentan en el primer año postrasplante. En los últimos años, con el mayor control de los factores de riesgo cardiovascular, y de las infecciones, se ha detectado un incremento de patología tumoral en estos pacientes.

Presentamos un caso de nódulos pulmonares en una paciente trasplantada con los consiguientes diagnósticos diferenciales.

CASO CLÍNICO

Mujer de 64 años con antecedentes de aterosclerosis generalizada, enfermedad renovascular e histerectomía con doble anexectomía (cervicitis crónica con metaplasia escamosa y quistes foliculares ováricos). Trasplante renal de cadáver realizado el 8 de junio de 1998 por insuficiencia renal de origen vascular, y que recibió como inmunosupresión ciclosporina, micofenolato mofetilo y prednisona.

El 26 de septiembre de 2005 se observó, en una radiografía de tórax de rutina, un nódulo pulmonar en he-

mitórax derecho (figura 1) que se acompañaba de síndrome general. El TAC torácico ambulatoria, realizada el 4 de noviembre de 2005, confirmó la presencia de un nódulo pulmonar periférico en segmento lateral de lóbulo medio de 1 cm de diámetro y de contornos especulados, y otro nódulo de características semejantes en el segmento posterior del lóbulo superior derecho. El primero parece haber crecido respecto a las radiografías previas. Se solicitó broncoscopia y punción transtorácica con aguja fina, que resultaron negativas, tanto para malignidad como en la microbiología. Se decidió vigilancia periódica.

En mayo de 2006, fue intervenida de carcinoma epidermoide de suelo de la boca. En ese momento se cambió el tratamiento de ciclosporina a everolimus.



Figura 1. Radiografía de tórax (26-09-2005): nódulo pulmonar en hemitórax derecho.

En junio de 2006, ingresó en nuestro Servicio por fiebre, dolor pleurítico y diarrea. En la exploración física destacó una temperatura de 38 °C, una TA de 165/75 mmHg, un pulso de 93 latidos/min. Durante la auscultación pulmonar, se apreció una disminución del murmullo vesicular en la base derecha, y crepitantes en la región escapular derecha. En la analítica, se detectaron 9.700 leucocitos/ μ l, con un 83% de neutrófilos. En la radiografía de tórax, se mostró un derrame pleural y opacidades derechas similares a los estudios radiológicos previos. Se realizó toracocentesis, en la que se obtuvo un líquido inespecífico con cultivos negativos y sin datos de malignidad. En el TAC torácico del ingreso, apareció un derrame pleural derecho y persistieron las imágenes nodulares; la broncoscopia y la punción transtorácica resultaron negativas. Se instauró tratamiento empírico con levofloxacino e imipenem, con resolución del cuadro y del derrame pleural, pero persistieron los nódulos. La paciente fue dada de alta al mes con el diagnóstico de neumonía sin germen identificado.

En septiembre de 2006, la paciente volvió a ingresar al presentar la misma clínica, así como un empeoramiento importante de su estado general. En la exploración se recogieron los siguientes valores: temperatura: 39 °C; PA: 130/75 mmHg; pulso: 70 latidos/min con auscultación pulmonar normal; mientras que en la

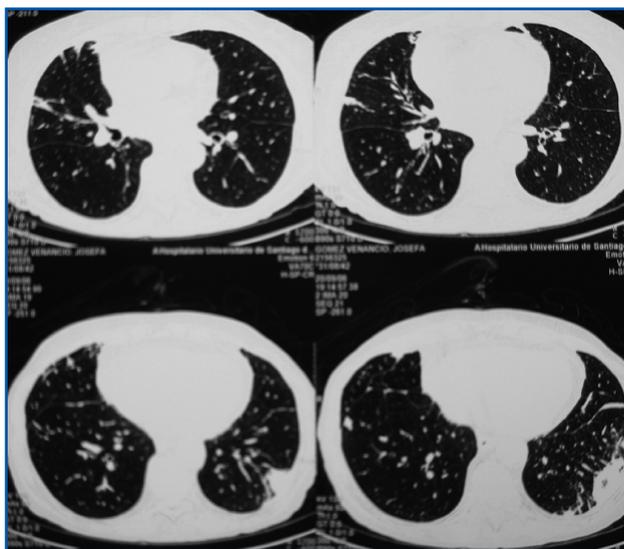


Figura 2. TAC tórax (septiembre-2006): nódulos pulmonares múltiples.

analítica, los leucocitos alcanzaban los 10.250 μ l con 85% de neutrófilos. En la radiografía de tórax aparecían imágenes compatibles con nódulos o consolidaciones pulmonares bilaterales múltiples confirmados en nuevo TAC torácico (figura 2). La broncoscopia, la punción transtorácica y la gammagrafía de ventilación-perfusión resultaron nuevamente negativas, por lo que se decidió realizar toracoscopia, que finalmente permitió diagnosticar una aspergilosis pulmonar invasiva. Se inició tratamiento con voriconazol, con mala evolución del cuadro, y apareció como complicación una isquemia arterial aguda en miembro inferior derecho, que precisó cirugía de amputación urgente. La paciente falleció tras la intervención.

DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial de los nódulos pulmonares múltiples engloba etiologías neoplásicas, inmunológicas, enfermedades profesionales, vasculares o infecciosas entre las causas principales (tabla 1).

Tabla 1. Etiología de los nódulos pulmonares múltiples

A. Neoplasia

- 1) Carcinoma broncoalveolar
- 2) Enfermedad metastásica
- 3) Linfoma pulmonar/procesos linforreticulares

B. Inmunológica

- 1) Enfermedad de Wegener
- 2) Sarcoidosis
- 3) Enfermedad reumatoidea

C. Enfermedades profesionales

- 1) Neumoconiosis
- 2) Beriliosis

D. Infecciones

- 1) Tuberculosis pulmonar
- 2) Infecciones oportunistas (nocardia, *Aspergillus*, etc.)
- 3) Embolismos sépticos
- 4) Parasitosis
- 5) Quistes hidatídicos múltiples

E. Enfermedades vasculares

- 1) Infartos pulmonares posembólicos
- 2) Fístula arteriovenosa
- 3) Hematoma pulmonar

F. Otras

- 1) Talcosis iv.
- 2) Amiloidosis

La incidencia de infecciones fúngicas invasivas en los pacientes trasplantados de órgano sólido oscila entre el 5-45%, siendo ésta una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes inmunodeprimidos. El periodo de mayor incidencia ocurre en los dos primeros meses postrasplante. Los patógenos más comunes son, en primer lugar, la *Candida spp*, seguido de *Aspergillus spp* (tabla 2).

El término «aspergilosis» engloba a los diferentes cuadros clínicos provocados por la familia *Aspergillus*, de la cual *Aspergillus fumigatus* (en torno al 60%) es la especie más frecuente, seguida de *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus versicolor*. Se trata de unos organismos muy ubicuos, cuya patogenicidad se lleva a cabo por tres mecanismos distintos: reacción alérgica, colonización o invasión tisular.

La aspergilosis pulmonar invasiva es la forma más grave; también pueden verse afectados otros órganos, particularmente el corazón, el cerebro, el bazo y los riñones en las formas diseminadas.

La afectación pulmonar es la forma más común de presentación en inmunodeprimidos, siendo la fiebre resistente a antibioterapia la manifestación más frecuente. Puede acompañarse de dolor de características pleuríticas, disnea, tos y hemoptisis, todo ello con presencia de nódulos pulmonares en la radiología. La combinación de esta clínica en un paciente trasplantado siempre debe hacernos sospechar de infección fúngica con invasión vascular.

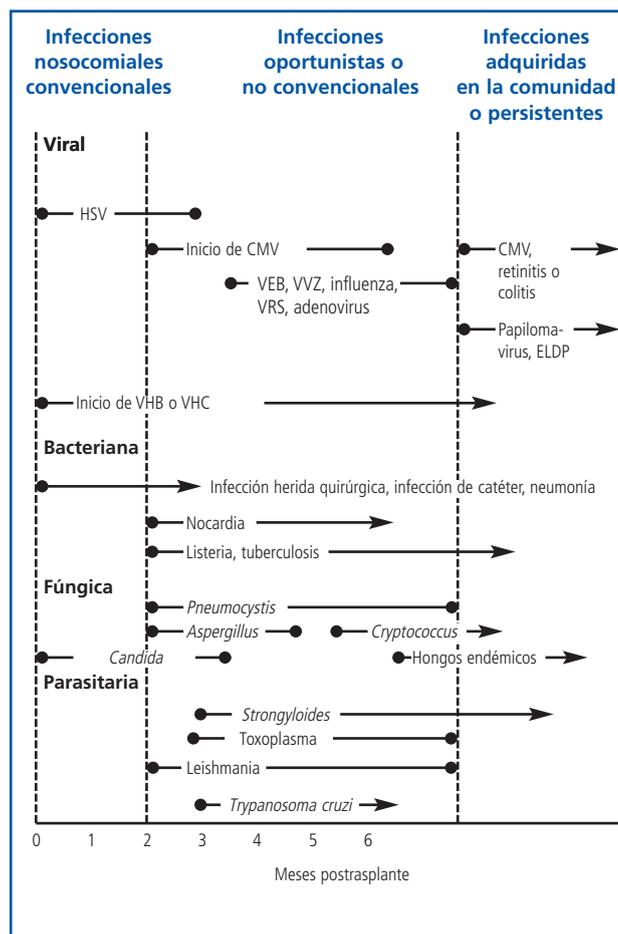
La aspergilosis invasiva crónica presenta un curso más indolente y de más lenta progresión donde se describen los clásicos «aspergilomas», colonizando cavernas preexistentes muy típicas de una tuberculosis antigua.

Un diagnóstico precoz es fundamental para el pronóstico de la enfermedad; sin embargo, no hay prueba diagnóstica de rutina con suficiente sensibilidad y especificidad. El diagnóstico de la forma invasiva debe ser establecido mediante la combinación de demostración de la invasión fúngica tisular y el aislamiento del germen en cultivo, ya que ninguno de ellos puede, por sí solo, asegurar el diagnóstico. El estudio serológico puede ser útil para las otras formas de aspergilosis y

suele ser negativa en pacientes inmunodeprimidos. El aislamiento en cultivo a partir de secreciones respiratorias, orina, heces, córnea o heridas, tiene poca especificidad diagnóstica, pues es un colonizador habitual. Por tanto, la mayoría de las veces es necesario recurrir a técnicas invasivas como la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y la realización de biopsia transbronquial o punción aspirativa transtorácica, si la lesión es periférica.

Otra técnica de gran especificidad, pero con baja sensibilidad, es la detección de antígenos, como el galactomanano en orina, el mayor constituyente de la pared celular del *Aspergillus*. Se considera diagnóstico de certeza para niveles superiores a 0,5-0,8 nanogramos por mililitro. La PCR está en desarrollo y en algunos ensayos ha demostrado que, en combinación con galactomanano, presenta un alto valor predictivo negativo.

Tabla 2. Diagrama que muestra la secuencia temporal de infecciones ocurridas después del trasplante de órgano sólido.



Por tanto, es fundamental un alto índice de sospecha para poder llegar al diagnóstico.

El tratamiento de primera elección de la aspergilosis invasiva es el voriconazol a dosis de 6 mg/kg intravenoso, cada 12 horas, durante un día. Después, 4 mg/kg intravenoso dos veces al día. Si el paciente tolera la medicación oral, se pueden administrar 200-300 mg cada 12 horas, ajustando la dosis para que los niveles séricos sean mayores de 2 mcg/ml.

La anfotericina B es el fármaco de segunda elección. Se administrará en dosis de 5 mg/kg/día. No está indicado ante infección por *Aspergillus terreus*, ya que es resistente. La recomendación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas es la combina-

ción de ambos fármacos desde el inicio del tratamiento. El tiempo de tratamiento dependerá de la evolución del cuadro, y es fundamental instaurarlo de manera precoz.

El pronóstico de la enfermedad, en general, es infausto, con una alta tasa de mortalidad (20% de supervivencia al primer año en una serie de trasplante de células madre hematopoyéticas).

En el postrasplante tardío, es decir, después de seis meses, la función del injerto suele mantenerse estable con mínimas dosis de inmunosupresores, y la mayoría de las infecciones son similares a las de la población general. Sin embargo, no debemos bajar la guardia ante las infecciones oportunistas, como en este caso donde se requiere un alto índice de sospecha y el curso suele ser fatal.

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante de localización atípica

García S, Suárez ML

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

INTRODUCCIÓN

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) es la complicación maligna más frecuente en los trasplantes de órganos, tras los tumores cutáneos y el carcinoma cervical *in situ*, que representa el 21% de todas las enfermedades malignas en estos pacientes. Los linfomas no Hodgkin constituyen el 93% de las PTLD, y en la mayoría de los casos derivan de los linfocitos B, siendo los principales factores relacionados con su desarrollo, el grado de inmunosupresión y el serostatus del virus Epstein-Barr (VEB) del receptor. La incidencia en el trasplante renal es del 1 al 3%. Presentamos el caso de un paciente trasplantado renal que desarrolla al octavo mes postrasplante una PTLD monoclonal de células B de localización extranodal, que recibió inducción con baxiliximab, por tratarse de un donante no ideal y seroconversión a VEB+. El tratamiento consistió en reducción de la inmunosupresión, rituximab, aciclovir y el cambio de ciclosporina a rapamicina, con remisión del cuadro.

Esta enfermedad engloba a un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que comprenden desde un síndrome mononucleósico, inducido por el VEB, hasta proliferaciones monomórficas muy agresivas, las cuales pueden ser indistinguibles de las formas graves de linfoma. Esta proliferación linfoide aparece como consecuencia de las pautas de inmunosupresión, que son instauradas tras el trasplante, las cuales condicionan un descenso en la función de células T específicas frente al VEB, lo que desencadena una proliferación incontrolada de células B infectadas por dicho virus.

CASO CLÍNICO

Varón de 68 años portador de trasplante renal, con insuficiencia renal crónica (IRC) de etiología no filiada y de comportamiento intersticial, hipertenso, diabético tipo 2, dislipémico, obeso y con hipertrofia benigna de próstata. Como complicaciones postrasplante presentó varios episodios de infección del tracto urinario y fue intervenido de linfocele. Compartía un DR y un B, y en cuanto a la serología viral, era CMV+ y VEB-, siendo el donante positivo para ambos. Recibió cuádruple terapia secuencial con baxiliximab, prednisona, MMF y ciclosporina y profilaxis infecciosa con valganciclovir durante 67 días, que se suspendió por leucopenia. En el octavo mes del trasplante, se observó una úlcera en pared posterior de la faringe, de unos 2 cm de diámetro, con una superficie blanquecina, obteniéndose un crecimiento de *Cándida albicans* en exudado recogido. Se practicó una biopsia de la zona y un TAC de cuello, así como serología de sangre, con los siguientes resultados:

1. **TAC de cuello:** masa ulcerada en fosa amigdalina y pared derecha de faringe, hasta la hipofaringe compatible con neoplasia.
2. **Biopsia:** proliferación linfoide, con atipia monomórfica con núcleos grandes y vesiculosos y nucleolos patentes. La determinación del gen EBER del VEB por hibridación *in situ* y de la proteína de membrana LMP-1 por inmunohistoquímica fueron positivos, así como los marcadores CD20 y Ki-67.
3. **Citometría de flujo:** monoclonalidad de linfocitos B.
4. **Virología:**
 - Cuantificación de ADN de VEB: <500 copias/10⁵ linfocitos.

- PCR-VEB cualitativo: positivo.
- VEB ac. heterófilos: positivos.
- VEB-VCA IgM: positivo.

A partir de todos estos datos, se le diagnosticó una enfermedad linfoproliferativa postrasplante con monoclonalidad de células B. El tratamiento consistió en la suspensión de MMF, el cambio de ciclosporina a rapamicina, aciclovir durante tres semanas y rituximab durante cuatro semanas. La evolución fue satisfactoria, con remisión de las lesiones tras finalizar el tratamiento, manteniendo buen estado general y no habiendo presentado complicaciones infecciosas.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de PTLD requiere un alto índice de sospecha, dado que suele manifestarse sutilmente y/o de manera extranodal, y no existen formas clínicas específicas de presentación. La confirmación diagnóstica se obtiene mediante la histología, diferenciando así los diferentes tipos.

Los pacientes que han recibido una mayor inmunosupresión son de alto riesgo, particularmente aquéllos expuestos a terapias de inducción con Ac antilinfocitos y aquéllos con una exposición prolongada a altas dosis de tacrólimus. La incidencia de PTLD es mayor en el primer año postrasplante, ya que es el periodo de mayor inmunosupresión.

Junto con la inmunosupresión, el estatus serológico VEB pretrasplante es el principal factor de riesgo, ad-

quiriéndose la infección, generalmente del donante, e induciendo la proliferación de los linfocitos B. Por tanto, en los casos de receptor VEB- y donante VEB+, se debería efectuar tratamiento con ganciclovir (6-10 mg/kg/día) iv. durante un mínimo de 100 días y/o realizar una detección precoz de infección primaria por VEB mediante PCR para realizar consecuentemente tratamiento precoz con ganciclovir y disminuir la inmunosupresión.

La estrategia inicial en el tratamiento de PTLD es la reducción en lo posible de la inmunosupresión, con lo que se puede lograr la regresión en un 23-50% de los pacientes. Esta medida es eficiente en los casos de PTLD asociados a VEB durante el primer año postrasplante, mientras que podría tener una aplicación limitada en los casos que se presentarán más tardíamente o que fueran VEB- o en tumores de células T. El rituximab es un Ac monoclonal anti-CD20 que ha conseguido una alta tasa de remisiones en PTLD de células B sin un incremento de la toxicidad, por lo que es considerado de primera línea en el tratamiento, junto con la reducción de la inmunosupresión. La rapamicina, un agente inmunosupresor con propiedades antiproliferativas, es un potente inhibidor de células B (pero no de células T) obtenidas de líneas celulares tumorales de PTLD *in vitro* e *in vivo*, por lo que podría ser efectivo en la prevención y el tratamiento de dicha enfermedad. En cuanto al tratamiento antiviral, no hay evidencia de su eficacia, dado que la experiencia es limitada y no existe consenso entre la preferencia de ganciclovir o de aciclovir.

Empeoramiento de la función del injerto renal. Las primeras impresiones a veces engañan

Martínez V

Servicio de Nefrología. Hospital Virgen Arrixaca. Murcia

INTRODUCCIÓN

Ante el deterioro de la función renal, en los primeros meses del trasplante renal, el clínico tiene que hacer un diagnóstico diferencial para establecer la causa de dicho fallo e intentar solucionar el problema y poder recuperar así la función del injerto renal.

Las principales causas del empeoramiento de la función del injerto serían:

- **a) Prerrenales:** deshidratación, sangrado.
- **b) Vasculares:** trombosis de la vena o de la arteria renal, estenosis de arteria renal.
- **c) Parenquimatosas o renales:** necrosis tubular aguda, rechazo agudo celular o humoral, nefrotoxicidad por anticalcineurínicos, microangiopatía trombótica, embolismos de colesterol, etc.
- **d) Obstructiva o posrenal:** fístula urinaria, compresión extrínseca por hematoma o linfocele, obstrucción ureteral por litiasis, coágulos, estenosis uretral, hiperplasia benigna de próstata, vejiga neurógena.
- **e) Infecciosas:** virus (citomegalovirus, herpes, virus Epstein-Barr), bacterias, hongos, etc.

CASO CLÍNICO

Mujer de 49 años que el 28 de febrero de 2008 ingresó debido al empeoramiento de la función renal durante el segundo mes después de un trasplante, y tras ser derivada desde consultas externas.

Antecedentes personales

- IRC de etiología no filiada por lo que inició hemodiálisis (HD) en septiembre de 1996.
- Primer trasplante renal en abril de 1997 con la siguiente evolución: enfermedad por CMV en julio de 1997. Tras nefropatía crónica del injerto, reinició HD el 20 de noviembre de 2002. Preciso embolización del injerto en julio 2003.
- Hiperinmunizada. Politrasfundida por presentar, al iniciar diálisis, anemia resistente a la eritropoyetina, probablemente secundario a hiperparatiroidismo agudo.
- Segundo trasplante renal en diciembre 2007. PRA histórico (93%). Tratamiento inmunosupresor: timoglobulina, prednisona, MMF y tacrólimus. Profilaxis con valganciclovir para CMV. Durante la cirugía, se dejó por protocolo quirúrgico catéter doble J. Aparecieron complicaciones durante el postrasplante inmediato: infección urinaria. Diabetes mellitus (DM) postrasplante. Ecografía: normal. IR: 0,8. Renograma: descendente. Fue dada de alta el 24 de diciembre de 2007 con una creatinina de 0,7 y una urea de 59.
- Se retiró el doble J el 23 de enero de 2008, y la función renal continuó normal tras la retirada. No obstante, se observó un empeoramiento de la función renal a lo largo del seguimiento en consultas externas, hasta alcanzar un valor de creatinina de 2,09, que coincidió con niveles altos de FK, por lo que se disminuyó la dosis por sospecha de toxicidad. A pesar de ello, prosiguió el deterioro progresivo de la función renal, con niveles de inmunosu-

Las primeras impresiones a veces engañan

presión adecuados. Se realizó ecografía renal, que descartó uropatía obstructiva, con IR en el límite alto de la normalidad. Dado que la enferma presentaba un elevado riesgo inmunológico, se decidió su ingreso para biopsia renal.

Exploración física

Consciente y orientada con buen estado general. Afebril. TA: 148/77. AC: normal con soplo sistólico IV/VI. AP: buena ventilación. Abdomen: blando y depresible, sin puntos dolorosos ni masas.

Exploraciones complementarias

1. **Analítica al ingreso:** hemoglobina: 12,8; hematocrito: 36,4%; leucocitos: 3.290; plaquetas: 279.000; creatinina: 2,04; urea: 128; K: 5,1, tacrólimus: 9,8; LDH: 665; GOT 15 GTP 19; bilirrubina: 0,5; Ca: 10,4; P: 2,1; colesterol: 260; glucosa: 115; PCR 0,2.
2. **Ag y PCR de CMV:** negativo.
3. **PRA:** 73%.
4. **Biopsia renal:** el parénquima renal mostraba escasas alteraciones compatible con la normalidad, descartando toxicidad por anticalcineurínicos y signos de un posible rechazo agudo (figura 1).

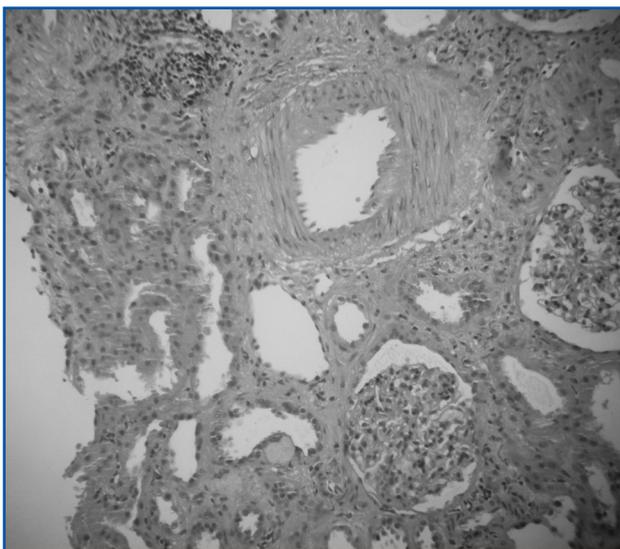


Figura 1. Biopsia renal normal.

Evolución

Ante la persistencia del empeoramiento de la función renal, a partir de los datos anatomopatológicos que descartaban toxicidad farmacológica o rechazo del injerto, se repitieron las pruebas de imagen con los siguientes resultados:

- **Ecografía de control:** dilatación del sistema excretor-hidronefrosis grado I que no presentaba previamente.
- **Gammagrafía:** patrón compatible con ectasia pielocalicial. Curva renográfica ascendente que, tras la administración de furosemida, se horizontaliza, siendo compatible con patrón obstructivo.

Ante estos hallazgos y la sospecha de uropatía obstructiva se realizó:

- **Nefrostomía percutánea con pielografía descendente:** estenosis suboclusiva de 1 cm de longitud, localizada a unos 4-5 cm de la desembocadura de la vejiga. Moderada dilatación del sistema excretor preestenótico (figura 2). Se realizó ureteroplastia y se colocó un catéter doble J (figura 3).

Posteriormente, experimentó una rápida mejoría de la función renal, y fue dada de alta con: creatinina: 0,9;



Figura 2. Pielografía con estenosis suboclusiva y dilatación preestenótica.



Figura 3. Pielografía tras ureteroplastia y colocación de doble J.

urea: 82; Ca: 10,5; P: 2; LDH: 772; colesterol: 235; FK: 15 (se reduce la dosis); hematocrito: 36,4; plaquetas: 202.000; y normalización de los leucocitos: 4.490.

Durante su seguimiento en consultas externas, se recibió el resultado de la inmunología de la biopsia renal con el siguiente dato paradójico: C4d (++) en membrana basal de glómerulos, y difuso en capilares peritubulares.

- Función renal estable. Creatinina: 0,7-0,8. Niveles de tacrólimus dentro de un rango terapéutico.
- PRA seriados sin aumento de títulos, por lo que mantuvimos una actitud expectante ante el hallazgo compatible de posible componente humoral que presenta la enferma.

DISCUSIÓN

Nos encontramos ante una paciente con empeoramiento de la función renal del injerto en el segundo mes postrasplante e hiperinmunizada, donde es primordial descubrir la causa para solucionar el problema.

La sospecha inicial en consulta externa fue un problema obstructivo ante la retirada del catéter doble J. La incidencia de ésta, según las distintas series, oscila entre el 2y el 20%, dependiendo de múltiples

factores, como son: durante la extracción, disección del hilio renal en la cirugía de banco, tipo de implante, isquemia y mecanismos de inflamación. compresiones extrínsecas, diferencias entre centros hospitalarios, etc. Con respecto a la colocación de catéteres tutores, existe gran controversia sobre si disminuyen o no la incidencia de complicaciones urológicas.

El diagnóstico clínico de estenosis se caracteriza por un cuadro de deterioro de la función renal, acompañado de oligoanuria que puede aparecer en el posoperatorio inmediato, requiriéndose el diagnóstico diferencial con NTA, nefrotoxicidad por anticalcineurínicos, patología vascular y rechazo agudo. Sin embargo, su momento de aparición más frecuente es en torno a los primeros 6-12 meses postrasplante; la principal prueba diagnóstica es la ecografía, que muestra dilatación del sistema excretor y el renograma con furosemda, con curva ascendente característicamente.

En nuestro caso, ante una ecografía renal normal, que descarta uropatía obstructiva y el deterioro de la función renal en una enferma con alto riesgo inmunológico. Se procedió a la indicación de biopsia renal con la paradoja del resultado anatomopatológico compatible con la normalidad, descartando un componente de rechazo y/o toxicidad.

Seguimos investigando y realizamos nuevas pruebas de imagen. Tras la segunda ecografía y renograma ascendente se diagnosticó cuadro obstructivo, que inicialmente había sido excluido.

La siguiente actuación es la realización de nefrostomía percutánea, junto a una pielografía descendente, que nos permitió localizar el lugar de la estenosis con dilatación de la misma con balón y colocación de doble J, técnica de primera elección para la corrección del problema, dejando el tratamiento quirúrgico en un segundo escalón y, como resultado, una rápida recuperación de la función renal que se mantiene estable en el seguimiento. Posteriormente, se recibió la inmunología, con el hallazgo paradójico de C4d+ en la biopsia. Este dato debe ponernos en alerta y extremar la vigilancia inmunológica sin precipitarnos en actitudes terapéuti-

cas agresivas, hasta valorar el contexto clínico. Según nuestra actuación, toda la patogenia fue achacada al cuadro obstructivo, como lo demuestra el hecho de que se tomaran medidas especiales a posteriori; quizás, de haberse conocido inicialmente la presencia de C4d, la paciente hubiese recibido plasmaféresis.

Aunque la paciente está con función renal estable, debido a su alto riesgo inmunológico, es necesaria una vigilancia estrecha (seriar PRA, ver evolución de la función renal) en su seguimiento ante la posibilidad de desarrollar rechazo crónico humoral y el peor pronóstico del injerto renal que presentan estos enfermos.

Los C4d+ son fracciones del complemento que se depositan en los capilares peritubulares como marcados

res de Ac donante específicos contra el injerto renal. Debemos conocer su importancia clínica, dado que se manifiestan en diversas patologías:

- El rechazo humoral agudo precisa para su diagnóstico: anticuerpo donante específico, C4d+ y biopsia con infiltrado de neutrófilos o monocitos, lesión de arterias (aunque los cambios pueden ser mínimos).
- En las biopsias de protocolo de la nefropatía crónica del injerto aparecen C4d+ en alta proporción (40-70% según estudios) que confieren más rechazos y mayor pérdida del injerto.
- El proceso de acomodación es una serie de cambios antigénicos que sufre el injerto para «burlar» los Ac creados contra él y evitar el rechazo, quedando depositados los C4d en la biopsia.

Púrpura de Schönlein-Henoch y trasplante renal

Garro J, Blasco M, Torregrosa JV

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSM) es una vasculitis sistémica que afecta a vasos de pequeño calibre. Se caracteriza por la aparición de púrpura palpable en miembros inferiores, dolor abdominal y artralgias. Habitualmente, afecta a niños de entre 2 y 5 años, siendo la vasculitis más frecuente en la infancia. No obstante, existen numerosos casos confirmados en la literatura de aparición en edad adulta.

La etiopatogenia de la misma es desconocida y multifactorial. Su asociación se ha descrito a determinados subtipos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA B35), así como a defectos del sistema inmune (síntesis IgA anómala), infecciones, fármacos y neoplasias.

La afectación renal en la PSM se estima en torno al 33% en los niños y al 63% en los adultos. Típicamente, se presenta en forma de hematuria y proteinuria de rango no nefrótico, pero el espectro de manifestaciones es amplio y variado (figura 1).

Histológicamente, se caracteriza por el depósito de IgA a distintos niveles y lesiones, que varían desde cambios mínimos a proliferación mesangial focal o difusa que se pueden acompañar de formación de semilunas en extensión variable.

El curso evolutivo de la nefritis asociada a PSH depende de numerosos factores, entre los que destaca la agresividad histológica en el momento del diagnóstico. El 25% de los pacientes a los 10 años

y el 40% a los 20 años presentan grados avanzados de insuficiencia renal.

En cuanto al tratamiento de la PSM, son diversas las terapias que se han ensayado intentando detener la activación inmunológica; corticoides asociados a inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina) han demostrado su eficacia en el control de la enfermedad. El papel de nuevos inmunomoduladores, como micofenolato o rituximab, y la utilización de recambios plasmáticos, tiene por el momento escasa evidencia científica.

A continuación, presentamos el caso de un paciente con PSM, que experimentó una evolución tórpida tras el trasplante renal.

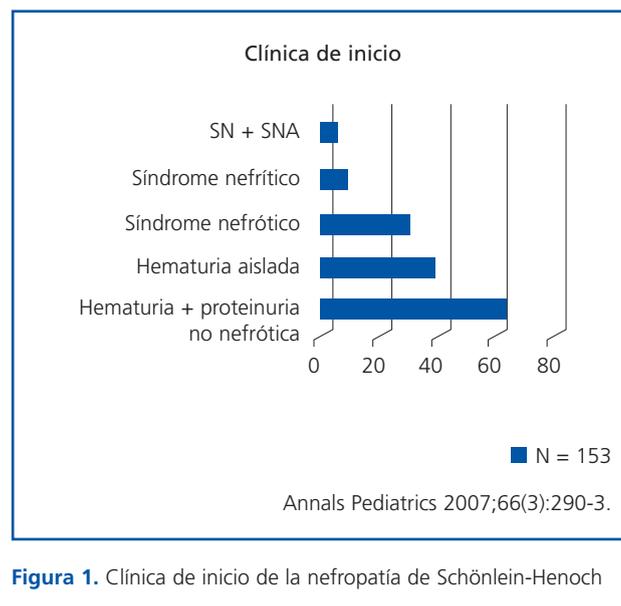


Figura 1. Clínica de inicio de la nefropatía de Schönlein-Henoch

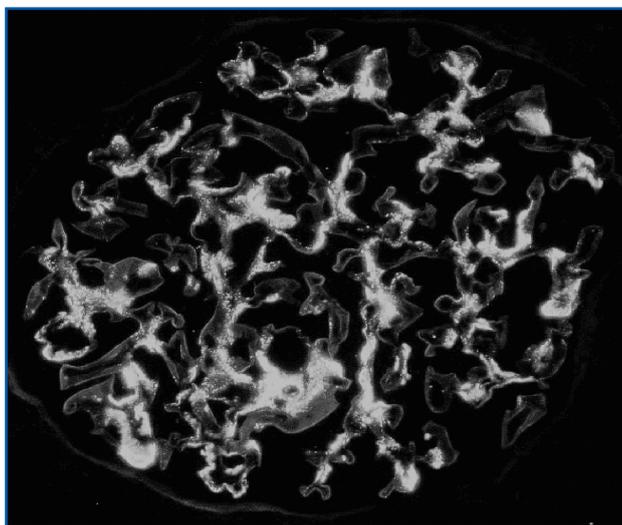
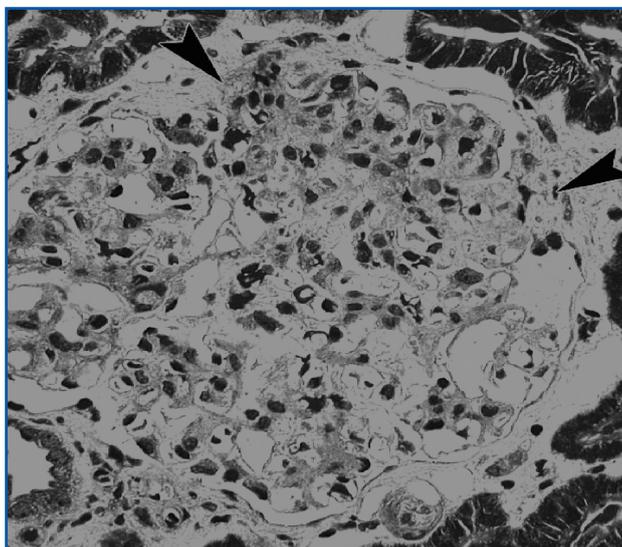


Figura 2. Biopsia renal. MO e inmunofluorescencia (+IgA).

CASO CLÍNICO

Mujer de 13 años sin antecedentes personales de interés. Como antecedentes familiares reseñables, el padre se encontraba en estudio por hematuria persistente.

El cuadro clínico se inició en 1993 con la aparición de dolor abdominal difuso, púrpura en extremidades y fracaso renal agudo. En ese momento, se constató una creatinina plasmática de 1,8 mg/dl y una proteinuria de 1,5 g en la orina de 24 h. El sedimento de orina no presentó alteraciones. Ante los hallazgos descritos, se realizó biopsia renal, con el resultado de

«GN membrano-proliferativa con presencia de semi-lunars >50% de los glomérulos. Inmunofluorescencia positiva para IgA» (figura 2).

Con los datos obtenidos, la paciente fue diagnosticada de PSH con afectación renal en forma de GNMP y semi-lunars en más del 50% de los glomérulos. Recibió múltiples tratamientos (corticoides, ciclofosfamida, ciclosporina) con escasa respuesta, motivo por el que seis años más tarde recibió un trasplante de donante cadáver en fase de prediálisis.

La función renal se mantuvo estable hasta noviembre de 2000 (16 meses tras el trasplante), momento en el que la creatinina plasmática aumentó a 2 mg/dl y apareció proteinuria de 2 g en 24 h. Ante esta situación, se realizó una biopsia del injerto renal, que informó de una «glomerulonefritis mesangial. Inmunofluorescencia positiva para IgA compatible con recidiva de la enfermedad de base sobre el riñón trasplantado».

Para intentar frenar el nuevo brote de la enfermedad, se administraron tres bolos de metilprednisolona prácticamente sin respuesta (figura 3). El deterioro funcional progresó al iniciar tratamiento sustitutivo renal en 2001 (29 meses tras el trasplante). La paciente permaneció en HD durante dos años, y en 2003 recibió un segundo trasplante renal de donante cadáver.

Analizando la evolución del segundo injerto renal, se detectó a los 14 meses una proteinuria en rango nefrótico. La función renal estaba, en esta ocasión, conservada. Se procedió a biopsia renal. El informe anatómopatológico puso de manifiesto la presencia de «glomerulonefritis mesangial con depósito de IgA en la inmunofluorescencia».

Se trató, por tanto, de una nueva recidiva sobre el segundo trasplante renal. Dada la ausencia de respuesta a los corticoides en el episodio previo, en esta segunda recidiva se consideró oportuno administrar bolos de ciclofosfamida (en número de seis). La proteinuria se consiguió controlar tras el sexto bolos, llegando a negativarse (figura 4).

En resumen, hemos presentado el caso de una paciente afecta de PSH con marcada actividad histológica al diagnóstico (semi-lunars >50% de los glomérulos), que

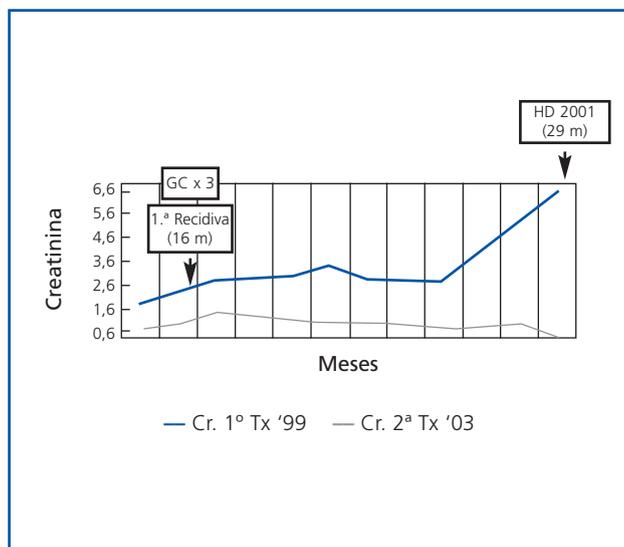


Figura 3. Evolución de Cr sérica (1.º y 2.º trasplante)

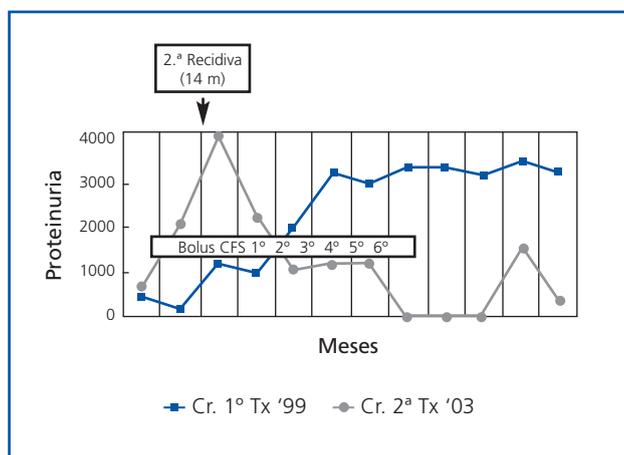


Figura 4. Evolución de la proteinuria (1.º y 2.º trasplante).

ha presentado recidiva de su enfermedad en un primer y en un segundo trasplante renal.

DISCUSIÓN

Las glomerulonefritis representan el 30% de las causas conocidas de enfermedad renal terminal en los pacientes trasplantados, y la glomerulonefritis IgA-PSH un 10% de ellas.

Aunque la recidiva de la enfermedad glomerular es una causa importante de pérdida de función del injerto renal, poco se sabe acerca de los factores que la precipitan. Clínicamente, se comporta de manera

similar a la enfermedad primaria: microhematuria, proteinuria aislada, deterioro en la función renal o hipertensión arterial son las formas más frecuentes de aparición.

La introducción de nuevos agentes inmunosupresores ha hecho descender la tasa de rechazo agudo y de la entidad hasta ahora conocida como «nefropatía crónica del injerto». El prolongar la vida del injerto aumenta la posibilidad de recurrencia, adquiriendo ésta un papel más importante. Un estudio recientemente publicado determinó que la tercera causa de pérdida del injerto, por detrás del rechazo crónico y de la muerte con injerto funcionante, fue la recidiva de enfermedad de base.

La tasa de recurrencia en la PSH es difícil de precisar, ya que no existe unificación de criterios en cuanto a la realización de biopsias renales. La recurrencia clínica se sitúa alrededor del 13-30%, siendo la recurrencia histológica del 40-60%. El riesgo de pérdida del injerto renal, tras la aparición de recurrencia clínica, es del 18%. Analizando los datos existentes en la literatura, los factores que se asocian a un mayor índice de recidiva son:

1. Rápida evolución a estadios finales de enfermedad renal al diagnóstico.
2. Asociación a HLA B35.
3. El grado de actividad histológica al diagnóstico.
4. Pérdida de injerto previo por recidiva de glomerulonefritis primaria.
5. Trasplante de donante vivo emparentado (asociación genética).

Para prevenir la recidiva de esta entidad, no existe ningún tratamiento específico. El control de los factores de riesgo, el seguimiento estrecho de los pacientes de riesgo y evitar fármacos nefrotóxicos es de vital importancia. Establecer la realización de biopsias de protocolo podría ser útil en la detección precoz de la recidiva de la enfermedad.

Una vez establecido el diagnóstico de recidiva, las opciones terapéuticas se limitan a la utilización de citotóxicos: ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida y corticoides se han ensayado con resultados, en ocasiones, contradictorios. El papel de nuevos fármacos empleados en otros tipos de patologías como micofenolato, rituximab o la realización de recambios plasmáticos, tiene por el momento escasa validez científica.

Recuperación de la función renal en paciente trasplantado renal en hemodiálisis

Troya M, Ibernón M, Bonal J, Cañas L, Sánchez A, Bonet J

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia a una mayor morbimortalidad cardiovascular. Las muertes causadas por enfermedad cardiovascular (ECV) son de un 44% de los pacientes con ERC.

Los pacientes en programa de diálisis presentan entre el 40-75% de ECV, con una mortalidad de entre el 30 y el 40%, según el registro español del año 2002, siendo un 20% de estas muertes por infarto agudo de miocardio. En el paciente trasplantado renal, la mortalidad por ECV es dos veces superior que en la población general, y es la primera causa de muerte en estos pacientes.

Se han descrito diversos factores de riesgo en el desarrollo de la ECV, entre ellos se encuentran los factores clásicos, que incluyen la edad avanzada, el sexo, la obesidad, el consumo de tabaco, la vida sedentaria, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) y la dislipemia. Aunque también pueden intervenir otros factores propios de la ERC, como la anemia, las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, la homocisteína, la lipoproteína (a), la proteína C reactiva 4,5 y la uremia. En los individuos con trasplante renal se añaden a los factores clásicos otros factores relacionados con el tratamiento inmunosupresor y el propio trasplante, como la insuficiencia renal, la presencia de proteinuria, la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la infección por citomegalovirus.

Sabemos que la aterosclerosis se acelera en los pacientes en tratamiento renal sustitutivo, y a la vez, la ERC

es por sí misma un factor de riesgo para la ECV. Por lo que se plantea si se debería considerar la realización de prevención secundaria de ECV en los pacientes con ERC.

CASO CLÍNICO

Varón de 68 años con antecedentes de hábito tabáquico, HTA de larga evolución en tratamiento con cuatro fármacos (nitratos, hidralazina, beta-bloqueante y doxazosina), DM tipo 2 insulino-dependiente y pluricomplejada con retinopatía diabética, vasculopatía periférica aguda, cardiopatía isquémica y nefropatía diabética. La cardiopatía isquémica debutó en forma de angor, por lo que se le realizó un cateterismo cardíaco que requirió la colocación de dos *stents* en la descendente anterior y dos más en la arteria coronaria derecha. Además, presentaba una fibrilación auricular crónica en tratamiento con digoxina y anticoagulación con dicumarínicos. A raíz de una tumoración renal, precisó nefrectomía derecha. Se le diagnosticó una insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética en un paciente monorreno, que precisó programa de HD a los tres años del diagnóstico, y un año después se realizó trasplante renal de donante cadáver, que se colocó en la fosa ilíaca izquierda, quedando con función renal subóptima, y aclaración de creatinina de 20 ml/min.

A los nueve años del trasplante, el paciente presentó un nuevo episodio cardiovascular en forma de infarto agudo de miocardio Killip IV, con progre-

sión de la enfermedad de tres vasos, y se añadió una nueva lesión ostial en tronco común diagnosticado por cateterismo, por lo que requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. En este contexto, se precisó inicio de HD por fracaso renal y edema agudo de pulmón refractario al tratamiento médico. Una vez superado el evento cardiovascular, el paciente no recuperó la función renal basal y se consideró tributario de continuar con el tratamiento renal sustitutivo de forma permanente. Posteriormente, presentó clínica de claudicación intermitente bilateral de predominio derecho y se inició el estudio de vasculopatía periférica con una arteriografía de las extremidades inferiores, que mostró los dos ejes femoropoplíteos con arterias femorales superficiales calcificadas, de forma difusa, con múltiples estenosis arrosariadas y permeabilidad parcial bilateral. Se colocaron dos *stents* solapados en la lesión estenótica de la arteria ilíaca externa derecha con repermeabilización completa, quedando pendiente la repermeabilización izquierda.

Un mes más tarde, ingresó de nuevo en nuestro hospital por sepsis de origen endovascular por *Staphylococcus epidermidis* en paciente portador de catéter tunelizado yugular derecho y angor hemodinámico. Al continuar con la sintomatología compatible con claudicación intermitente, esta vez únicamente a la altura de la extremidad inferior izquierda, se realizó una nueva arteriografía de la vascularización de las extremidades inferiores, que mostró una lesión estenótica del 30% al inicio de la arteria ilíaca común izquierda y del 90% en la arteria ilíaca externa izquierda por encima de la anastomosis con la arteria del injerto renal (figura 1). Por ello, se procedió a la colocación de un *stent* de 8 x 39 mm a dicha altura, por encima de la anastomosis del injerto renal con repermeabilización completa e imagen de nefrograma con perfusión homogénea de todo el injerto renal (figura 2). En esta secuencia de imágenes, se puede observar el doble *stent* colocado previamente en la arteria ilíaca externa derecha (figura 3). Inmediatamente después de la repermeabilización del injerto renal, el paciente presentó aumento de la diuresis habitual, que era de 500 ml al día, con mejoría de

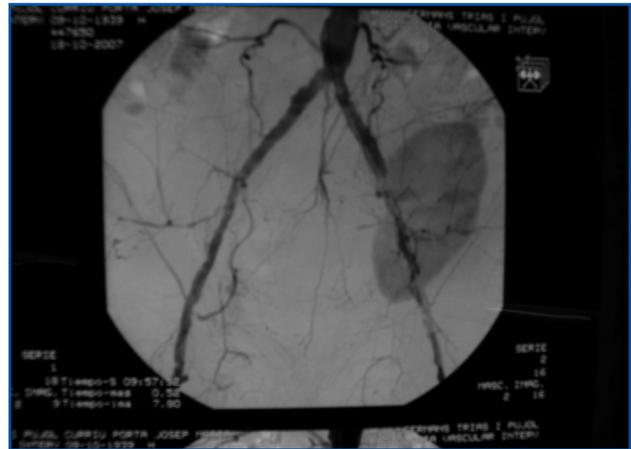


Figura 1. Arteriografía de extremidades inferiores que muestra lesión estenótica del 30% al inicio de la arteria ilíaca común izquierda y del 90% en la arteria ilíaca externa izquierda, por encima de la anastomosis, con la arteria del injerto renal en fosa ilíaca izquierda.

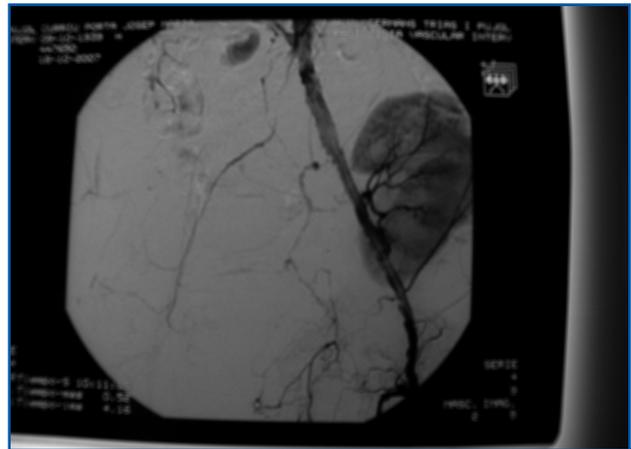


Figura 2. Arteriografía de extremidades inferiores donde se visualiza el *stent* colocado en la arteria ilíaca externa que con buena repermeabilización posterior de la propia arteria y que muestra nefrograma del parénquima del injerto renal.

la función renal, quedando al final con un aclaramiento de creatinina de 20 ml/min. Dada la situación actual del paciente, se decidió comprobar la vascularización del injerto renal, y se realizó una ecografía Doppler de éste, que mostró un riñón de 11 cm con buena diferenciación corticomedular y adelgazamiento cortical; los flujos arteriales y venosos estaban presentes con ausencia de diástole.



Figura 3. Arteriografía de extremidades inferiores donde se puede ver el doble *stent* colocado previamente en la arteria iliaca externa derecha y el *stent* colocado en último lugar en la arteria iliaca externa izquierda.

El paciente presentó una rápida recuperación permanente de la función renal, permitiendo la retirada del programa de HD de forma definitiva.

DISCUSIÓN

En el momento que un paciente trasplantado renal presenta pérdida del injerto renal, se buscan diversas etiologías para explicar la situación producida, las más habituales son la nefropatía crónica del trasplante y los fármacos nefrotóxicos. Pero, actualmente, los pacientes trasplantados renales son cada vez más añosos, con más patología cardiovascular, y esto influye en la supervivencia del injerto renal. Este caso pone de manifiesto que tenemos que empezar a ser conscientes de que la insuficiencia renal crónica del injerto puede estar producida por una lesión aterosclerótica y esta entidad debe incluirse en el diagnóstico diferencial del fracaso renal en el paciente trasplantado.

Por último, llama la atención que después de cuatro meses de hipoperfusión de un injerto renal, el paciente pueda recuperar la función basal que presentaba al restablecer el flujo sanguíneo. Esto nos hace plantear hasta cuándo es viable un riñón no correctamente vascularizado.

Rechazo humoral crónico

López Muñiz A

Servicio de Nefrología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña

INTRODUCCIÓN

El rechazo crónico, mediado por anticuerpos, es una entidad descrita recientemente, que requiere determinados criterios histológicos e inmunológicos para su diagnóstico. Se asocia a la presencia de anti HLA y depósito de C4d en tejido, aunque su etiopatogenia no se encuentra totalmente definida. Este hecho implica la ausencia de tratamiento específico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 21 años, hipertensa y diagnosticada de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) de etiología no filiada, que inicia tratamiento sustitutivo (diálisis peritoneal) a los 8 años de edad. Dos meses después, recibió un trasplante renal de donante cadáver, siendo el injerto funcionante (episodio de rechazo celular agudo al noveno día después del trasplante, con buena respuesta a tratamiento empírico con corticoides). A los 14 años, presentó deterioro de la función renal y proteinuria. Se realizó biopsia del injerto, compatible con glomerulopatía del trasplante y rechazo crónico. Reinició hemodiálisis (HD) tres años después por sintomatología urémica.

Recibió un segundo trasplante de donante vivo (madre) a los 17 años de edad, compartiendo grupo sanguíneo, haplotipo y prueba cruzada negativa. Injerto inicialmente funcionante (Crp: 1,9), recibiendo triple inmunosupresión con tacrólimus, micofenolato de mofetilo (MMF) y prednisona.

A los 21 años de edad, la paciente presentó deterioro de función renal (Crp: 1,9-4,3) y proteinuria (2,24 g/24 h), sin sintomatología acompañante, motivo por el cual se realizó biopsia del injerto (figura 1), con los siguientes hallazgos:

- MO: engrosamiento de las membranas basales con dobles contornos y glomerulitis, con intensa fibrosis intersticial y atrofia tubular.
- IF: depósitos intensos y difusos de capilares peritubulares.
- ME: laminación de la membrana basal de capilares peritubulares.

Se realizó estudio inmunológico, obteniéndose anticuerpos anti-HLA clase I discretamente elevados y anti-HLA clase II muy elevados (14.300).

Diagnóstico

Rechazo humoral crónico.

Tratamiento

Se aumentó la inmunosupresión (aumento de la dosis de tacrólimus y del MMF, que posteriormente se redujo por intolerancia digestiva). Recibió cuatro dosis de gammaglobulina iv., y posteriormente se realizaron cinco sesiones de plasmáferesis, y se administraron cuatro dosis de rituximab en cuatro semanas.

Evolución

Tras finalizar el tratamiento, la paciente presentaba una ligera mejoría de la función renal (Crp: 2,9), con

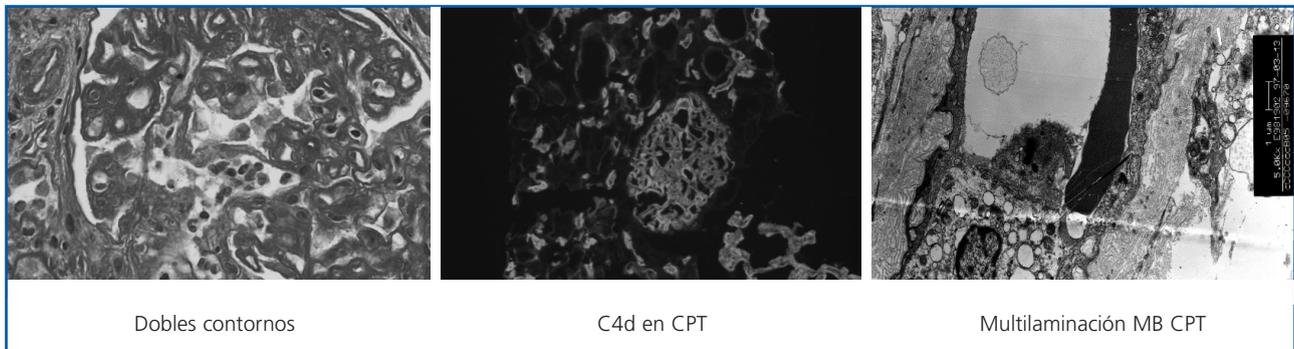


Figura 1. Biopsia del injerto renal.

persistencia de proteinuria en rango nefrótico (500 mg/dl, medido por tiras reactivas), decidiéndose el alta con seguimiento estrecho en consultas externas.

DISCUSIÓN

El rechazo humoral crónico (mediado por anticuerpos) es una entidad que se incluye por primera vez en la clasificación de Banff en 1995, y que ha adquirido importancia en los últimos años. Para su diagnóstico se requiere la evidencia de lesión crónica (duplicación de membrana basal glomerular, fibrosis intersticial o atrofia tubular, fibrosis intimal sin elastosis y/o multilaminación de capilares peritubulares), evidencia de acción de Ac en tejidos (C4d positivo, determinado por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica) y evidencia de Ac anti-HLA. La presencia en un paciente de Ac anti-HLA y C4d positivo en la biopsia se correlaciona con una disfunción y con un mal pronóstico del injerto.

Colvin et al. proponen un esquema teórico de la etiopatogenia del rechazo crónico mediado por anticuerpos, a través de cuatro fases: 1) Ac circulantes; 2) Depósito de C4d en tejidos; 3) Lesión injerto; 4) Disfunción injerto. Es llamativo que los anti-HLA pueden producir C4d y glomerulopatía del trasplante, pero debido a su acción intermitente, pueden no ser detectados.

No existe un tratamiento definitivo para el rechazo crónico mediado por anticuerpos, ya que la historia natural no está bien definida y es difícil controlar con drogas a largo plazo a los linfocitos B y a las células plasmáticas. La mayor parte de los protocolos incluyen una combinación de inmunoglobulinas, plasmaféresis, antilinfocitarios, rituximab y aumento de inmunosupresores. El pronóstico del injerto a largo plazo conlleva, en un alto porcentaje de los casos, la reinclusión en programa de tratamiento sustitutivo.

Litiasis en injerto renal

Slon MF

Departamento de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria es una complicación rara del trasplante renal, pero con una elevada morbilidad, dadas las características de estos pacientes. Su etiología es multifactorial (tabla 1), y entre los factores litogénéticos implicados se han señalado: la infección urinaria recurrente, la obstrucción del tracto urinario, la presencia de cuerpos extraños, los factores metabólicos, los fármacos o la transferencia con el propio injerto. A pesar de la alta prevalencia de alteraciones metabólicas en estos pacientes, la incidencia de litiasis es baja. Se han utilizado distintos procedimientos terapéuticos para su resolución, procurando utilizar los menos invasivos, ante la posibilidad de recurrencia y para preservar la función del injerto. La presencia de litiasis en el donante renal cadáver no es una razón para rechazar el órgano.

CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años de edad trasplantada renal el 20 de octubre de 1997 por insuficiencia renal crónica terminal secundaria a poliquistosis hepatorenal. Antecedentes de interés:

- Febrero de 2002: colocación de catéter doble J por hidronefrosis III/IV, secundaria a estenosis del trayecto intravesical del uréter.
- Julio de 2002: retirada de catéter doble J.
- Septiembre de 2003: evidencia de dos litiasis en el interior del injerto renal, (visto mediante ecografía-doppler), la mayor <12 mm sin dilatación del sistema colector, urocultivo negativo y sin alteración de

la función renal, por lo que se mantuvo actitud conservadora. Revisiones ecográficas anuales sin aumento de los cálculos ni dilatación del sistema colector (última ecografía junio de 2007).

- Infecciones urinarias de repetición. Última en diciembre 2007: pielonefritis por *Proteus mirabilis*, con buena respuesta al tratamiento antibiótico.
- Nefrectomía de riñón derecho.
- HTA en tratamiento médico con adecuado control. Hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con disfunción diastólica estadio 1.
- ACxFA con respuesta ventricular rápida, controlada con tratamiento farmacológico.

En tratamiento con: 50 mg de ciclosporina cada 12 horas; 500 mg de micofenolato mofetil (MMF) -0-750 mg; 400/800 mg de septrim «norm» (0-0-1); 200 mg de Trangorex® (1-0-0 excepto jueves y sábados); 5 mg de dilutol (1-0-0, L-M-V); 0,5 mg de rocaltrol (0-0-1, L-M-V); uralyt urato (0-0-1); 10 mg de decardyl (0-0-1); 5 mg de Tranxilium® al acostarse.

Acudió a urgencias por cuadro de disuria de cinco días de evolución, con hematuria macroscópica sin coágulos, polaquiuria y tenesmo vesical. No presentaba nicturia, astenia ni anorexia. Sin fiebre ni sensación disérmica; ni cefalea. Sin dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea. Resto sin alteraciones.

Exploración física

TA: 169/72 mmHg; FC: 76 lpm; temperatura: 36,5 °C. Estado general regular. Palidez cutánea. Cuello: no

adenopatías. Sin plétora yugular. Auscultación cardíaca: ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular fisiológico. Abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpación. No masas ni megalias. Injerto renal en fosa ilíaca derecha, no doloroso a la palpación ni aumentado de tamaño. Murphy y Blumberg negativos. Ruidos hidroaéreos presentes. Puño-percusión renal bilateral negativas. Extremidades: sin edemas. Pulsos periféricos presentes.

Se solicitó un estudio analítico en sangre y orina donde se constató:

Sangre:

- s-proteína C reactiva: 19,2 mg/dl
- p-ionograma: Na: 142 mEq/l; K: 4,3 mEq/L; cloruro: 106 mEq/l; CO₂ total: 28,7 mEq/l; anion restante: 7,3 mEq/l.
- p-creatinina: 1,9 mg/dl; p-urea: 0,89 g/l; MDRD: 28 ml/min/1,73 mE2.
- Hemograma: hematíes: 4,78 10E12/L; Hb: 13,3 g/dl; Hto: 42,9%; VCM: 90,0 fl; HCM: 27,8 pg; CHCM: 30,9 g/dl; plaquetas: 188 10E9/l; leucocitos: 12,7 10E9/l; neutrófilos: 77,7%; neu: 9,85 10E9/l; linfocitos: 11,7%; lin: 1,48 10E9/l; monocitos: 7,5%; mon: 0,52 10E9/l; eosinófilos: 1,7%; eos: 0,12 10E9/l; basófilos: 0,4%; bas: 0,03 10E9/l.
- Ciclosporina (monitorización): 121,80 ng/ml.

Orina:

- Anormales y sedimento: densidad: 1,015; pH: 8,0; proteínas: 100,00; acetona: negativo; glucosa: negativo; bilirrubina: negativo; urobilina: negativo; hemoglobina: +++; nitritos: positivo; leucocitos: +++; sedimento: intensa bacteriuria. Incontable número de hematíes y leucocitos.
- Cultivo orina. bacteriológico: células epiteliales: 0/μL. hematíes: 250/μL. leucocitos: 125/μL. cultivo: *Proteus mirabilis*. Recuento: 100.000 ufc/ml.

Debido a los hallazgos en la analítica compatibles con infección de orina, se realizó un estudio de imagen mediante:

1. Ecografía Doppler trasplante renal:

Injerto renal de 13 cm de diámetro situado en la fosa ilíaca derecha, con una correcta diferencia-

ción córtico-medular. En el interior del sistema excretor se observaron múltiples litiasis de gran tamaño, sin detectarse dilatación del sistema excretor. No se observaron litiasis en la vejiga. El estudio Doppler demuestra unos índices de resistividad entre 0,73. Riñón nativo izquierdo con múltiples quistes, sin detectarse lesiones nodulares. Nefrectomía derecha.

- Se recomienda la realización de una radiografía de abdomen en vacío decúbito para descartar la presencia de un cálculo coraliforme.

2. Abdomen vacío decúbito:

Se observaron dos grandes calcificaciones, correspondientes a un cálculo coraliforme, descrito en el estudio ecográfico. Calcificaciones grumosas proyectadas sobre la sombra renal izquierda, en relación con poliquistosis renal. Nefrectomía derecha.

3. TAC de abdomen:

Injerto renal en fosa ilíaca derecha con presencia de una litiasis coraliforme que ocupa todos los cálices y la pelvis renal.

En base a estos hallazgos, se diagnosticó de litiasis coraliforme en injerto renal sin repercusión sobre la función renal. Se inició tratamiento antibiótico con Augmentine® (cultivo de orina positivo para *Proteus mirabilis*).

Se realizó estudio metabólico que mostró:

Sangre:

- s-colesterol: 160 mg/dl.
- s-calcio: 9,8 mg/dl; s-fosfato inorgánico: 3,3 mg/dl; s-PTH intacta: 123,00 pg/ml.
- s-ácido úrico: 7,3 mg/dl.
- p-creatinina: 1,9 mg/dl. MDRD 28 ml/min/1,73 mE2.

Orina (volumen: 1.300 ml/24 h):

- o-creatinina: 140,1 mg/dl.
- o-calcio: 9,20 mg/dl; calcio urinario: 120 mg/24 h
- o-ácido úrico: 111 mg/dl; ácido úrico urinario: 1443,0 mg/24 h.
- o-fosfato inorgánico: 73,00 mg/dl; fosfato urinario: 949 mg/24 h.
- o-oxalato: 38,60 mg/24 h.
- o-citrato: 429,00 mg/24 h.

Tabla 1. Clasificación de la nefrolitiasis.

<p>1. Cálculo de calcio:</p> <p>a. Litiasis cálcica idiopática</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiper calciuria - Hipocitraturia - Hiperuricosuria - Hiperoxaluria - Bajo volumen urinario - Sin efectos de riesgo identificados <p>b. Litiasis cálcica secundaria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperparatiroidismo - Acidosis tubular renal - Sarcoidosis y otros estados granulomatosos - Hiperoxaluria - Fármacos <p>2. Cálculos de ácido úrico</p> <p>3. Litiasis infecciosas (cálculos de estruvita)</p> <p>4. Cálculos de cistina</p>
--

- Análisis de cálculo renal: composición: **fosfato cálcico apatítico (apatita) 90% oxalato cálcico 10%**.

Tratamiento

Se solicitó consulta con Urología para valorar la litiasis renal. El 4 de marzo de 2008, se realizó la primera sesión de litotricia, previa colocación de catéter ureteral cursando sin incidencias. Se inició tratamiento con 125 mg de ácido acetohidroxámico (uronefrex®), a razón de un comprimido cada 8 horas. El 26 de marzo se realizó una segunda sesión de litotricia de forma ambulatoria.

La paciente permaneció asintomática a la espera de completar tratamiento (a pesar de las dos sesiones de litotricia, permanecen restos del cálculo).

DISCUSIÓN

La aparición de litiasis en el riñón trasplantado representa una de las complicaciones menos frecuentes. Presenta una incidencia menor del 1-2% asociada a elevada morbilidad, por tratarse de pacientes con un riñón único funcionando en tratamiento inmunosupresor.

Su etiología es multifactorial, y entre los factores litogénicos implicados más descritos se encuentran:

- Alteraciones metabólicas (hiperparatiroidismo, hiperuricemia) y de la excreción urinaria (acidosis tubular renal, hipocitraturia, hiperuricosuria, hiperoxaluria, hiper calciuria).
- Procesos infecciosos. Especialmente gérmenes ureolíticos: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella sp*, *Serratia sp*, etc., que poseen una enzima (ureasa) capaz de catalizar la transformación de urea urinaria en amoníaco y radicales libres, originando una intensa alcalinización de orina que potencian la precipitación de fosfato amónico magnésico o «estruvita» y de carbonato-apatita.
- Procesos obstructivos.
- Presencia de cuerpos extraños en contacto con la orina que actúan como matriz del cálculo (catéteres ureterales, reimplante ureteral, sutura no absorbible).
- Bajo volumen urinario.
- Litiasis preexistentes en el donante.
- Fármacos: vitamina D y quelantes de fósforo cálcicos (favorecen litiasis cálcicas), ciclosporina A (aumenta la uricemia y la uricosuria; acidifica la orina, lo que contribuye a la formación de cálculos de ácido úrico).

La formación de litiasis en el tracto urinario es un proceso complejo, en el cual las alteraciones de los componentes moleculares de la orina desempeñan un importante papel promoviendo o inhibiendo la nucleación y agregación microcristalina, así como el crecimiento del cálculo. La composición de los cálculos en el injerto renal no difiere de los observados en pacientes no trasplantados. La localización de los litos es predominante en los cálices, así como en múltiples sitios.

La baja incidencia de litiasis entre los pacientes trasplantados es sorprendente, puesto que la mayoría de los pacientes trasplantados están potencialmente expuestos a una alta prevalencia de alteraciones metabólicas que incrementarían el riesgo litogénico.

La elevada diuresis, y por tanto, la ausencia de sobresaturación de solutos en orina podría explicar la reducida incidencia de formación de cálculos en este grupo de pacientes.

En cuanto a la presentación clínica, la aparición de un dolor cólico típico, secundario a la dilatación de la vía

excretora es rara, debido a la denervación del uréter del injerto. Cuadros de oligoanuria, infección urinaria de repetición, hematuria o deterioro de la función renal en el análisis de sangre, nos debe hacer descartar la existencia de litiasis en el riñón trasplantado.

El diagnóstico se realiza mediante ecografía o radiografía simple; en casos excepcionales se requiere una urografía o un TAC abdominal, para llegar al diagnóstico.

En el tratamiento del cálculo del injerto renal, hoy en día prácticamente son aplicables los mismos conceptos que rigen sobre los pacientes monorrenos. Existen distintos procedimientos terapéuticos para su resolución, procurando utilizar siempre el menos invasivo, ante la posibilidad de recurrencia y para preservar la función del injerto.

Según la Asociación Americana de Urología, el 85% de las litiasis ureterales son menores de 5 mm y se eliminan espontáneamente, produciéndose, en el 95% de los casos, la expulsión en el plazo de 40 días, sobre todo las localizadas en el uréter distal. Sin embargo, sólo un 20% de las litiasis mayores de 6 mm son expulsadas espontáneamente. Estos datos hacen recomendable la observación vigilada con analgesia en cálculos inferiores a 5 mm, no complicados, indicando el tratamiento instrumental ante la existencia de obstrucción, deterioro de la función renal, presencia de infección, hematuria masiva o crecimiento progresivo del cálculo.

La opción terapéutica seleccionada depende de las características del cálculo (localización, tamaño, consistencia y número), la morfología de la vía excretora, el estado del parénquima renal y el grado de función que presente. Dichas posibilidades son:

- a) La observación y vigilancia periódica: está indicada en los pacientes asintomáticos, con función renal normal, urocultivo estéril y en litiasis de pequeño tamaño (menor de 5 mm), situadas en cálices renales o en uréter, sin repercusión sobre la vía excretora; siendo necesario extremar la vigilancia al tratarse de pacientes monorrenos e inmunodeprimidos.
- b) La litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) es el tratamiento de elección en aquellos cálculos no complicados, situados en el riñón, menores de 2,5 cm y aquellos situados en el uréter, menores de 1,5 cm,

siempre y cuando no exista obstrucción distal al cálculo. En algunas series se han alcanzado tasas de éxito del 80%, siendo necesarias varias sesiones, sin un mayor número de complicaciones que en los riñones nativos.

- c) La ureterorenoscopia presenta la dificultad de acceder al uréter reimplantado, debido a su posición y angulación.
- d) El acceso percutáneo anterógrado estaría indicado cuando fracasan los tratamientos previos o existen alteraciones anatómicas (estenosis de la vía excretora). La localización superficial del riñón trasplantado facilita este abordaje. Se han atribuido dos complicaciones a este procedimiento quirúrgico, la fístula urinaria y el urinoma perirrenal, después de la retirada del catéter, debido al retraso en la cicatrización secundario al tratamiento con esteroides.
- e) La pielolitotomía abierta en un riñón trasplantado. Las indicaciones de la cirugía abierta de la litiasis del injerto renal ha quedado reservada a aquellos pacientes con cálculos de gran tamaño y



Figura 1. Radiografía simple de abdomen.

caso clínico

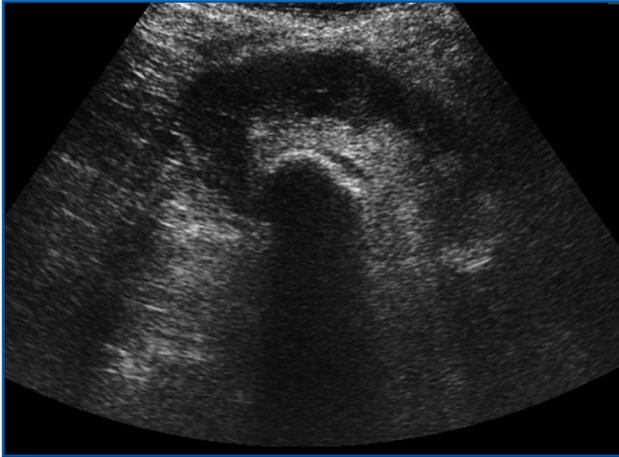


Figura 2. Ecografía Doppler renal.

difícil acceso o con patologías asociadas que requieren tratamiento asociado.

El tratamiento médico se utilizó en aquellos pacientes que presentaban alteraciones metabólicas corregibles, pero en la mayoría de los casos éste no es efectivo como única terapéutica, debiendo realizar otros procedimientos. El objetivo principal es la prevención de nuevos cálculos.

El seguimiento debe llevarse a cabo por lo menos durante cinco años.

Con respecto a las litiasis de fosfato de amonio magnésico o coraliforme (secundarias a procesos infecciosos), está indicado un tratamiento antibiótico específico, que aunque en la mayoría de las ocasiones no consigue negativizar la orina, al menos reduce la infección y desciende la producción de ureasa. Debido a que el tratamiento antibiótico no logra esterilizar el cálculo, la única terapia eficaz es la eliminación completa del cálculo (si quedan restos litiasicos, la recidiva llega hasta el 85%). También se utiliza tratamiento farmacológico con inhibidores de la ureasa (ácido hidroxámico). Para ser utilizados en litiasis infecciosas, se requiere una buena función renal (ya que la eliminación renal no es significativa con cifras de creatinina superiores a 2 mg/dl).

La litiasis en el donante suele transferirse de forma accidental al pasar desapercibida durante el trasplan-

te, debido a su pequeño tamaño. Se descubre en el posoperatorio al iniciar las primeras exploraciones complementarias.

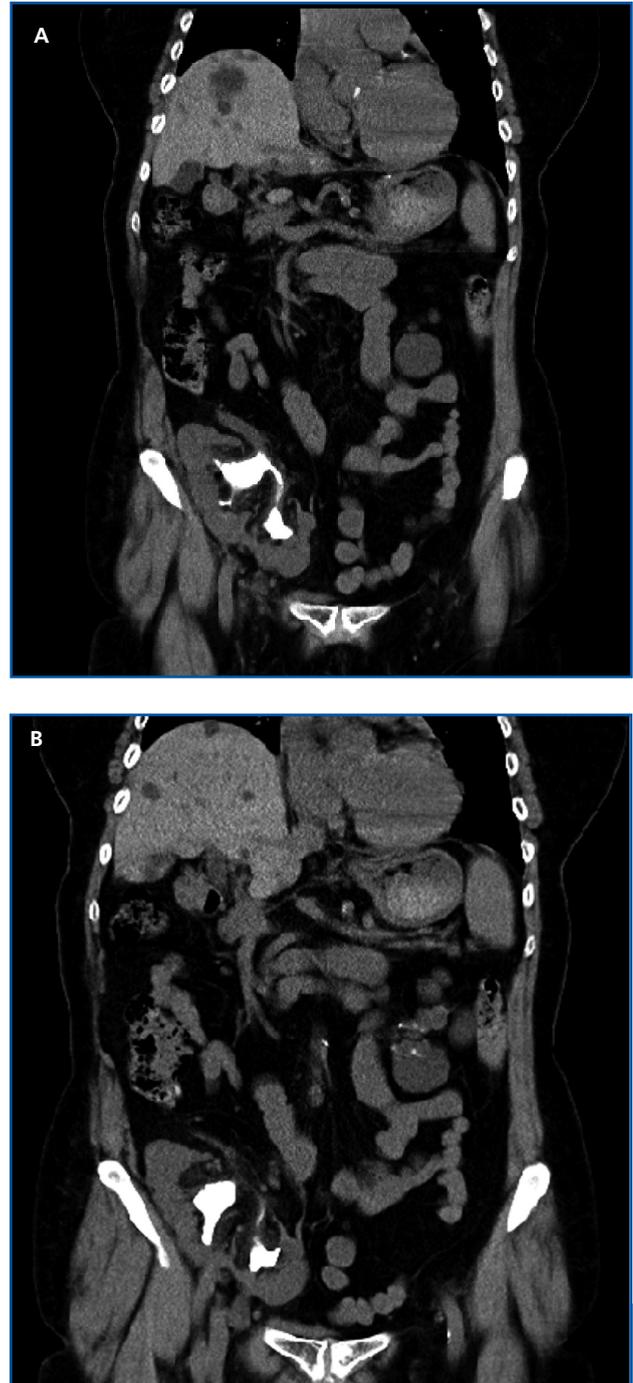


Figura 3.
TAC abdominal sin contraste.

En los casos de litiasis de tamaño significativo (más de 5 mm), detectadas en el donante previamente a la extracción, la utilización de cirugía de banco para su extracción ha demostrado ser una terapéutica efectiva, permitiendo la aceptación de injertos para trasplante, que de otro modo se habrían desestimado. En los cálculos calcílicos menores de 5 mm, la abstinencia terapéutica es la actitud recomendable con necesidad de seguimiento. Por lo tanto, la presencia de litiasis en el donante renal cadáver no es una razón para rechazar el injerto para el trasplante.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de litiasis es una complicación infrecuente en el trasplante renal, pero debe sospecharse en deter-

minados casos. Existen pocos estudios sobre cuáles son los factores que podrían determinar la baja incidencia de cálculos urinarios en este grupo de pacientes, que, por el contrario, están potencialmente expuestos a una alta prevalencia de alteraciones metabólicas, infecciones urinarias y cuerpos extraños (sutura, catéter, etc.), que incrementarían el riesgo litogénico. La elevada diuresis y, por tanto, la ausencia de sobresaturación de solutos en orina podría explicar la reducida incidencia de formación de cálculos en este grupo de pacientes. Existen distintos procedimientos terapéuticos para su resolución, debiéndose utilizar siempre el menos invasivo, ante la posibilidad de recurrencia y para preservar la función del injerto. El tratamiento de la litiasis en el injerto renal depende de las características del cálculo, de la vía urinaria y de los síntomas del paciente.

Síndrome hemolítico urémico, disfunción cardíaca y trasplante renal

López I, Luzón M, Sanjuán A

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de la población en diálisis, siendo la insuficiencia cardíaca un problema de primera magnitud en la población con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Así, estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que la enfermedad cardíaca es la primera causa de mortalidad de la población con enfermedad renal crónica avanzada. De hecho, los pacientes en hemodiálisis (HD) tienen hasta tres veces más riesgo de fallecer por enfermedad cardíaca que los sujetos de la población general.

Presentamos el caso de una paciente con microangiopatía Trombótica (MAT) de tórpida evolución, con desarrollo de ERCT e inicio de HD. Durante su estancia en diálisis, presentó una miocardiopatía con fracción de eyección deprimida, situación que se normalizó tras el trasplante renal.

CASO CLÍNICO

Mujer de 20 años de edad que acude al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por presentar cuadro febril de hasta 39 °C, acompañado de orinas color «coñac».

La paciente presentaba como antecedentes: alergia a la nacetilcisteína y al ibuprofeno, diagnóstico de síndrome hemolítico urémico (SHU). Había sufrido un primer brote hemolítico (plaquetopenia, anemia hemolítica microangiopática, aumento de LDH) a los

11 meses de edad con deterioro de la función renal (creatinina plasmática de 2,4 mg/dl como máximo valor; proteinuria de 2 g/l, y hematuria) e hipertensión arterial. Se realizó biopsia renal percutánea, con hallazgo de lesiones de microangiopatía trombótica, que se catalogó como SHU. El cuadro se solucionó con tratamiento médico de soporte (transfusión de plaquetas, plasma y concentrado de hematíes) sin secuelas en la función renal. Presentó un nuevo brote hemolítico a los cinco años de edad de características similares, con resolución espontánea y sin repercusión en la función renal.

En enero de 2005, acudió a Urgencias por orinas colúricas y cuadro febril. Con los antecedentes reseñados, y con la constatación analítica de anemia hemolítica y plaquetopenia, se inició el tratamiento pertinente para nuevo brote de MAT. A su ingreso presentaba una creatinina plasmática de 0,9 mg/dl, y durante su evolución se fue produciendo un deterioro progresivo de la función renal hasta llegar a una insuficiencia renal terminal.

Presentó una evolución prolongada y tórpida del brote hemolítico, que precisó de numerosas plasmaféresis (diarias durante cuatro meses) con administración repetida de concentrados de hematíes. Ante la falta de respuesta y la persistencia de datos de hemólisis, se administró vincristina, y dos meses después rituximab como último intento para controlar el brote hemolítico.

El 30 de abril de 2005, padeció un episodio de edema agudo de pulmón que no respondía al tratamien-

to médico, y que obligó a realizar ultrafiltración urgente. Coincidiendo con este suceso, se objetivó en un estudio ecocardiográfico un ventrículo izquierdo (VI) dilatado, gravemente hipocontráctil con una fracción de eyección del 10%. Con este dato, junto con la progresión de la afectación renal de la MAT (creatinina plasmática de 7 mg/dl) y oliguria, se decidió el inicio de HD periódica.

Durante su evolución en HD, los datos de hemólisis cesaron. Sin embargo, presentó un transcurso tormentoso, con múltiples dificultades de acceso vascular y problemas para control de volumen, presentando varios episodios de descompensación cardíaca. En el estudio ecocardiográfico realizado el 23 de marzo de 2006, se constató una fracción de eyección del 35% con VI dilatado e insuficiencia mitral III/IV).

El 2 de agosto de 2006, se llevó a cabo trasplante renal de donante cadáver, ABO compatible, con protocolo de FK, MMF, PDN y basiliximab.

La paciente evolucionó satisfactoriamente durante los meses posteriores, sin presentar nuevos episodios de MAT, con buena función del injerto y recuperación paulatina hasta normalización, de los datos de afectación cardíaca.

En su última revisión presentó: TA: 120/70; excelente estado general. Tratamiento actual: carvedilol FK: 1,5 mg/12 h; MMF: 500/12 h; y PDN: 2,5 mg/24 h.

Analíticamente: creatinina: 0,78 mg/dl; hemoglobina: 13 g/dl; hematocrito: 39% (sin rHuEPO); plaquetas: 241.000. Ausencia en orina de proteinuria o hematuria. Último ecocardiograma (5 de mayo de 2008): VI dimensión normal, grosor parietal normal, patrón diastólico normal. IM anecdótica. Vena cava inferior no dilata. FE: 62% (figura 1).

DISCUSIÓN

La insuficiencia cardíaca es un problema de gran importancia en nuestros pacientes en diálisis, ya

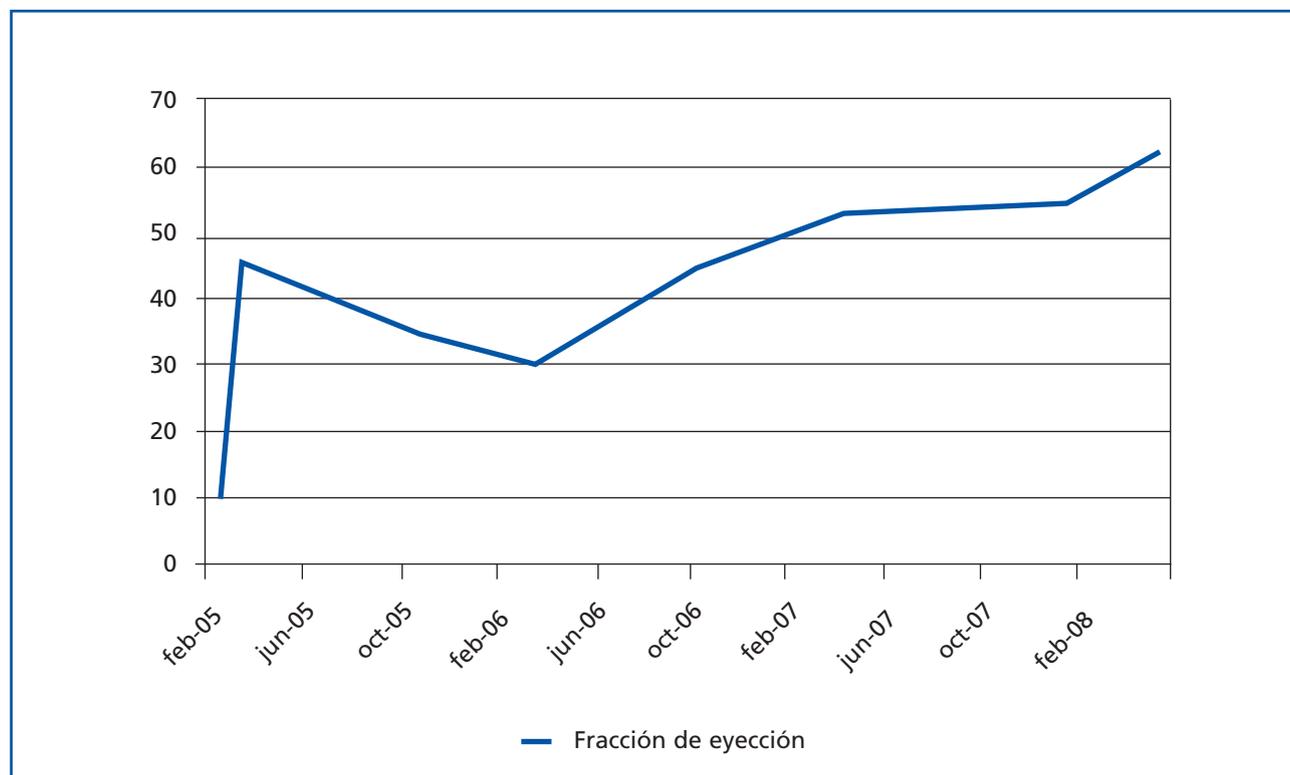


Figura 1. Evolución de la fracción de eyección VI.

caso clínico

que tiene un importante valor pronóstico, tanto en la supervivencia como en la calidad de vida de éstos.

Numerosos estudios confirman datos de una elevada incidencia y prevalencia, llegando a ser de 12 a 30 veces más frecuente que en la población general (del 36 al 40% de los sujetos en HD), siendo mayor en diabéticos, pacientes añosos y aquéllos con enfermedad coronaria. Esta elevada prevalencia determina un exceso de mortalidad que puede llegar a multiplicarse por tres, siendo la mortalidad a tres años comparable con aquellos sujetos que han padecido un evento coronario mayor (83% frente al 80%, respectivamente).

La etiología y el mecanismo de producción de la insuficiencia cardiaca no es conocido completamente. Se han invocado multitud de factores que participarían en el desarrollo de esta entidad (anemia, déficit de carnitina, hipalbuminemia, *shunt* arteriovenoso, hipertensión arterial y el posible papel de las toxinas urémicas), pero quizás ninguno sería *per se* capaz de producir dicha afectación.

A diferencia de la población general, en la que se han realizado multitud de estudios sobre intervenciones higiénicas y farmacológicas que mejoran el pronóstico de enfermos con insuficiencia cardiaca, se carecen de datos sobre qué medidas son capaces de mejorar la supervivencia de los pacientes en diálisis con enfermedad congestiva cardiaca. Cice et al. publicaron un estudio donde se valoraba el uso de carvedilol en pacientes en HD con cardiomiopatía dilatada, observando de forma significativa una mejoría de la fracción de eyección (de 26 al 35% tras un año de tratamiento), con disminución del volumen del ventrículo izquierdo y una mejoría de la clase funcional.

Con el avance del trasplante renal y el perfeccionamiento continuo de las técnicas quirúrgicas y del arsenal inmunosupresor disponible, lo que antes era casi una contraindicación para la realización de éste, ahora se está convirtiendo, quizás, en una indicación para trasplante con carácter «preferente».

Wolf et al. realizaron un estudio que comparaba la supervivencia de pacientes en HD en lista de espera de trasplante renal, frente a sujetos trasplantados, y demostraron una disminución de riesgo de fallecimiento del 68%.

En la literatura médica hay varios estudios que aportan pruebas de que el trasplante renal mejora de forma significativa la fracción de eyección, disminuye la dilatación y la masa del ventrículo izquierdo. Ferreria et al., en un estudio prospectivo sobre 24 pacientes, comparan la tensión arterial, el patrón de hipertensión arterial y diferentes parámetros cardiacos pre y postrasplante, encontrando mejoría significativa de estas variables analizadas. En otro estudio publicado por Ravinder, en 2005, sobre 103 pacientes, también se encontró mejoría de la fracción de eyección, aumentando, de media, de un 31,6% pretrasplante a un 52% postrasplante. En este mismo estudio, se evidenció una asociación significativa entre la mejoría de la fracción de eyección con la función del injerto renal, viendo que aquellos sujetos con disfunción del injerto presentan una menor mejoría que aquellos que mantenían normofunción del injerto.

El mecanismo por el cual el trasplante renal mejora la función cardiaca sigue siendo tema de controversia, pero se han encontrado datos directos e indirectos que demuestran que la normalización de la función renal y, por tanto, la normalización de las alteraciones derivadas de la enfermedad renal crónica sería el eje cardinal de la mejoría de la miocardiopatía. Se ha constatado que determinadas toxinas urémicas y el hiperparatiroidismo podrían tener un efecto deletéreo sobre la estructura y la función del miocardio. Así, con la normalización de la función renal y la consiguiente normalización de estas alteraciones, además de un mejor control del volumen (y por tanto de la presión arterial) y de la anemia (cuyo papel es bien conocido en la hipertrofia de ventrículo izquierdo) serían los mecanismos responsables de esta mejoría.

Por tanto, a la hora de evaluar a los pacientes que se incluyen en lista de espera de trasplante renal, la existencia de una miocardiopatía dilatada con una baja fracción de eyección (siempre que no sea de origen isquémico) no debería ser una contraindicación para este procedimiento, ya que en la actualidad hay suficiente evidencia que demuestra que el trasplante renal mejora la fracción de eyección, disminuye la dilatación de ventrículo izquierdo y regresa en gran parte la hipertrofia ventricular.

- Carrafiello G, Lagana D, Manzini M, Cuffari S, Cafaro T, Recaldini C, et al. Della radiologia interventistica nel trattamento delle complicanze del trapianto renale. *Radiol Med* 2005;110:249-61.
- Buturovic-Ponikvar J. Renal Trasplant Artery Stenosis. *Nephrol Dial Trasplant* 2003;18(5):74-7.
- Ruggenenti P, Mosconi L, Bruno S, Remuzzi A, Sangalli F, Lepre M, et al. Post-trasplant renal artery stenosis: The hemodynamic response to revascularization. *Kidney International* 2001;60:309-18.
- Pérez P, Esteban C, Muchart J, Callejas J.M. Tratamiento endovascular ed arteria iliaca primitiva post-trasplante renal. *Nefrología* 2004;6:596-99.
- Pérez Fentes D, Blanco Parra AM, Toucedo Caamaño V, Romero Burgos R, Puñal Rodríguez JA, Varo Pérez E. Complicaciones quirúrgicas post-trasplante renal. Estudio de 185 casos. *Actas Urol Esp* 2005;29(6):578-86.
- Patel N, Jindal R, Wilkin T, Rose S, Johnson M, Shah H, et al. Renal Arterial Stenosis in Renal Allografts: Retrospective Study of Predisposing Factors and Outcome after Percutaneous Transluminal Angioplasty. *Radiology* 2001;219:663-7.
- Sameer H, Danlami T, Waldemar G. Value of Doppler Ultrasound Hemodynamics in Assesment of Renal Artery Stenosis in Transplanted Kidneys: An Assesment of Patients after Percutaneous Transluminal angioplasty. *Saudi J. Kidney Dis Trasplant* 2001;12(2):157-63.
- Mackenzie EF, Poulding JM, Harrison PR, Amer B. Human polyoma virus (HPV): a significant pathogen in renal transplantation. *Proc Eur Dial Trasplant Assoc* 1978;15:352-60.
- Nickeleit V, Hirsch HH, Binet IF, Gudat F, Prince O, Dalquen P, et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(5):1080-9.
- Stolt A, Sasnauskas K, Koskela P, Lehtinen M, Dillner J. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. *J Gen Virol* 2003;84(6):1499-504.
- Toyoda M, Puliyananda DP, Amet N, Baden L, Cam V, Radha R, et al. Co-infection of polyomavirus-BK and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;80(2):198-205.
- Kristoffersen AK, Johnsen JI, Seternes OM, Rollag H, Degré M, Traavik T. The human polyomavirus BK T antigen induces gene expression in human cytomegalovirus. *Virus Research* 1997;52:61.
- Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N Engl J Med* 2000;342(18):1361-3.
- Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347(7):488-96.
- Binet I, Nickeleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999;67(6):918-22.
- Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, Zhu YR, Bresnahan BA, Cohen EP. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2005;68(4):1834-9.
- Nickeleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Trasplant* 2000;15(3):324-32.
- Chiurciu C, Ruggenenti P, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy in renal transplantation. *Ann Trasplant* 2002;7:28-33
- Ponticelli C, Banfi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transpl Int* 2006;19(10):789-94.
- Schwimmer J, Nadasdy TA, Spitalnik PF, Kaplan KL, Zand MS. De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: a comparison of hemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 2003;41:471-9.
- Matthew M, Edey MB, Mead PA, Saunders RE, Strain L. Association of a Factor H mutation With Hemolytic Uremic Syndrome Following a Diarrheal Illness. *American Journal of kidney Disease* 2008;51(3):487-90.
- Frémeaux-Bacchi V, Arzouk N, Ferlicot S, Charpentier B, Snanoudj R, Dürrbach A. Recurrence of HUS due to CD46/MCP mutation after renal transplantation: a role for endothelial microchimerism. *Am J Trasplant* 2007;7(8):2047-51.
- Seelier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA. Differential impact of complement mutations on clinical in atypical haemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(8):2392-400.
- Ahmad A, Aggarwal A, Sharma D, Dave HP, Kinsella V, Rick ME, et al. Rituximab for treatment of refractory/ relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am J Hematol* 2004;77:171-6.
- Edwards C, House A, Shahinian V, Knoll G. Sirolimus-based immunosuppression for transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Nephrol Dial Trasplant* 2002;17:1524-6.
- Ardalán MR, Shoja M, Tubbs SR, Etemadi J, Esmaili H, Khosroshahi HT. Thrombotic microangiopathy in the early post-renal transplant period. *Ren Fail* 2008;30(2):199-203.
- Heemskerk L, Scout-Douglas N, Yilmaz S, McLaughlin K. Resolution of thrombotic microangiopathy following renal transplant. *Nephrol Dial Trasplant* 2005;20:639-41.
- American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167:603-62.
- Thwaites GE, Duc Bang N, Dung NH. Dexamethasone for the treatment of tuberculosis meningitis in adolescents and adults. *N Eng J Med* 2004;351:1741-51.
- Bloom BR. Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control. *Tuberculosis. American Society for Microbiology. Washington DC* 2005.
- Jinkins JR, Gupta R, Hyun Chang K, Rodríguez Carvajal J. MR imaging of central nervous system tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995;33:771-786.
- Nau R, Sorgel F, Prange HW. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. *Clinical Pharmacokinetics* 1998;35:223-46.
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
- Benigni A, Morigi M, Perico N. The acute effect of FK506 and cyclosporine on endothelial cell function and renal vascular resistance. *Transplantation* 1992;54:775-80.
- Nakamura N, Fuchinoue S, Sato S, Hoshino T, Sawada T, Sageshima J, et al. Clinical and radiological features of two cases of Tacrolimus related posterior leukoencephalopathy in living related liver transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:1477-8.
- Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1038.
- Moreno A, Viladrell J. Infecciones oportunistas en pacientes con trasplante renal. *Nefrología* 1996;16:4.
- C. Valar, Keitel E, Dal Prá RL, Gnatta D, Santos AF, Bianco PD, et al. Parasitic Infection in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 2007;39,460-2.

- Cremades MJ. Infección por *Strongyloides stercoralis* en la comarca de La Safor, España. *Med Clin (Barc)* 1997;109:212-5.
- De Vault GA, King JW, Rohr MS, Landreneau MD, Brown ST 3rd, McDonald JC. Opportunistic infection with *Strongyloides stercoralis* in renal transplantation. *Rev Infect Dis* 1990;12:653-71.
- Berkman YM, Rabinowitz J. The gastrointestinal manifestations of strongyloidiasis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1972;115:306.
- Arslan H. Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients. *Transpl Infect Dis* 2007;9:270-5.
- Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2005;18(6):643-50.
- Maes B, Hadaya K, de Moor B, Cambier P, Peeters P, de Meester J, et al. Severe diarrhea in renal transplant patients: results of the DIDACT study. *Am J Transplant* 2007;7:729.
- Bohl D, Brennan DC. BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy and renal transplantation. UpToDate 2007.
- Brennan D, Agha I, Bohl DL. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005;5:839.
- Brenner B. Aspectos clínicos del trasplante renal. Valoración clínica de la disfunción del aloinjerto. Infección por el poliovirus humano. Benner and rectors the Kidney, eds. *El Riñón. Tratado de Nefrología*. Boston: WB Saunders Company; 2005.
- Feehally J, Floege J, Johnson RJ. Polyomavirus (BK) Infection. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2007.
- Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005;79:1277-86.
- Koch MJ, Brennan DC. Differential diagnosis of renal allograft dysfunction. UpToDate 2007.
- Ortega F, Arias M, Campistol JM, Matesanz R, Morales JM. Clínica del Trasplante Renal. Complicaciones médicas: Infecciones víricas. Poliovirus. *Trasplante Renal* 2007.
- Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: An overview and UpToDate. *American Journal of Transplantation* 2006;6:2000-5.
- Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ, et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol* 2005;43(1):49-58.
- Hadley S, Karchmer AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9(4):1045-74.
- Jay A, Fishman MD, Robert H, Rubin MD. Infection in organ-transplant recipients. *N England J Med* 1998;338:1741-51.
- Kasiske B, Snyder J, Gilbertson D, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J of Transplantation* 2004;4:905-13.
- Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *The Lancet* 2000;355:1886-7.
- Morath C, Mueller M, Goldschmidt H. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1582-8.
- Hachem R, Sumoza D, Hanna H, Girgawy E, Munsell M, Raad I. Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study group (EORTC/MSG) criteria be revised? *Cancer* 2006;106:1581.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327.
- Marr K, Carter R, Crippa F. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909.
- Holmes R, Sokol RJ. Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant* 2002;6(6):456-64.
- Dotti G, Focchi R, Motta T, Gamba A, Gotti E, Gridelli B, et al. Epstein-Barr virus-negative lymphoproliferative disorders in long term survivors after heart, kidney, and liver transplant. *Transplantation* 2000;69:827-33.
- González-Barca E, Domingo-Doménech E, Capote FJ, Gómez-Codina J, Salar A, Bailen A. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007;92(11):1489-94.
- Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, Biselli M, Cursaro C, Pileri S, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Intern Med* 2003;163(17):1997-2004.
- Majewski M, Korecka M, Kossev P, Li S, Goldman J, Moore J, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(8):4285-90.
- Pérez Fentes DA, Blanco Parra M, Toucedo Camaño V, Romero Burgos R. Complicaciones urológicas post-trasplante renal. Estudio 185 casos. *Actas Urol Esp* V 2005.
- Gainesville, Department of Surgery, University of Florida Medical Center. Acute renal allograft rejection: diagnostic significance of focal peritubular capillary C4d. *Transplantation* 2008;85(6):813-20.
- Department of Medicina, Division of Nephrology, University of Chicago. Implications of immunohistochemical detection of C4d along peritubular capillaries in late acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2005;79(2):228-35.
- Cotorruelo JG, Canga E, Aranzabal J. Problemática del trasplante renal en el paciente hiperinmunizado. *Nefrología* 1995;15(3).
- Pascual MA, Crespo M, Tolkoff-Rubin N. Progress in understanding humoral rejection in kidney transplantation; implications for patient management. *Nefrología* 2001;21(4).
- Brennan DC. C4d staining in renal allografts and treatment of antibody mediated rejection. UpToDate.
- David-Neto E, Prado E, Reutel A, Ventura CG, Aparecida S. C4d-Positive Chronic Rejection: A Frequent Entity With a Poor Outcome. *Transplantation* 2007;84:1391-8.
- Lynch RJ, Platt JL. Accommodation in organ transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2008;13:165-70.
- Lee J, Clayton F. Successful treatment of recurrent Henoch Schonlein Purpura in a renal allograft with plasmapheresis. *American Journal of Transplantation* 2008;8:228-31.
- Lee Moon Wang A, MacMoune F. Recurrent IgA nephropathy in renal transplant allografts. *American Journal of Kidney diseases* 2001;3:588-96.
- Kowaleswka J, Shan Yuan MD. IgA nephropathy with crescents in kidney transplant recipients. *American Journal of Kidney diseases* 2005;1:167-75.
- Choy BY, Chan TM. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *American Journal of Transplantation* 2006;6:2535-42.
- Floege J. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1260-5.
- Moroni G, Gallelli B. Renal transplantation in adults with

- Henoch-Schonlein Purpura: long term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;1-6.
- Vila J, Giménez A. Nefropatía en la Púrpura Schonlein Henoch. Estudio retrospectivo de los últimos 25 años. *An Pediatr* 2007;66(3):290-3.
 - Pillebout E, Thervet E. Henoch Schonlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1271-8.
 - Rai A, Nast C. Henoch-Schonlein Purpura Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10: 2637-44.
 - Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal disease: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(3):112-9.
 - Campistol JM. Riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado renal. *Nefrología* 2002;22(4):7-11.
 - Marín R. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad cardiovascular. *Nefrología* 2006;26(1):31-44.
 - Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998;32(3):5-13.
 - Sarnak MJ. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35(1):117-31.
 - Regele H, Böhmig GA, Habicht A, Gollowitzer D, Schillinger M, Rockenschaub S, et al. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *JASN* 2002;13:2371-80.
 - David-Neto E, Prado E, Beutel A, Ventura CG, Siqueira SA, Hung J, et al. C4d-positive chronic rejection: a frequent entity with a poor outcome. *Transplantation* 2007;84(11):1391-8.
 - Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004;4(3):438-43.
 - Gerbase-Delima M, Campos EF, Tedesco-Silva H, Machado PG, Franco M, Medina-Pestana JO. Anti-HLA class II antibodies and chronic allograft nephropathy. *Clin Transpl* 2006:201-5.
 - Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and patogénesis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(4):1046-56.
 - Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008;8(4):753-60.
 - Nickleit V, Andreoni K. The classification and treatment of antibody-mediated renal allograft injury: where do we stand. *Kidney Int* 2007;71(1):7-11.
 - Sis B, Campbell PM, Mueller T, Hunter C, Cockfield SM, Cruz J, et al. Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause. *Am J Transplant* 2007;7(7):1743-52.
 - Ramón de Fata Chillón F, Núñez Mora C, García Mediero JM, Alonso Dorrego JM, Hidalgo Togores L, de la Peña Barthel JJ. Tratamiento endourológico percutáneo de Litiasis ureteral obstructiva en injerto renal. *Actas Urol Esp* 2003;27(1):39-42.
 - Caravaca F, Cid MC, Cubero JJ, García MC. Estudio de las alteraciones de la excreción urinaria que predisponen al desarrollo de litiasis renal en pacientes trasplantados. *Nefrología* 1997;4.
 - Torrecilla Ortiz C, González-Satué C, Riera Canals L, Colom feixas S, Franco miranda E, Aguilo F, et al. Incidencia y tratamiento de la litiasis Urinaria en el injerto renal. *Actas Urológicas Españolas* Mayo 2001.
 - Challacombe B, Dasgupta P, Tiptaft R, Glass J, Koffman G, Goldsmith D, et al. Multimodal management of urolithiasis in Renal transplantation. *BJU Int* 2005;96(3):385-9.
 - Thakar CV, Lara A, Goel M, Nally JV Jr. Staghorn calculus in renal allograft presenting as acute renal failure. *Urol Res* 2003;31(6):414-6.
 - Pascual Samaniego M, Calleja Escudero J, Rivero Martínez MD, Rivera Ferro J, Trueba Arguinarena FJ, Fernández del Busto E. Tratamiento endoscópico de la litiasis ureteral. Nuestra experiencia en 360 ureterorenoscopias retrógradas en los últimos 10 años. *Actas Urol Esp* 2002;26(5):339-44.
 - McGregor E, Stewart G, Stuart R. Early echocardiographic changes and survival following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:93-8.
 - Vanholder R, Van Laecke S. Uraemic toxins and cardiovascular disease: in vitro research versus clinical outcome studies. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008;1:2-10.
 - De Lima JJ, Viera M, Viviani LF. Long-term impact of renal transplantation on carotid artery properties and on ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:645-51.
 - Ravinder K, Wali RK, Gregory S, Wang GS, Stephen S, Gottlieb SS. Effect of Kidney Transplantation on Left Ventricular Systolic Dysfunction and Congestive Heart Failure in Patients With End-Stage Renal Disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1051-60.
 - Ferreira SR, Moisés V, Tavares A. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation* 2002;74:1580-7.
 - Rigatto C, Parfrey P, Foley R. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1084-90.
 - Kiberd B, Keough-Ryan T, Panek R. Cardiovascular disease reduction in the outpatient kidney transplant clinic. *Am J Trans* 2003;3:393-9.
 - Chanan-Khan A, Srinivasan S, Czuczman MS. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. *J Support Oncol* 2004;2:251-66.
 - Gami AS, Hayman SR, Grande JP. Incidence and prognosis of acute heart failure in the thrombotic microangiopathies. *Am J Med* 2005;118:544-7.

Grupo Editorial



nefrología

Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología

Nefrología Monografías

Año 2009

monografía 1

Edición patrocinada por Shire:

