

Falla renal en el paciente con lesión medular aguda

Steven Javier Ballestas-Figueroa¹, María Mónica Yépez-Bustamante¹, Karen Muñoz-Báez¹, Yancarlos Ramos-Villegas¹, Alfonso Pacheco-Hernández², Luis Rafael Moscote-Salazar²

¹ Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena Colombia.

² Médico. Especialista en Neurocirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena Colombia.

Rev. Chil. Neurocirugía 45: 144-146, 2019

Resumen

Las lesiones medulares constituyen un evento catastrófico relacionado con discapacidades físicas significativas y grandes implicaciones socioeconómicas. Entre sus complicaciones, la insuficiencia renal, se encuentra relacionada con mayor morbilidad y mortalidad. De todos los mecanismos fisiopatológicos propuestos de la enfermedad, destacan el desequilibrio en las funciones reguladoras del sistema nervioso autónomo, el estado inflamatorio sistémico producto de la activación exponencial de las células inflamatorias circulantes, y la rabdomiólisis producto del trauma. Estos cambios fisiológicos que llevan a la insuficiencia renal afectan el metabolismo de diferentes fármacos, en particular de aquellos con eliminación renal. Los componentes intracelulares de la maquinaria inflamatoria, incluidas enzimas y factores de transcripción, también pueden servir como dianas terapéuticas para resolver la inflamación en múltiples órganos posterior a una lesión medular.

Palabras clave: Lesión medular, falla renal, rabdomiólisis.

Abstract

Spinal cord injuries constitute a catastrophic event related to significant physical disabilities and major socioeconomic implications. Among its complications, renal failure is related to increased morbidity and mortality. Amidst all the proposed pathophysiological mechanisms of the disease, the ones that stand out are the imbalance in the regulatory functions of the autonomic nervous system, the systemic inflammatory state resulting from the exponential activation of circulating inflammatory cells, and the rhabdomyolysis resulting from trauma. These physiological changes that lead to kidney failure affect the metabolism of different drugs, particularly those with renal elimination. The intracellular components of the inflammatory machinery, including enzymes and transcription factors, can also serve as therapeutic targets to resolve inflammation in multiple organs following a spinal cord injury.

Key words: Spinal cord injury, renal failure, rhabdomyolysis.

Introducción

Las lesiones medulares se han convertido en una catástrofe de impacto socioeconómico significativo. A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología, el reconocimiento y tratamiento precoz, este continúa siendo uno de los eventos devastadores más frecuentes que se relaciona con disca-

pacidad grave y permanente. Esto es debido a la vulnerabilidad anatómica de los elementos espinales producto de un evento traumático, de manera que la lesión reflejará la fuerza y dirección del trauma, ya sea por flexión, rotación, extensión y/o compresión patológica¹. Las lesiones medulares producen una amplia variedad de cambios en la economía corporal, las cuales pueden pro-

pendar al desarrollo de complicaciones que tienen un impacto nefasto sobre la función y la calidad de vida. Las complicaciones genitourinarias, respiratorias y las úlceras por presión son los motivos que más frecuentemente prolongan la estancia hospitalaria de estos pacientes². Entre las complicaciones genitourinarias más frecuentes se encuentra la vejiga neurogénica, infeccio-

nes, reflujo vesicoureteral, litiasis renales e insuficiencia renal. Siendo esta última la principal causa de muerte en los pacientes con lesión medular hasta el año 1970. La implementación de métodos de vaciado de la vejiga, incluyendo cateterización intermitente y un mayor uso de anticolinérgicos y antibióticos, redujo la mortalidad dramáticamente, por lo que en la actualidad es una complicación poco frecuente³. Welk et al, en un estudio de cohorte retrospectiva cuyo objetivo era caracterizar la prevalencia de infecciones del tracto urinario, cirugía urológica y disfunción renal en pacientes con lesión medular, determino que solo 4,2% de estos pacientes presentaron falla renal posterior al trauma, y que el riesgo de esta, al igual que en la población general, aumentaba con la edad⁴.

Fisiopatología de la falla renal en el paciente con lesión medular

Se ha descrito que estos pacientes presentan un desequilibrio en las funciones reguladoras del sistema nervioso autónomo, principalmente por la falta de control simpático del cerebro. Múltiples mecanismos neurohumorales contrarreguladores actúan sinérgicamente para mantener la perfusión de órganos vitales^{5,6}. La interrupción de la vía simpática renal descendente, la cual se localiza 2-3 mm ventrolateral al surco dorsolateral, desencadena una disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular por contracción de la vasculatura renal, así como el aumento de la liberación de renina de las células yuxtglomerulares y posteriormente retención de sodio⁷.

Otra teoría propuesta es la activación exponencial de las células inflamatorias circulantes, lo que propende a su extravasación y adhesión al endotelio. Esto incluye infiltración de células inmunes, producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α), regulación positiva de mieloperoxidasa, óxido nítrico inducible sintasa y ciclooxigenasa-2, y activación de NF- κ B. Por lo que las investigaciones actuales plantean la utilización de antioxidantes y terapia monoclonal como enfoques terapéuticos potenciales para disminuir la inflamación renal inducida^{7,8}.

Y finalmente, la lesión renal en estos pacientes puede asociarse a la rabdomiólisis, producto del trauma. En

esta entidad ocurre un aumento de la concentración de calcio intracelular debido al daño directo al sarcolema, lo que conduce a una disfunción de la bomba Na/K2-ATPasa y Ca2-ATPasa y posteriormente a la necrosis de las fibras musculares esqueléticas. Así mismo, se asocia a vasoconstricción con disminución de la perfusión renal, y obstrucción y daño tubular por depósitos intraluminales de mioglobina y sus productos de degradación y de ácido úrico⁹ (Figura 1).

Consecuencias de la disfunción renal en la farmacoterapia del paciente con lesión medular

Las lesiones medulares provocan múltiples alteraciones metabólicas y sistémicas que pueden afectar la eficacia y seguridad del uso de algunas drogas⁶. El riñón es el principal regulador del ambiente fluido interno¹⁰. Los cambios fisiológicos asociados con la disfunción renal pueden tener efectos pronunciados en el rendimiento de gran cantidad de fármacos^{6,10,11}, en particular de aquellos eliminados principalmente por vía renal, como los aminoglucósidos y las quinolonas, que son ampliamente utilizados después de una lesión medular⁶.

La detección temprana de disfunción renal es de vital importancia^{11,12}, ya que

la excreción renal de los fármacos y sus metabolitos se lleva a cabo mediante una combinación de tres procesos: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular^{6,11}. La eliminación glomerular de los fármacos depende del tamaño molecular y la unión a proteínas¹². Aunque la unión a proteínas disminuye la filtración de medicamentos, puede aumentar la cantidad que secretan los túbulos renales^{6,11,12}. En modelos de lesión medular tanto animales como humanos se han observado cambios en la disposición y la cinética de fármacos como consecuencia de una disfunción del sistema nervioso autónomo⁶. Sin embargo, la lesión medular aguda causa disfunción renal caracterizada por una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), pero preservando la secreción tubular⁶. Por lo tanto, las alteraciones de la TFG dan como resultado una disminución del aclaramiento del fármaco¹². La función renal deteriorada obliga a ajustar la dosis del fármaco, en particular los excretados por filtración glomerular, que son potencialmente tóxicos, como los aminoglucósidos^{6,10,12}.

Prevención

Estudios en roedores documentaron que la administración de la vitamina C antioxidante y la activación de los

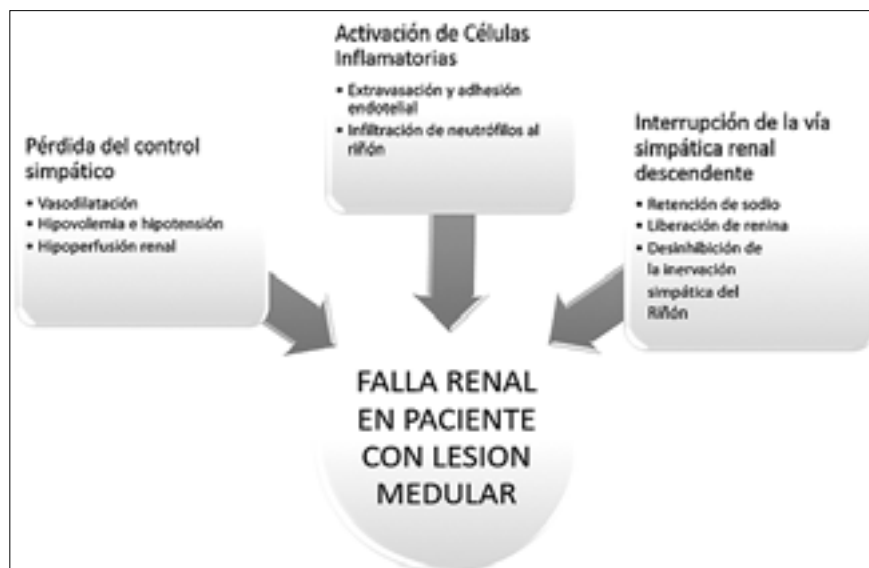


Figura 1. Cambios fisiopatológicos relacionados con la aparición de falla renal en el paciente con lesión medular. Modificado de Int M. Disfunción renal secundaria a lesión medular aguda. *Renal Dysfunction Secondary to Acute Spinal Cord Injury*. 2014;343-7.

receptores adrenérgicos protegieron los riñones del daño inducido por la lesión medular al suprimir la señalización de NF- κ B y la expresión de citoquinas proinflamatorias⁸. La administración oral del antiinflamatorio de molécula pequeña S-nitrosoglutatión puede promover la recuperación de la vejiga neurogénica mediante la inhibición de las respuestas inflamatorias⁹. Los oxidantes, como el dantroleno y la quercetina, pueden mejorar las lesiones de la vejiga urinaria después de una lesión medular, al disminuir la hemorragia de la vejiga y la infiltración de las células inmunitarias⁸. Muchas estrategias antiinflamatorias que intentan mejorar la inflamación intraespinal local y promover la reparación del tejido neural pueden resultar valiosas para aliviar la disfunción en múltiples órganos secundaria a la lesión medular^{6,8}. Dichas terapias pueden incluir inmunomoduladores de las vías asociadas a la inflamación, como estrógeno, IL-33, IL-37 y vías de señalización de la adiponectina¹³. Además, se han investigado muchos enfoques

terapéuticos potenciales para aliviar la disfunción de la vejiga y el consecuente daño renal^{4,7,8}.

Agonistas o antagonistas de molécula pequeña y los anticuerpos bloqueadores que reconocen y desactivan específicamente una variedad de receptores involucrados en la transducción de señales inflamatorias son herramientas prometedoras para mitigar las complicaciones derivadas de una lesión medular¹⁴. Los componentes intracelulares de la maquinaria inflamatoria, incluidas enzimas y factores de transcripción, también pueden servir como dianas terapéuticas para resolver la inflamación en múltiples órganos posterior a una lesión medular⁸.

Conclusiones

En pacientes con lesión medular aguda es importante mantener un seguimiento urológico, tanto a corto como a largo plazo, dada la posibilidad, asociada a la gravedad de la lesión, de desarro-

llar insuficiencia renal. Estos tienen un mayor riesgo de toxicidad por fármacos debido a la mayor biodisponibilidad de los mismos como consecuencia de los cambios en su depuración. Es importante determinar si la función renal se encuentra deteriorada, pues ésta puede provocar que no se modifiquen las dosis de algunos medicamentos, que se produzca un cambio en la dosis o que la frecuencia de administración sea un cambio en el agente terapéutico. Es necesario realizar mayores estudios para establecer y estandarizar medidas clínicas preventivas en pacientes con lesión medular aguda para evitar alteraciones sistémicas como la disfunción renal, disminuyendo la morbimortalidad asociada, así como el costo económico que representa y, en última instancia, mejorar la calidad de vida de los pacientes posterior a un evento que generalmente cambia para siempre sus vidas.

Recibido: 17 de diciembre de 2018

Aceptado: 16 de enero de 2019

Referencias

1. Sekhon LH FM. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(24):S2-12.
2. Sonksen P, Hillier S. Spinal cord injury. *BMJ*. 2010;340:417-25.
3. Elmelund M, Klarskov N, Bagi P, Oturai PS, Biering-Sørensen F. Renal deterioration after spinal cord injury is associated with length of detrusor contractions during cystometry-A study with a median of 41 years follow-up. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(6):1607-15.
4. Welk B, Liu K, Winick-Ng J, Shariff SZ. Urinary tract infections, urologic surgery, and renal dysfunction in a contemporary cohort of traumatic spinal cord injured patients. *Neurourol Urodyn*. 2017 Mar;36(3):640-7.
5. Guízar-Sahagún G, Velasco-Hernández L, Martínez-Cruz A, Castañeda-Hernández G, Bravo G, Rojas G, et al. Systemic Microcirculation after Complete High and Low Thoracic Spinal Cord Section in Rats. *J Neurotrauma*. 2004 Nov;21(11):1614-23.
6. Rodríguez-Romero V, Cruz-Antonio L, Franco-Bourland RE, Guízar-Sahagún G, Castañeda-Hernández G. Changes in renal function during acute spinal cord injury: Implications for pharmacotherapy. *Spinal Cord*. 2013;51(7):528-31.
7. Int M. Disfunción renal secundaria a lesión medular aguda Renal Dysfunction Secondary to Acute Spinal Cord Injury. 2014;343-7.
8. Sun X, Jones ZB, Chen X, Zhou L, So K-F, Ren Y. Multiple organ dysfunction and systemic inflammation after spinal cord injury: a complex relationship. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):260.
9. Galeiras R, Mourelo M, Pértega S, Lista A, Ferreiro ME, Salvador S, et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in patients with traumatic spinal cord injury. 2016;(16):504-12.
10. Vincent J. Drugs and the Kidneys: Clinical Pharmacology Perspectives. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):368-72.
11. Rodríguez-Romero V, Guízar-Sahagún G, Castañeda-Hernández G, Reyes JL, Cruz-Antonio L. Early systemic alterations in severe spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43(15):E885-90.
12. Velenosi TJ, Urquhart BL. Pharmacokinetic considerations in chronic kidney disease and patients requiring dialysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(8):1131-43.
13. Pomeschchik Y, Kidin I, Korhonen P, Savchenko E, Jaronen M, Lehtonen S, et al. Interleukin-33 treatment reduces secondary injury and improves functional recovery after contusion spinal cord injury. *Brain Behav Immun*. 2015;44:68-81.
14. David BT, Ratnayake A, Amarante MA, Reddy NP, Dong W, Sampath S, et al. A toll-like receptor 9 antagonist reduces pain hypersensitivity and the inflammatory response in spinal cord injury. *Neurobiol Dis*. 2013;54:194-205.

Correspondencia a:

Dr. Luis Rafael Moscote-Salazar
rafaelmoscote21@gmail.com