LESIÓN RENAL AGUDA POR DEPÓSITOS INTRATUBULARES

Dra. Ana Guerisoli
Nefróloga
Montevideo, Uruguay

En el ámbito comunitario la mayoría de las causas de LRA son de origen prerrenal (hasta 70%) y en segundo lugar, por obstrucción de la vía urinaria. Las causas parenquimatosas o intrínsecas son más frecuentes en los pacientes hospitalizados, hasta un 40 % de todas las causas de LRA.

El daño tubular puede ser por toxinas o secundario a hipoperfusión renal, iniciado como LRA prerrenal cuando no se restableció adecuadamente la perfusión renal, generando así isquemia renal con el consiguiente daño tubular, siendo esta última la causa más frecuente.

La susceptibilidad de los túbulos renales al daño se debe a una gran demanda de oxígeno principalmente en el segmento medular del túbulo proximal y la porción gruesa del asa ascendente de Henle. Por lo que, incluso una pequeña reducción del flujo sanguíneo provoca alteraciones en la respiración celular y el daño de las células.

El riñón es un órgano muy vascularizado y presenta una gran capacidad de concentración de sustancias tóxicas en el túbulo. Por ello es especialmente vulnerable a la acción tóxica de numerosas sustancias, fármacos y compuestos orgánicos. Además, es importante destacar la sinergia que existe entre la hipoperfusión renal y la exposición a determinados agentes nefrotóxicos. Además de la lesión tubular tóxica, los fármacos pueden inducir LRA por otros mecanismos.

Los factores nefrotóxicos exógenos o endógenos (p. ej. productos de la hemólisis, rabdomiólisis o lisis de las células tumorales) provocan una lesión primaria y descamación de las células tubulares que obstruyen la luz tubular, en parches, segmentaria, con cilindros y restos celulares, o necrosis tubular segmentaria.

La obstrucción intratubular puede deberse al aumento de la circulación y posterior depósito de pigmentos como la mioglobina, cristales como el ácido úrico en el síndrome de lisis tumoral o cadenas ligeras de inmunoglobulina. Depósito de grupo HEM en la hemólisis. O secundario a drogas como los depósitos de cristales por antivirales.

Todas estas causas van a derivar en daños histopatológicos característicos aunque no patognomónicos como la lesión tubular aguda (LTA). Las manifestaciones clínicas y sobre todo los hallazgos bioquímicos son consecuencia de la pérdida de las

capacidades y funciones de las células tubulares renales (borde en cepillo, muerte celular).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la LRA en estos casos pueden estar vinculadas a la enfermedad de base (hepatitis, rabdomiólisis, mieloma, etc) o presentar, si la la LRA es severa, signos y síntomas de la propia insuficiencia renal o de las alteraciones hidroelectrolíticas y ácido-base (síndrome urémico, deshidratación).

Volumen urinario: pueden presentarse con diuresis conservada, disminuída o en anuria, e incluso estados poliúricos, dependiendo la extensión y la causa del daño celular tubular. Una de las primeras manifestaciones de la lesión tubular es la pérdida de la capacidad de concentración de la orina, lo que se manifiesta con orina isostenúrica, poliuria, pérdida de agua libre, pudiendo agravar un estado hipovolémico preexistente.

Alteraciones bioquímicas: Las alteraciones paraclínicas son derivadas de la pérdida de las funciones tubulares como acidosis metabólica, que puede ser severa debido a la incapacidad en la eliminación de H+ así como menor reclamación y formación de bicarbonato de sodio; hipocalcemia; hiperfosfatemia o glucosuria. Las alteraciones del potasio son frecuentes, pueden cursar con hipopotasemia, sobre todo cuando la diuresis está conservada o aumentada. Si la acidosis es severa, la LRA oligúrica y la causa es por lisis celular, Puede cursar con hiperpotasemia.

A CONTINUACIÓN DETALLAREMOS ALGUNAS DE LAS CAUSAS DE LTA POR TÓXICOS ENDÓGENOS.

Obstrucción intratubular por mioglobina, rabdomiólisis.

El aumento de los niveles circulantes de mioglobina es secundario a la destrucción de las células musculares estriadas. Los principales mecanismos fisiopatológicos que explican la rabdomiólisis son el trauma directo de la fibra muscular y la depleción del ATP muscular.

Las causas de la lesión muscular pueden ser traumáticas por siniestro de tránsito, síndrome de aplastamiento o convulsiones. Las causas no traumáticas se deben a ejercicio físico intenso, mal planificado o en situaciones climáticas extremas, así como hipopotasemia, hipoxia muscular, toxicidad por estatinas, infecciones, etc.
Luego de la lesión y muerte celular, se liberan al torrente sanguíneo el contenido de las células, como mioglobina y potasio, entre otros.

En la mayoría de los casos la rabdomiólisis tiene un curso subclínico o o se presenta con dolor muscular intenso, que puede ser invalidante, debilidad de las extremidades

y/o edemas de los músculos involucrados, en los casos más graves causa síndrome compartimental. En formas graves puede ser necesario el tratamiento de soporte renal, frecuentemente por hiperpotasemia.

El diagnóstico se basa en el aumento de las enzimas liberadas por las células musculares como la creatin-fosfoquinasa (CPK), mioglobina, TGO, TGP y LDH, concentración sanguínea de mioglobina y de enzimas liberados de los músculos Las complicaciones de la rabdomiólisis grave incluyen hipovolemia por secuestro de agua en los músculos dañados, LRA, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia respiratoria aguda, hipocalcemia e hiperfosfatemia.

La LRA se caracteriza por el aumento rápido de la concentración de creatinina y, normalmente, oliguria o anuria. La orina es de color marrón-rojizo debido a la mioglobinuria y en el sedimento se observan cilindros granulosos pigmentados de color marrón turbio. La mioglobinuria es una causa que puede dar resultado positivo de Hb en la tirilla en la orina (sin eritrocitos en el sedimento urinario).

La mioglobina (18 KDa), liberada a la circulación aumentando la filtración glomerular que supera la capacidad de reabsorber en el túbulo proximal; esto lleva a acumulación de la mioglobina como de sus componentes, entre ellos el hierro (toxicidad directa). Causando además vasoconstricción renal, daño directo de las células tubulares y obstrucción de la luz tubular renal (precipitación del complejo proteína de Tamm-Horsfall-mioglobina). La acidez urinaria por la LRA y la hipoperfusión favorecen la precipitación de la mioglobina y la formación de cilindros.

Diagnóstico: se hace al elevarse la CPK 5 veces sobre su nivel normal y el nivel se relaciona con la presencia de LRA, los niveles de CPK por encima de 10.000 U/L se asocian con el desarrollo de daño renal. Los niveles de CPK aumentan entre 2-12 horas luego del daño muscular, con un pico máximo hasta 72 horas. Los niveles de Mioglobina aumentan más rápido y pueden ser negativos luego de las primeras 24 horas (aún en presencia de LRA).

Tratamiento

Se basa principalmente en la hidratación para evitar la precipitación de la mioglobina a nivel tubular y tratar las complicaciones (disionías).

El objetivo de la expansión del volumen intravascular para la prevención y tratamiento de la nefropatía inducida por mioglobina, es el aumento del flujo sanguíneo tubular, la disminución de la acidemia plasmática y urinaria, así como la mejoría de la perfusión muscular. Se recomienda utilizar dos tipos de soluciones: suero salino al 0,9 % para la expansión con el objetivo de lograr una diuresis entre 200-300 ml/hora y suero bicarbonatado para alcalinizar la orina, a un pH en orina recién emitida de 6,5-7.

La corrección de la hipocalcemia se recomienda cuando existen síntomas.

Tratamiento de soporte renal: No está indicado el inicio de tratamientos extracorpóreos con el objetivo de disminuir los niveles de mioglobina, como profilaxis para la LRA. El inicio del TSR debe basarse en las indicaciones clásicas. En cuanto a qué terapia elegir, es importante tener en cuenta que, tanto la mioglobina como la CPK son moléculas grandes y no son eliminadas por las membranas convencionales. La convección (HF o HDF) y el uso de membranas con medio-alto *cut-off* tienen la capacidad de eliminar moléculas de mayor peso molecular, aunque no se ha demostrado que la eliminación de estas sustancias cambie el curso de la enfermedad ni los tiempos de recuperación de la función renal.

Nefropatía por depósito de cadenas ligeras

La gammapatía monoclonal (GM) o discrasia plasmocitaria es una entidad clínica caracterizada por la presencia de inmunoglobulinas o fracciones monoclonales de las mismas en sangre, sintetizadas por clonas de linfocitos B maduros (plasmocitos). Éstas involucran a diversas patologías hematológicas que son clasificadas en premalignas o benignas llamadas gammapatías monoclonales de significado incierto (MGUS) y malignas como mieloma múltiple (MM) y macroglobulinemia de Waldenström.

En condiciones normales, se producen cadenas ligeras en exceso presentes en suero en cantidades reducidas. Debido a su pequeño tamaño (la cadena κ, monomérica, tiene unos 22.5 kD y la cadena λ, predominantemente dimérica, unos 45 kD), son filtradas libremente en el glomérulo, reabsorbidas y metabolizadas en su totalidad a nivel del túbulo contorneado proximal. Esta relación directa entre el riñón y las cadenas ligeras explica que éste sea uno de los órganos con mayor frecuencia afectado en las gammapatías monoclonales, sobre todo cuando la paraproteína está compuesta predominantemente por cadenas ligeras.

Manifestaciones clínicas de la LRA en pacientes con MM

Pueden presentar elementos clínicos vinculados a la LRA y sus repercusiones (síndrome urémico, alteración en el volumen urinario, etc) o relacionados con la discrasia plasmocitaria.

Las manifestaciones clínicas típicas del MM, conocidas como síntomas CRAB, son: aumento del nivel de calcio, disfunción renal, anemia y lesiones óseas líticas.
La mayoría de los pacientes presenta dolores óseos de características orgánicas y frecuentemente se asocian con fracturas espontáneas o provocadas. El uso de AINEs en estos pacientes es muy común y de uso prolongado por el intenso dolor.
La proliferación de las células plasmáticas es responsable de la aparición de dolor óseo, lesiones líticas e hipercalcemia. La hipercalcemia si es severa se manifiesta en

confusión, debilidad muscular, somnolencia, poliuria, en los casos más graves convulsión y coma.
El daño renal causado por la paraproteína puede presentarse de múltiples formas: LRA, ERC, disfunción tubular, o proteinuria ya sea asintomática o como síndrome nefrótico.

Diagnóstico
El MM se clasifica según su tipo de Ig producida por el clon patológico. La más frecuente es IgG (50-60% de casos), IgA (30%), IgD (2%), IgM (0.5%) y raramente IgE. En un 15 % de casos en MM, son formados por cadenas ligeras por lo que el diagnóstico se basa en la presencia de proteinuria (cadenas ligeras o de Bence-Jones). El diagnóstico se basa en los niveles circulantes de paraproteína y en evidencia de infiltración medular por la clona de células B.
La nefropatía puede ser la primera manifestación de las mismas y el diagnóstico de la GM sea vinculado al estudio del daño renal.

Fisiopatología de la Nefropatía por cadenas ligeras o Riñón de Mieloma

Se produce por la precipitación de las cadenas ligeras a nivel intratubular. Las cadenas ligeras sobreproducidas, filtradas en el glomérulo, sobrepasan la capacidad de reabsorción y metabolismo de las células tubulares proximales llegando en grandes cantidades a nivel del asa ascendente de Henle y túbulo distal donde, en determinadas circunstancias y tras unirse a la proteína de Tamm-Horsfall, precipitan en forma de cilindros. Estos cilindros dificultan el flujo tubular y generan una reacción inflamatoria local y del área intersticial circundante.
La LRA puede empeorar o desarrollarse debido a precipitantes como depleción de volumen de cualquier causa, hipercalcemia, uso de AINES o anemia.
La probabilidad de nefropatía por cilindros de cadenas ligeras es muy alta ante un fracaso renal agudo con una concentración elevada de cadenas ligeras libres en suero (mayor o igual a 500 mg/L).
Si bien el diagnóstico definitivo de la nefropatía por cilindros es a través de la biopsia renal, en la mayoría de los casos no es necesario. Histológicamente se caracteriza por un daño tubular difuso, tanto a nivel del túbulo proximal como distal, con la presencia característica en los túbulos distales de cilindros intratubulares de tinción eosinofílica, irregulares, angulados y con líneas de fractura, a menudo generando a su alrededor una reacción inflamatoria tipo cuerpo extraño con monocitos y células gigantes multinucleadas. El número y extensión de los cilindros tubulares y el daño crónico tubulointersticial se han correlacionado de forma inversa con la recuperación de la función renal.

Tratamiento
El tratamiento consiste, tras la corrección del factor desencadenante si lo hubiera, en la reducción de la carga de paraproteína mediante el bloqueo de la síntesis con

tratamiento quimioterápico. Como tratamiento adyuvante se puede valorar la utilización de técnicas de eliminación de cadenas ligeras libres circulantes, con diversos métodos de depuración extrarrenal. La rapidez en la actuación es un factor determinante, ya que la demora en el diagnóstico y en la instauración de tratamiento se relaciona con un peor pronóstico renal.

La eliminación de las cadenas ligeras mediante técnicas de depuración extracorpórea asociada a la quimioterapia, se ha considerado una opción terapéutica con resultados discordantes según las publicaciones actuales.

La plasmaféresis o la plasmafiltración ha sido la técnica clásicamente utilizada, manteniendo su indicación dentro de la categoría II según la Sociedad Americana de Aféresis, con un grado de evidencia 2B, y principalmente en los casos de estados de hiperviscosidad en mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström, dentro de la categoría I con un grado de evidencia 1B.

La plasmafiltración es una técnica se puede realizar con un equipo de diálisis. Es una técnica de recambio plasmático, que consiste en la separación del plasma de las células hemáticas a través de una membrana semipermeable de alta permeabilidad (plasmafiltro) o *"high cut-off"* con un tamaño de poro lo suficientemente grande de aproximadamente 50 kd.

Retiene las células de mayor peso molecular y filtra el plasma y sus componentes (antígenos, inmunoglobulinas, anticuerpos, etc.). Se pueden realizar sesiones de plasmafiltración, alternando con hemofiltración o hemodiálisis continua o intermitente, de manera simultánea o en tándem según los requerimientos.
Si bien se ha demostrado que se logra disminuir la cantidad de cadenas ligeras circulantes, no hay beneficio en la supervivencia o la recuperación de la función renal, teniendo mayor riesgo de infecciones.

Importancia del tema

La nefropatía por depósitos es una entidad frecuente, generada por etiologías diferentes (benignas o malignas) con una presentación común que es el daño tubular agudo o crónico.

Las manifestaciones clínicas y paraclínicas que evidencian la disfunción de las células tubulares son comunes, aunque la etiología sea tan variada. El correcto entendimiento de las funciones celulares y de los diferentes compartimientos que pueden estar involucrados en LRA, son útiles para lograr la adecuada clasificación, diagnóstico y tratamiento.