

Insuficiencia renal aguda.

MIYAHIRA ARAKAKI Juan Manuel*

SUMMARY

Acute renal failure (ARF) is a clinic syndrome characterized by decline in renal function occurring over a short time period. Is a relatively common complication in hospitalized critically ill patients and is associated with high morbidity and mortality. ARF has often a multi-factorial etiology syndrome usually approached diagnostically as pre-renal, post-renal, or intrinsic ARF. Most intrinsic ARF is caused by ischemia or nephrotoxins and is classically associated with acute tubular necrosis (ATN). High mortality is associated with severity of ARF, age more than 60 years old and presence of pulmonar and cardiovascular complications. Most patients who survive an episode of ARF recover sufficient renal function; however, 50% have subclinical functional defects in renal function or scarring on renal biopsy. ARF is irreversible in approximately 5% of patients, usually as a consequence of complete cortical necrosis. (*Rev Med Hered 2003; 14: 36-43*).

Insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome clínico caracterizado por una disminución brusca (horas a semanas) de la función renal y como consecuencia de ella, retención nitrogenada. La etiología es múltiple y aún en la actualidad la morbilidad y mortalidad es elevada. Su incidencia en pacientes hospitalizados es aproximadamente 5% y hasta de 30% en admisiones a Unidades de Cuidados Intensivos (1,2,3,4). La característica fundamental es la elevación brusca de las sustancias nitrogenadas en la sangre (azotemia) y puede acompañarse o no de oliguria. Las formas no oligúricas (volumen urinario >400 cc/24h) son las más frecuentes, representando alrededor del 60% y generalmente son oligosintomáticas y pueden pasar desapercibidas.

Etiología

La IRA es un síndrome de etiología múltiple, pero para el enfoque diagnóstico usualmente se divide en prerenal, post-renal e IRA intrínseca.

En la forma prerenal o azotemia prerenal, la retención de sustancias nitrogenadas es secundaria a una disminución de la función renal fisiológica debido a una disminución de la perfusión renal, como ocurre en deshidratación, hipotensión arterial, hemorragia aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, hipoalbuminemia severa, etc. Como no hay necrosis del tejido renal, la retención nitrogenada revierte antes de las 24 horas de haber logrado una adecuada perfusión renal.

La insuficiencia renal aguda postrenal, es usualmente un problema de tipo obstructivo que puede ocurrir en diferentes niveles: uretral, vesical o ureteral. En estos casos, también, si la obstrucción persiste por periodos prolongados el paciente desarrollará insuficiencia renal aguda intrínseca.

En la insuficiencia renal intrínseca, hay daño tisular agudo del parénquima renal y la localización del daño puede ser glomerular, vascular, tubular o intersticial. La forma más frecuente de insuficiencia renal aguda intrínseca, es la

* Profesor Principal. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Servicio de Nefrología. Departamento de Medicina. Hospital Nacional Cayetano Heredia.

necrosis tubular aguda (NTA), siendo la causa más frecuente de ésta la hipoperfusión renal prolongada.

Injuria directa (nefrotóxicos)

Dentro de las causas de injuria directa, la más importante es el uso de antibióticos nefrotóxicos o potencialmente nefrotóxicos, solos o en combinación con otras drogas nefrotóxicas. Entre estas tenemos principalmente a los aminoglicósidos usados solos o en combinación con cefalosporinas o furosemida y anfotericina B. Se ha descrito algunos factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad por aminoglicósidos, dentro de los cuales se señalan el nivel sérico, el sexo femenino y la presencia de enfermedad hepática e hipotensión arterial (1).

Las sustancias de contraste, también pueden producir IRA principalmente en pacientes con insuficiencia renal crónica de base, diabéticos y con mieloma múltiple (5). La fisiopatología no es muy clara pero probablemente este relacionado a la toxicidad directa de la sustancia de contraste sobre los túbulos renales o a isquemia renal. Se ha observado en pacientes sometidos a urografía excretoria, arteriografía e incluso venografía y su incidencia en pacientes con función renal normal es entre 0.6 y 1.4%, mientras que en diabéticos con insuficiencia renal, la incidencia excede el 90% (5).

Otras drogas importantes a tener en cuenta no por su efecto tóxico directo renal sino por su efecto inhibidor de prostaglandinas (prostaglandinas producen un efecto antagónico a angiotensina en la arteriola aferente), son los antiinflamatorios no esteroideos que pueden producir IRA en pacientes que tienen estimulado el eje renina-angiotensina-aldosterona, tal como ocurre en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, en pacientes con hipoalbuminemia crónica o con insuficiencia renal pre-existente (6).

Hemólisis y pigmentos

La hemoglobinuria y la mioglobinuria no parecen ser tóxicos directos por sí mismos; al menos hay 2 factores que contribuyen al desarrollo de NTA en estos casos: la presencia de hipotensión arterial y el pH de la orina ácido. En un estudio realizado por Ron D, en un grupo de 7 pacientes con síndrome de aplastamiento secundario a derrumbe de una construcción a quienes se les inició tratamiento temprano con infusiones intravenosas y alcalinización de la orina, ninguno desarrolló insuficiencia renal aguda (7).

Los pacientes con hiperbilirrubinemia severa (generalmente con bilirrubina total mayor de 10 mg/dl a predominio directo), tienen riesgo de desarrollar IRA

durante el acto operatorio. Al parecer, la hiperbilirrubinemia produciría un estado de inestabilidad vascular renal y la IRA se desarrollaría por hipoperfusión renal (8).

Injuria renal indirecta (hipoperfusión renal)

La hipoperfusión renal prolongada, es la causa más frecuente de NTA y es observada en pacientes sometidos a cirugía mayor, trauma, hipovolemia severa, sepsis y quemados (1). Un estudio realizado en India, mostró que la incidencia de IRA fue más alta en cirugía pancreática (8.2%) y en cirugía cardíaca abierta (3%) y los factores etiológicos responsables fueron hipotensión arterial perioperatoria (67%), sepsis (64%) y drogas nefrotóxicas (29%)(9).

El riesgo de NTA isquémica después de cirugía cardíaca correlaciona directamente con la duración del bypass cardiopulmonar y el grado de disfunción cardíaca postoperatoria (1,10). NTA es una complicación frecuente en cirugía aórtica de emergencia en pacientes con ruptura de aneurisma abdominal o en procedimientos electivos con clampaje prolongado (> 60 min) de la aorta, sobre el nacimiento de las arterias renales (1). Asimismo, se señala que en cirugía valvular especialmente aórtica, la incidencia de IRA es mayor, aún ajustando al tiempo de cirugía y de clampaje de la aorta (11).

Sin embargo, en muchos de los casos la etiología es multifactorial. La NTA que ocurre en trauma es debida generalmente a un efecto combinado de hipovolemia y mioglobina u otras toxinas liberadas por daño tisular. En los pacientes con quemaduras de más del 15% de su superficie corporal, la NTA se produce por hipovolemia, rhabdomiolisis, sepsis y antibióticos nefrotóxicos.

En algunos casos de intoxicación por metanfetamina (ectasis), se ha descrito IRA y la etiología probable es la asociación de rhabdomiolisis e hipotensión arterial. La metanfetamina, estimulante de los últimos años produce hipertermia, trastornos cardiovasculares, hipertensión arterial e isquemia cardíaca, renal, cerebral y de otros órganos (12, 13,14,15).

Fisiopatología

La fisiopatología de la NTA aún en la actualidad no es clara. Existen tres hipótesis principales que intentan explicar la fisiopatología de la IRA intrínseca y es posible que las tres tengan un rol importante en su desarrollo (1)(Ver figura N°1).

1. *Cambios en el glomérulo:* La disminución de la perfusión glomerular (ejemplo redistribución sanguínea desde la corteza a la médula), la vasoconstricción de la

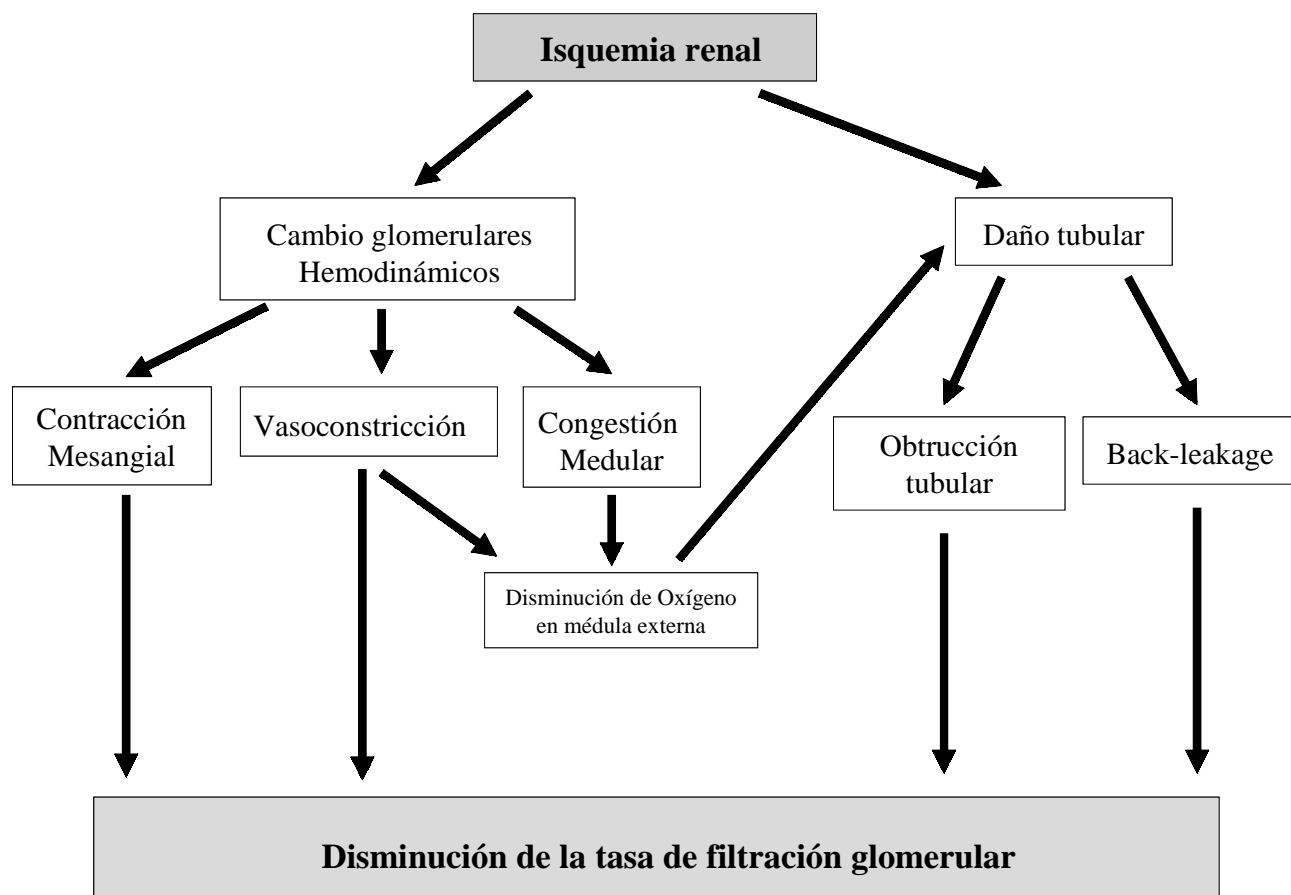


Figura N°1. Fisiopatología de la necrosis tubular isquémica

arteriola aferente o la vasodilatación de la arteriola eferente que disminuyen la presión de filtración; la constricción del mesangio que disminuye la superficie glomerular y finalmente la disminución de la permeabilidad capilar glomerular se reflejan en una disminución de la tasa de filtración glomerular (GFR)(1).

Los mecanismos responsables de la vasoconstricción intrarenal y de la hipoperfusión de la médula externa aún no han sido bien definidos y probablemente participen muchos factores. Hay evidencia que endotelina es un importante mediador de la vasoconstricción tanto en la injuria tubular como en la insuficiencia renal en el periodo de reperfusión. También hay evidencia que la isquemia reduce la liberación de óxido nítrico (NO) de las células epiteliales en el riñón. La deficiencia de NO produce vasoconstricción, debido a que NO juega un rol importante en la regulación del tono vascular renal y sistémico, manteniendo una vasodilatación basal de la arteria renal (1,16).

2. *Obstrucción tubular*: Se origina a partir de detritus celulares y otros provenientes de las células tubulares dañadas y de precipitación de proteínas (1,16).

3. *Daño tubular*: Causa disfunción tubular y retorno del ultrafiltrado urinario hacia la circulación renal (back-leakage)(1,16).

Las anomalías en la función de la célula epitelial tubular que conlleva a obstrucción y back-leakage de ultrafiltrado, pueden ser entendidas solo comprendiendo las alteraciones en la biología celular que resultan de la privación de oxígeno. Una caída de los niveles celulares de ATP es un evento temprano después de la privación de oxígeno como consecuencia de isquemia, hipoperfusión o hipoxia, e inicia una cascada de eventos bioquímicos que llevan a la disfunción celular, injuria subletal y eventualmente muerte celular (1,16).

La disminución celular de ATP genera entre otras, la inhibición de bombas de transporte dependientes de ATP con pérdida de los gradientes iónicos que normalmente se

Cuadro N°1. Mecanismos de injuria celular después de la isquemia.

- Disminución celular de ATP.
- Disminución en la función de bombas dependientes de ATP
 - Alteración del contenido electrolítico celular.
 - Hinchazón celular.
 - Aumento del calcio libre en citosol.
 - acidosis intracelular.
- Activación de enzimas
 - Fosfolipasas.
 - Proteasas.
- Daño de reperfusión
 - Hipoxia persistente en la médula externa.
 - Generación de radicales superóxido.
 - Daño inducido por leucocitos.
- Alteración de la actina del citoesqueleto y moléculas de adhesión celular.

mantienen a través de la membrana celular e incremento del calcio citosólico libre, la activación no regulada de sistemas enzimáticos perjudiciales como las fosfolipasas y proteasas, la generación de especies oxígeno reactivas (radicales superóxido) y alteración del citoesqueleto (1,16,17)(Cuadro N°1).

Formas clínicas

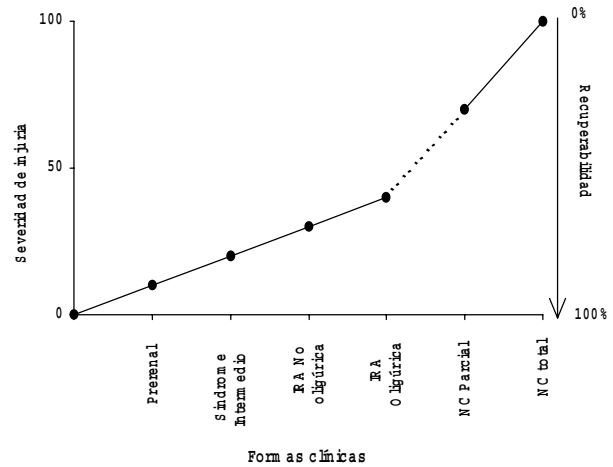
Las formas clínicas en orden de severidad, que se reconocen en la actualidad son: IRA prerenal, síndrome intermedio, IRA no oligúrica, IRA oligúrica y necrosis cortical.

Las formas clínicas de la IRA intrínseca parecen ser el resultado de la severidad de la injuria renal (Figura N°2) y tienen relación con el pronóstico y grado de recuperabilidad de la IRA.

La IRA prerenal o azotemia prerenal, es el resultado de la adaptación fisiológica del riñón a la hipoperfusión renal. Generalmente hay oliguria y retención nitrogenada leve, que revierten antes de las 24 horas de haber restablecido una adecuada perfusión renal. Las pruebas de función renal muestran disminución de la filtración glomerular y una función tubular normal. La anatomía patológica muestra un tejido renal totalmente normal, no hay evidencias de destrucción tisular ni celular en la microscopía de luz ni electrónica.

En forma similar al problema coronario, el síndrome intermedio es una situación en la cual no hay necrosis tubular pero tampoco es solo resultado de la adaptación fisiológica. En estos casos, la anatomía patológica solo muestra destrucción del borde en cepillo de las células del túbulo proximal. Clínicamente es indistinguible de la IRA prerenal o de la IRA no oligúrica ya que puede presentarse

Figura N°2. Formas clínicas, severidad de injuria y recuperabilidad.



con o sin oliguria, además de la retención nitrogenada. Las pruebas de función renal muestran disminución de la GFR y algunas funciones tubulares anormales. La evolución es la que marca la diferencia, ya que en estos casos la situación revierte después de 24 horas de haber restablecido adecuadamente la perfusión renal pero en menos de 3 días.

La necrosis tubular aguda puede presentarse como forma oligúrica o no oligúrica. La forma oligúrica se caracteriza clínicamente por oliguria y retención nitrogenada progresiva. Clásicamente se describen 3 fases: inicial u oligúrica, mantenimiento y recuperación. En la fase inicial hay oliguria, retención nitrogenada progresiva; en la fase de mantenimiento la retención nitrogenada alcanza una meseta y el paciente inicia la diuresis (por esta razón también se denomina fase diurética) y finalmente en la fase de recuperación ocurre un incremento progresivo de la filtración glomerular (GFR) y por consiguiente disminución de la retención nitrogenada. Por lo general la fase oligúrica tiene una duración entre 7 a 10 días, dependiendo de la magnitud de la injuria. Si la oliguria persiste por más de 14 días, se debe sospechar necrosis cortical.

La forma no oligúrica, incluye a los casos de IRA con volumen urinario mayor de 400 cc/24h y los casos de IRA con fase oligúrica inicial corto (pocas horas). Clínicamente hay retención nitrogenada leve a moderada y pueden presentar las mismas complicaciones que la forma oligúrica.

La necrosis cortical, se produce cuando la injuria es muy severa. El periodo de oliguria es prolongado y mayor de 2 semanas. Un grupo de pacientes recupera parcialmente la GFR (Necrosis cortical parcial) pero quedan con insuficiencia renal crónica (IRC) de grado variable; otros nunca recuperan la GFR (Necrosis cortical total), es decir quedan con IRC terminal requiriendo ingresar a un

Cuadro N°2. Complicaciones de la insuficiencia renal aguda intrínseca.

<ul style="list-style-type: none"> • Cardíacas <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca congestiva • Arritmias • Pericarditis • Pulmonares <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía • Edema pulmonar • Distress respiratorio del adulto • Neurológicos <ul style="list-style-type: none"> • Confusión • Convulsiones • Coma 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia digestiva alta • Infecciones <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonares • Urinarias • Lesiones quirúrgicas • Hematológicos <ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Tendencia al sangrado • Nutricional <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso
---	---

Cuadro N°3. Índices urinarios en IRA prerenal y NTA.

	Prerenal	NTA
Densidad urinaria	> 1020	< 1010
Osmolalidad urinaria	> 500	< 350
U/P osmolalidad	> 1.3	< 1.1
Sodio urinario	< 20	> 40
U/P creatinina	> 40	< 20
U/P úrea	> 10	< 3
Índice de insuficiencia renal	< 1	> 1
Fracción excretada de sodio	< 1	> 1

Cuadro N°4. Tratamiento médico conservador en insuficiencia renal aguda.

- Peso y balance hídrico diario.
- Mantener una diuresis mayor de 600 cc/d.
- Mantener presión arterial adecuada.
- Restricción hídrica: Líquidos totales = Pérdidas insensibles + diuresis.
- Dieta con bajo contenido de proteínas y potasio.
- Aporte calórico adecuado.
- Quelantes de fósforo: si hay hiperfosfatemia.

programa de diálisis crónica o trasplante renal. En la necrosis cortical se encuentra básicamente infarto de la corteza renal con trombosis intravascular.

Síntomas y signos

Los síntomas y signos van a depender de la forma clínica y severidad de la IRA intrínseca. Puede haber anuria, oliguria o mantener un volumen urinario normal. Dependiendo de ello puede presentarse edema o signos de sobrehidratación.

Otros síntomas y signos dependientes del compromiso de otros sistemas también se pueden presentar. Falta de apetito, náuseas o vómitos y síntomas y signos neurológicos como mioclonías, debilidad muscular, somnolencia o coma dependen del grado de uremia. Asimismo, se pueden presentar síntomas y signos asociados a complicaciones.

Las complicaciones asociadas a IRA intrínseca, se pueden apreciar en el cuadro N°2; de ellas, son las infecciones la causa más frecuente de mortalidad en insuficiencia renal aguda. Otras complicaciones importantes que se asocian a mayor mortalidad son las cardiopulmonares y neurológicas.

Diagnóstico diferencial

Es fundamental el diagnóstico diferencial entre la IRA prerenal y la IRA intrínseca o establecida, particularmente cuando hay oliguria.

En base a que en la IRA prerenal no existe daño tubular se usan varios parámetros para poder diferenciarla de la IRA establecida en la que sí existe daño tubular. Estos índices urinarios se muestran en el cuadro N°3.

Para que estos parámetros sean útiles es necesario que el paciente no haya recibido solución salina al 0.9%, diuréticos ni dopamina. En estos casos, solo serán de utilidad el U/P de úrea y de creatinina.

El mejor parámetro es la fracción excretada de sodio, la que se calcula de la siguiente manera:

$$EFNa = \frac{UNa/PNa}{UCreat/PCreat}$$

donde:

UNa = Concentración urinaria de sodio
 PNa = Concentración plasmática de sodio
 UCreat = Concentración urinaria de creatinina
 PCreat = Concentración sérica de creatinina

Cuadro N°5. Modalidades de tratamiento dialítico en IRA.

-
- Hemodiálisis
 - Hemofiltración
 - Arterio-venosa continua.
 - Venovenosa continua o intermitente.
 - Hemodiafiltración
 - Ultrafiltración
 - Ultrafiltración aislada
 - Ultrafiltración lenta continua
 - Diálisis Peritoneal
 - Intermitente
 - Continua
-

Cuadro N°6. Indicaciones de diálisis en insuficiencia renal aguda.

-
- Urea > 200 mg/dl ó creatinina sérica > 10 mg/dl.
 - Uremia sintomática.
 - Hiperkalemia > 6 mEq/L.
 - Hiponatremia < 120 mEq/L.
 - Edema o congestión pulmonar.
 - Encefalopatía urémica: convulsiones/coma.
 - Pericarditis urémica.
 - Hemorragia digestiva por uremia.
 - Acidosis metabólica refractaria a tratamiento médico.
 - Nutrición/hipercatabolismo.
-

Tratamiento

El mejor tratamiento de la IRA, es la *prevención*. Las medidas mas importantes son: mantener una adecuada perfusión renal, evitar el uso de drogas nefrotóxicas y si es imprescindible su uso utilizar las dosis corregidas, usar racionalmente los estudios con sustancia de contraste.

El tratamiento de la IRA tiene 2 componentes: el tratamiento conservador y la terapia dialítica o intervencional.

Tratamiento médico conservador

En general el tratamiento en la IRA tiene por finalidad evitar o reducir las complicaciones. En el cuadro N°4, se muestra las medidas indicadas en el tratamiento médico. Siendo las infecciones la causa mas frecuente después de la enfermedad de fondo, es mandatorio el cuidado meticuloso de los catéteres intravenosos, sonda vesical, etc; asimismo evitar la atelectasia y la aspiración pulmonar. Desafortunadamente, la antibioticoterapia profiláctica no ha demostrado reducir la incidencia de infecciones en este tipo de pacientes.

Diálisis

La diálisis es un tratamiento de soporte basado en dos principios físicos: la difusión de solutos y el transporte convectivo (filtración). Bajo estos conceptos y con la elaboración de nuevas membranas, se han diseñado varias modalidades de tratamiento dialítico, las que se muestran en el cuadro N°5 (18).

Los estudios iniciales sugerían que la diálisis temprana mejoraba el pronóstico de los pacientes con IRA, pero esto no ha sido confirmado a la fecha. En forma similar, no es

claro si la intensidad de la terapia dialítica afecta favorablemente el pronóstico. Es mas, la hemodiálisis puede exacerbar la hipoperfusión renal, debido a que una complicación frecuente es la hipotensión transitoria y la activación de leucocitos producida por exposición a ciertas membranas de los dializadores, puede potencialmente agravar la injuria isquémica renal. Otra opción es reservar la diálisis para el tratamiento de la uremia sintomática, sobrehidratación con edema pulmonar, hiperkalemia, acidosis metabólica refractaria al tratamiento médico y otras complicaciones de la uremia (ver cuadro N°6).

Indudablemente, la prescripción de la diálisis es individual para cada paciente. De esta manera se deberá elegir la modalidad de tratamiento dialítico de acuerdo a la condición clínica del paciente y de la viabilidad de realizar el procedimiento. La diálisis peritoneal se realiza a través de un catéter intraperitoneal temporal (19), mientras que en la hemodiálisis se emplea un catéter insertado en la vena subclavia o yugular interna, como acceso vascular. La hemofiltración arterio-venosa continua o venovenosa (18,20,21) o la hemodiafiltración, son alternativas en pacientes con inestabilidad hemodinámica, que no toleran la hemodiálisis convencional y en quienes la diálisis peritoneal no es posible realizarla (ejemplo después de cirugía abdominal). La ultrafiltración pura, sin diálisis puede ser usada en pacientes con sobrehidratación intratable sin uremia sintomática.

En pacientes con pericarditis urémica o post-operados, se recomienda el uso de bajas dosis de heparina, sea en hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración o ultrafiltración pura (22).

Además del acceso para realizar los procedimientos dialíticos hay que tener en cuenta que en la hemofiltración arterio-venosa no es necesario ninguna máquina, solo es

necesario el hemofiltro y el procedimiento se realiza con la presión de la arteria del paciente; en la diálisis peritoneal es necesario contar con las soluciones de diálisis peritoneal; mientras que en los otros procedimientos es necesario contar con máquinas de hemodiálisis y un personal entrenado.

Pronóstico y mortalidad

Aún en nuestra era moderna y en los países desarrollados la mortalidad permanece alta, a pesar de los avances tecnológicos y el desarrollo de nuevos medicamentos. La mortalidad varía entre 20 y 80%, dependiendo de la causa de la IRA, la forma clínica y la severidad (1,2,3,4,9).

De los que sobreviven, alrededor de la mitad de los pacientes recupera completamente la función renal y la otra mitad tiene recuperación incompleta de la función renal o progresa a enfermedad renal terminal. Aproximadamente 5% de los pacientes no recuperan la función renal (1).

La mortalidad en IRA se asocia con una serie de factores, entre las que podemos mencionar a: la edad mayor de 60 años, la forma de presentación oligúrica o anúrica, la presencia de complicaciones pulmonar y cardiovascular e infección (1,4,23). En un estudio realizado por nuestro servicio durante la epidemia de cólera en Perú, encontramos mayor mortalidad en pacientes con formas oligúricas siendo el OR=11 (24), además encontramos asociación con mortalidad a la presencia de complicaciones cardiopulmonares e infección (23).

En otro estudio realizado por Bullock ML et al. (25), encontraron como factores de riesgo asociados a mortalidad los mismos factores que en nuestro estudio. La presencia de complicación pulmonar tuvo OR=8, mientras que la presencia de complicación cardiovascular tuvo OR=3.3, mientras que anuria/no oliguria tuvo OR=4.5. Además encontró que la presencia de ictericia e hipercatabolismo se constituyeron en factores de riesgo.

En conclusión, la IRA es una entidad clínica que se presenta en pacientes hospitalizados, en pacientes de UCIs y sometidos a cirugía mayor y que aún en nuestra era moderna y en los países desarrollados la mortalidad permanece alta, a pesar de los avances tecnológicos y el desarrollo de nuevos medicamentos. Asimismo, solo aproximadamente 50% recuperan la función renal completamente. La severidad de la IRA indicada por la necesidad de diálisis, es una variable asociada con mayor mortalidad (2,3,4). Por estas razones, es necesario considerar todas las medidas preventivas necesarias a fin de reducir su incidencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brady HR, Brenner BM and Lieberthal WL. Acute Renal failure. In *The Kidney of Brenner & Rector* 5th Edition. Philadelphia. WB Saunders Company. 1996. pp: 1200-1252.
2. Hoste EAJ, Lameire NH, Van Holder RC, Benoit DD, De-cruyenaere JMA & Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: Predictive factors, incidence, comorbidity and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1022-1030.
3. Clermont G, Acker ChG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR. & Johnson JP. Renal failure in the ICU: Comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney International* 2002; 62: 986-996.
4. De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dear-den NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F. Acute renal failure in the ICU: Risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000; 26: 915-921.
5. Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic Contrast-induced Nephropathy. *Medical Clinics of North America* 1984; 68: 351-370.
6. Stillman MT, Napier J. and Blackshear JL. Adverse effects of Nonsteroidal anti-Inflammatory Drugs on the kidney. *Medical Clinics of North America* 1984; 68: 371-385.
7. Ron D, Taitelman U, Michaelson M, Bar-Joseph G, Bursz-tein S. and Better OS. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1984; 144:277-280.
8. Better OS. Acute renal failure complicating obstructive jaundice. In *Acute Renal Failure in Contemporary issues in nephrology* Vol 6, of Brenner & Stein. New York. Churchill Livingstone. 1980. pp: 108-122.
9. Sural S, Sharma RK, Singhal M, Sharma AP, Kher V, Arora P, Gup A, Gulati S. Etiology, prognosis and out come of post-operative acute renal failure. *Ren Fail* 2000; 87-97.
10. Chertow GM, Lazarua JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95:878-884)
11. Tuttle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, Nandagopal R, Krausz AT, Davis CL. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:76-83.
12. Chan P, Hwa Chen J, Hwa Lee M, Feng Deng J. Fatal and nonfatal methamphetamine intoxication in the intensive care unit. *J Toxicol* 1994; 32:147-156.
13. Derlet RW, Heischober B. Methamphetamine: stimulant of the 1990s?. *West J Med* 1990; 153:625-629.
14. Manoguerra AS. Methamphetamine abuse. *J Toxicol* 2000; 38: 187.
15. Ballesteros S, Lora C, Torrecilla JM, Ramon MF, Cabrera J. Predicting ecstasy abuse. Collaboration between the poison centre and the forensic laboratory. *J Toxicol* 2000; 38:228.
16. Brezis M, Rosen S. and Epstein FH. Acute Renal Failure due to ischemia (Acute Tubular Necrosis). In *Acute Renal Failure* 3rd Edition of Lazarous & Brenner. New York. Churchill Livingstone. 1993. pp: 207-229.
17. Shah SV, Walker PD, Ueda N. and Nath KA. Reactive oxygen metabolites in toxic acute renal failure. *Current Nephrol* 1995; 18: 75-97.
18. Canaud B. and Mion C. Extracorporeal treatment of acute

- renal failure: Methods, indications, quantified and personalized therapeutic approach. *Advances Nephrol* 1995; 24: 271-313.
19. Miyahira J. y Cieza J. Influencia del flujo de dializado en el aclaramiento de urea, creatinina y ácido úrico en diálisis peritoneal. *Rev Med Hered* 1990; 1(2): 2-7.
 20. Estremadoyro L, Loza C. y Cieza J. Hemofiltración venovenosa en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda. *Rev Med Hered* 1994; 5: 75-79.
 21. Estremadoyro L. y Miyahira J. Evolución de los gases arteriales durante hemofiltración veno-venosa con filtros AN-69, en pacientes críticos. *Rev Med Hered* 1994; 5: 33-37.
 22. Sanders PW, Taylor H. and Curtis JJ. Hemodialysis without anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 32-35.
 23. Cieza J, Gutierrez R, Estremadoyro L. y Miyahira J. Insuficiencia renal aguda secundaria a cÚltera. Aspectos epidemiológicos. *Rev Med Hered* 1993; 3: 140-147.
 24. Miyahira J, Acosta R, Zurita S. y Torres C. Insuficiencia renal aguda en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, durante la epidemia de cÚltera. *Rev Med Hered* 1991; 2: 64-69.
 25. Bullock ML, Umen AJ, Finkelstein M. and Keane WF. The assessment of risk factors in 462 patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 97-103.

Fiebre por mordedura de rata: Reporte de un caso probable en el Hospital Regional del Cuzco.

CABADA SAMAME Miguel*, CONDE SUMIRE Rosa**, GONZALES PORTILLO Sara**, GOTUZZO HERENCIA Eduardo*.

SUMMARY

A 4 year old patient was admitted to the Emergency Department of Hospital Regional de Cusco with 17 days history of a rat bite. One week later, the patient developed fever and rash, which lasted for 3 days. Fever, an abscess on the forehead with lymphangitis, and cervical lymphadenopathy were observed on admission. The VDRL test was positive but FTA-Abs was negative. He was diagnosed of rat bite fever and treated with IV penicillin G with a favorable response. The case is discussed and pertinent literature is reviewed. (*Rev Med Hered* 2003; 14:44-47).

KEYWORDS: Rat bite fever, penicillin G.

Caso clínico

Un paciente varón de 4 años de edad, natural de San Sebastián, Cusco, fue admitido en el Hospital Regional del Cusco (HRC) con una historia de 17 días de enfermedad, que se inicia con la mordedura de una rata en el cuero cabelludo de la región parietal izquierda, tratada tópicamente en dicho hospital. Una semana después presentó cefalea, fiebre y rash urticariforme, por lo que regresa a HRC donde es diagnosticado de urticaria y recibe clorfeniramina, remitiendo el cuadro en 2 días. El día de su admisión presentó nuevamente fiebre, acompañada de malestar, hiporexia, dolores musculares, náuseas y vómitos.

Fuera de haber tenido contacto con un paciente tuberculoso, ningún otro antecedente personal o familiar fue contributivo.

Al examen se le encontró temperatura de 38.6°C, frecuencia respiratoria de 28 por minuto, el pulso de 104 por minuto, la presión arterial de 100/50 mmHg. El paciente se encontraba despierto, hipoactivo e irritable. Se evidenció un absceso de 3 cm de diámetro en región parietal izquierda, fija, firme y dolorosa con un trayecto linfangítico descendente. En la región cervical del mismo lado se palpaban linfadenomegalias de 0.5 a 1 cm de diámetro aglutinadas, dolorosas, móviles y firmes.

* Instituto de Medicina Tropical "Alexander Von Humboldt", Universidad Peruana Cayetano Heredia.

** Departamento de Pediatría, Hospital de Apoyo Regional N° 1 del Cusco.

Tabla N°1. Hallazgos descritos en pacientes con fiebre por mordedura de rata según etiología (4,5).

	<i>Streptobacillus moniliformis</i>	<i>Spirillum minus</i>
Tiempo de incubación	10 días (1 a 22 días)	1 a 4 semanas
Fiebre recurrente	Puede presentarse	Típico
Vómitos	Presentes	Presentes
Cefalea	Presente	Presente
Mialgias	Presentes	Raras
Rash	Morbiliforme o petequeial en palmas, plantas y extremidades	Macular violáceo o urticariforme en cabeza, tronco y extremidades
Poliartritis o artritis séptica	50% de pacientes	Extremadamente raro
Linfadenitis y linfangitis	ausente	Presente
Lesión primaria	Cura espontáneamente	Cura inicialmente, pero reaparece, primero como un absceso y luego se úlceras
Hemograma	Hasta 30,000 leucocitos/mm ³ con desviación izquierda	Hasta 20,000 leucocitos/mm ³
Serología para Sífilis	25% de pacientes	50% de pacientes

El resto del examen fue normal.

El hematocrito, el hemograma y la velocidad de eritrosedimentación fueron normales. La prueba de VDRL (Venereal Disease Research Laboratories) fue reactiva, pero el RPR (Rapid Plasma Reagin) fue negativo. Se realizó una prueba de FTA-Abs que fue negativa. La radiografía de cráneo y tórax fueron normales. En la punción/aspiración de absceso se obtuvo un líquido sanguinolento. Tanto los cultivos (*Ruiz Castañeda bifásico* y *Agar Sangre con BPMI en condiciones anaeróbicas*) como las coloraciones Gram y Giemsa del material aspirado y de sangre fueron negativos para bacilos gram negativos o espiroquetas.

Ante la alta sospecha de fiebre por mordedura de rata y se trató con Penicilina G sódica a 200,000 U/Kg/día por 3 días y luego Penicilina Procaínica 50,000 Kg/día por 7 días mas. El paciente evolucionó favorablemente, cediendo la fiebre al segundo día, al tercer día el absceso había mejorado en un 80% y las linfadenomegalias cervicales habían desaparecido, saliendo de alta al cuarto día de su internamiento asintomático.

DISCUSION

La fiebre por mordedura de rata es solo una de las tantas infecciones transmitidas por la mordedura de animales que viven cerca del ser humano. La exposición

a estos animales ocurre por un lado, debido a la afición de un sector de la población a criar mascotas, sin control de las autoridades sanitarias. Se estima que en Estados Unidos 4.8 millones de roedores son mantenidos como mascotas (1), no existen cifras en el Perú; por otro y quizá con más frecuencia en nuestro medio, debido a las pobres condiciones de vida y hacinamiento en las que se encuentra otro sector de nuestra población. Este tipo de accidentes son una condición importante, cuya frecuencia probablemente este subestimada.

En Perú, no se tienen estadísticas confiables en cuanto a accidentes por mordedura de animales. En el Hospital Nacional Cayetano Heredia se registraron 514 casos durante el año 2001, 9 (1.75%) de estos fueron ocasionados por ratas. Sin embargo en Estados Unidos ocurren millones cada año y menos del 10% se deben ratas u otros roedores (2).

En la fiebre por mordedura de rata se pueden diferenciar dos entidades, una la enfermedad bacilar causada por un bacilo gram negativo llamado *Streptobacillus moniliformis* y la otra, la enfermedad espirilar causada por una espiroqueta llamada *Spirillum minus*. Ambos tienen una distribución mundial, aunque el primero es descrito con mucha mas frecuencia en la literatura occidental y la segunda en reportes provenientes de Asia (1,3,4,5). Sin embargo, en los dos únicos reportes de fiebre por mordedura de rata en

Sudamérica, encontrados por los autores, el organismo identificado fue *Spirillum minus* (6,7). Ambos agentes habitan en la cavidad oral y nasofaringe de roedores como ratas, ardillas, conejos y algunas veces en animales que se alimentan de ellos. Se estima que hasta 25% de las ratas son portadoras nasofaríngeas de *S. minus* y entre 50% y 100% lo son de *S. moniliformis*. La infección se transmite por inoculación en la piel, pero la enfermedad bacilar también se transmite por alimentos o agua contaminada con orina o excremento de rata (4,5,8,9).

La presentación clínica de ambas entidades guarda cierta similitud (Tabla N°1) aunque en la enfermedad bacilar es frecuente la presencia de poliartritis asimétrica o artritis séptica, mientras que en la enfermedad espirilar son frecuentes la linfangitis y linfadenitis (4,5). La mortalidad se aproxima al 10% en ambos casos y se presenta con mas frecuencia en infantes y pacientes con complicaciones³ propias de ambas enfermedades.

Ambos organismos pueden producir endocarditis, miocarditis meningitis y anemia como complicaciones. Mientras que para *Streptobacillus* se pueden presentar además pericarditis, neumonía o amnionitis, para *Spirillum* se pueden presentar derrame pleural, hepatitis, esplenomegalia, epididimitis o conjuntivitis.

Los abscesos son frecuentes, con *Streptobacillus* estos se producen en cerebro, hígado, bazo o riñón y con *Spirillum* en la zona de inoculación.

En nuestro paciente, el cuadro clínico nos orienta hacia una enfermedad causada por *S. minus*, dadas las características del rash, localización del absceso, la linfadenitis y linfangitis, la respuesta al tratamiento y la ausencia de historia de artritis, aunque el diagnóstico bacteriológico definitivo no fue posible por requerirse técnicas de laboratorio sofisticadas como veremos mas adelante.

La confirmación del diagnóstico requiere de la demostración del organismo ya sea en fluido de las lesiones o sangre periférica. La demostración de *S. moniliformis* se puede hacer directamente con tinciones de Gram, Giemsa o Wayson que dan una pista rápida para el diagnóstico. Para el cultivo se requiere de Agar Soya Tripticasa enriquecido con suero de caballo o de conejo en un medio microaerófilico incubado a 37 °C, siendo el porcentaje de aislamiento bastante bajo. Actualmente se puede llegar al diagnóstico por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (4,10). En el caso de *S. minus* se usan la técnica de campo oscuro o las tinciones de Giemsa y Wright. No es posible el cultivo, pero es posible su aislamiento mediante inoculación

intraperitoneal en ratones o cobayos (habiéndose descartado primero la infección en estos animales)(5).

Con la tecnología diagnóstica convencional, utilizada en la mayoría de los centros asistenciales, y que cotidianamente utilizamos en el Perú, la posibilidad de aislamiento del germen es poco probable, como en el caso del paciente que reportamos. Por lo tanto, la sospecha clínico-epidemiológica es fundamental para decidir el tratamiento del paciente.

El 25% de pacientes con enfermedad bacilar y el 50% de pacientes con enfermedad espirilar tienen serología positiva para sífilis^{4,5}, como en el caso de nuestro paciente.

El tratamiento en ambos casos es con Penicilina G 25,000 a 500,000 U/Kg/día por 10 a 14 días, siendo *S. minus* muy sensible a la Penicilina, requiriendo de dosis bajas. La alternativa para pacientes alérgicos a la Penicilina son las tetraciclinas. Otros antibióticos que se han probado con éxito son eritromicina, cloranfenicol, clindamicina, aminoglucosidos y cefalosporinas (4,5,9).

Como en el caso de cualquier accidente por mordedura se debe prescribir vacunación antitetánica. En el caso de mordedura de rata no se indica rutinariamente la vacunación o la administración de inmunoglobulina antirrábica; como en este paciente; ya que el riesgo de la transmisión de rabia por roedores es muy bajo en situaciones normales, no así, durante epidemias de rabia (11,12).

En este paciente no se prescribieron antibióticos profilácticos luego de la mordedura quizás por tratarse solo de excoriaciones, pero en general deben considerarse estas heridas como contaminadas y darse el cuidado tópico y antibiótico profiláctico de acuerdo al tipo de animal agresor. Aunque en el caso de fiebre por mordedura de rata no se haya demostrado que el antibiótico profiláctico la prevenga (4,5). Hay que recordar que algunos organismos como *Capnocytophaga sp.*, presentes en la cavidad oral de perros y gatos, pueden acarrear una alta mortalidad en cierto tipo de pacientes (1).

Es frecuente que se pase por alto el diagnóstico de entidades como la fiebre por mordedura de rata (3), aun cuando se esté frente a un cuadro típico de la enfermedad, como se demuestra en este paciente de la ciudad del Cusco. Por eso resulta indispensable por un lado indagar sobre exposición a animales cuando se hace la evaluación clínica y por otro, tener presente los riesgos que acarrear los distintos tipos de exposición

cuando se prescribe el tratamiento.

Correspondencia:

Eduardo Gotuzzo Herencia.
Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt.
Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres. Lima,
Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Armstrong D, Bernard E. Infections from Pets. In: Armstrong ed. Infectious Diseases. 1st ed. Missouri: Mosby Inc 2000; 3-5.1-6
2. Talan D, Itron D, Abrahamian F, Moran G, Goldstein E. Bacteriologic Analysis of Infected Dog and Cat Bites. *NEJM* 1999; 340:85-92.
3. Graves M, Janda M. Rat-bite fever (*Streptobacillus moniliformis*): A potential emerging disease. *Int J Dis* 2001; 5:151-4.
4. Washburn R. *Streptobacillus Moniliformis* (Rat-Bite Fever). In: Mandell, Douglas and Bennett's eds. Principles and Practice of Infectious Disease. 4th ed. New York: Churchill Livingstone 1995; pp: 2423-25.
5. Washburn R. *Spirillum minus* (Rat-Bite Fever). In: Mandell, Douglas and Bennett's eds. Principles and Practice of Infectious Disease. 4th ed. New York: Churchill Livingstone 1995. pp: 2518-19.
6. Macieira M, Biasoli W, Soares V, Carvalho V. Febre da mordedura do rato: Sodoku. Relato de um caso. *Caerá méd* [abstract]. 1981; 3:51-3.
7. Hinrichsen S, Ferraz S, Romeiro M, Muniz F, Abath A, Magalhães C, Damasceno F, Araujo C, Campos C, Lamprea D. Sodoku: descrição de um caso. *Rev Soc Bras Med Trop* [abstract] 1992; 25:135-8.
8. Hudsmith L, Weston V, Szram J, Allison S. Clinical picture: Rat bite fever. *Lancet I Dis* 2001; 1:91.
9. Byington C, Basow R. *Spirillum minus* (Rat-Bite Fever). In: Feigin ed. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Missouri: W. B. Saunders Company; 1998; 1542-43.
10. Berger C, Altwegg M, Meyer A, Nadal D. Broad Range Polymerase Chain Reaction for Diagnosis of Rat Bite Fever Caused by *Streptobacillus moniliformis*. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1181-2.
11. Plotkin S, Rupprecht C, Koprowski H. Rabies Vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W eds. Vaccines. 3rd ed. Missouri: W. B. Saunders Company 1999; 743-66.
12. Centers for Disease Control and Prevention: Human rabies prevention—United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:1-21.