



Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

Í N D I C E**Editorial****PANDEMIA**

Ramón Exeni 4

**SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA Y
HOMEOSTASIS DEL POTASIO**

Macarena Gajardo Zurita y Enrique Álvarez Lira (†) 5

**EJE RENINA ANGIOTENSINA, ENZIMA CONVERTIDORA
DE ANGIOTENSINA 2 Y CORONAVIRUS**

Francisco Cano, Macarena Gajardo y Michael Freundlich..... 32

**CONSENSO COLOMBIANO DE EXPERTOS sobre recomendaciones
informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de
la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en paciente pediátrico con
enfermedad renal crónica o lesión renal aguda asociada a covid-19**Richard Baquero, Nancy Yomayusa, Camilo González, Erika Yama, Juan Guillermo Vargas,
Jorge Rico, Amaury Ariza, Gustavo Aroca, Roberto Ramírez, Kelly Chacón, Rodolfo Torres,
Adriana Robayo, Adriana Isabel Meza Martínez, Angélica María Calderón Ortiz, Carlos
Andrés Zapata Chica, Carol Lisbeth Morales Contreras, Carolina Lucia Ochoa García,
Claudia Pinto Bernal, Diana Carolina Chacón Jaimes, Douglas Ramón Villafañe Bermúdez,
Ehimy Marcela Suárez Barajas, Franklin Atencia López, Gustavo Adolfo Guerrero Tinoco,
Jimena Adriana Cáceres Mosquera, Juan Guillermo Cárdenas Aguilera, Luz Esthella
González, María Franqueline Osorio Ruiz, Martha Isabel Carrascal Guzmán, Natalia
Mejía Gaviria, Yusir Sierra Quiroz, Zilac Espitaleta, Sandra Beltrán 44**PROCURACIÓN Y TRASPLANTE EN PANDEMIA:
PERSPECTIVA BIOÉTICA**

Comité de Bioética INCUCAI

María Elisa Barone, Roxana Fontana, Ramón Exeni, Mirta Fernández, Sergio Madera,
Evangalina Mollar, Romina Pérez Manelli, Eduardo Tanús, Roberto Tanús,
Alejandro Yankowski, Andrea Calicchio 66**REGLAMENTO DE PUBLICACIONES** 77

Crema de Bismuto Chobet® CON PECTINA

“REDUCE la ACTIVIDAD de la TOXINA SHIGA responsable del daño endotelial, base patogénica del SUH”

“INHIBE la EXPRESIÓN de los GENES que CODIFICAN la TOXINA SHIGA en la Escherichia coli infectada”



MASSO, M.; GARCIA, H.; GAGUINE, S.L.; ZOTTA, E.; IBARRA, C.
El Gel de Hidróxido de Bismuto protege el colon humano de la acción patogénica de E. Coli O157:H7 Productor de toxina shiga tipo 2. *Physiological mini Reviews*. 2014;Vol 7 3 RD National Meeting of teachers of physiology and biophysics Congress of the Argentinean Physiological Society 2014 October: 132.

MASSO, M.; GARCIA, H.; ZOTTA, E.; IBARRA, C.
Bismuth hydroxide gel prevents human colon from cytotoxic action induced by EHEC. VETEC 2015 9th International Symposium On Shiga Toxin (Verocytotoxin) Producing Escherichia coli Infections.

SUBILS, T.; CASABONNE, C.; BALAGUE, C.
The inhibitory effect of colloidal bismuth hydroxide gel on Escherichia coli O157:H7 and on the activity of Shiga toxins», *BMC Research Notes*, 2014, 7:875.

El uso combinado de Crema de Bismuto Chobet con pectina y Sales de Hidratación Oral (SHO):

- **DISMINUYE la DURACIÓN de la DIARREA**
- **REMITE LA DIARREA CASI DOS VECES MÁS RAPIDAMENTE frente a aquellos paciente que solo recibieron SHO**

Oviedo, A.; Díaz, M.; Valenzuela, M.L.; Vidal, V.; Racca, L.; Bottai, H.; Priore, G.; Peluffo, G.; Di Bartolomeo, S.; Cabral, G.; Toca, M.C.
Acute Diarrhoea in Children: Determination of Duration Using a Combined Bismuth Hydroxide Gel and Oral Rehydration Solution Therapy vs. Oral Rehydration Solution. *Children* 2016, 3, 45.



Ante los **PRIMEROS SINTOMAS** de **DÍARREA**

Para mayor información consulte a nuestro Departamento Científico: 4545-5454

SCH soubeiran chobet
ESPECIALIDADES MEDICINALES DESDE 1912



ASOCIACIÓN
LATINOAMERICANA DE
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA
Miembro de la
INTERNATIONAL
PEDIATRIC NEPHROLOGY
ASSOCIATION (IPNA)

Consejo Directivo

Secretario General

Melvin Bonilla (Puerto Rico)

Secretaria Tesorera

Nilka De Jesús Gonzalez (Puerto Rico)

Ex-Secretaria General

Vera Koch (Brasil)

Secretario General Electo

Francisco Cano (Chile)

SECRETARIOS ASISTENTES

Zona 1:

México, Centroamérica y Caribe

Judith Exanthus (Haiti)

Yolanda Fuentes (México)

Zona 2:

Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia

Marcos Saldaña (Bolivia)

Peter Hualipa (Perú)

ZONA 3:

Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina, Chile

Laura Alconcher (Argentina)

Felipe Cavagnaro (Chile)

Representantes ante IPNA

Francisco Cano (Chile)

Florencio Mc Carthy (Panama)

Jaime Restrepo (Colombia)

Nilzete Liberato Bresolin (Brasil)

Editor Jefe de la Revista Archivos

Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

Ramón Exeni (Argentina)

Presidente del Congreso ALANEPE 2020

Mara Medeiros (México)

Edición digital.

Registro de la Propiedad Intelectual: 329.386.

Los trabajos y opiniones que se publican en

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

son de exclusiva responsabilidad de los autores.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida en ninguna forma y por ningún medio digital, mecánico, de fotocopia, grabación u otros, sin permiso previo escrito de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

ideografica1988@gmail.com

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Editor Responsable

Ramón Exeni (Argentina)

Coeditores

Carlos Saieh Andonje (Chile)

Francisco Cano (Chile)

Maria Goretti Penido (Brasil)

Mara Medeiros Domingo (México)

Comité Editorial

Adragna, Marta (Argentina)

Alconcher, Laura (Argentina)

Alvarez Elías, Catalina (México)

Baez Mendez de Ladoux, Diana (Paraguay)

Bonilla, Félix Melvin (Puerto Rico)

Bresolin, Nilzete Liberato (Brasil)

Coccia, Paula (Argentina)

Cánepa, Carlos (Argentina)

Cavagnaro, Felipe (Chile)

De Jesús Gonzalez, Nilka (Puerto Rico)

Exeni, Andrea Mariana (Argentina)

Exeni, Claudia Elena (Argentina)

Ferraris, Jorge (Argentina)

Florentín de Merech, Leticia (Paraguay)

Florín, José (Cuba)

Freire Valencia, Oswaldo (Ecuador)

Freundlich, Michael (USA)

Gajardo Zurita, Macarena (Chile)

García Druck, Clotilde (Brasil)

Gastelbondo Amaya, Ricardo (Colombia)

Gordillo, Berta Blum de (México)

Grimoldi, Irene (Argentina)

Grünberg, José (Uruguay)

Higueras, Walter (Perú)

Koch, Vera (Brasil)

Lahoz, Marta (Argentina)

Lascurain de Arza, Ana (Paraguay)

Lima, Eleonora (Brasil)

López, Michelle (Venezuela)

Madrigal, Gilbert C. (Costa Rica)

Martini, Rodolfo (Argentina)

Medeiros Domingo, Mara (México)

Mejía, Natalia (Colombia)

Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)

Miceli, Susana (Argentina)

Monteverde, Marta (Argentina)

Mora Muñoz, Alejandra (México)

Muñoz Arispe, Ricardo (México)

Orta Sibú, Nelson (Venezuela)

Pinto, Viola (Chile)

Rahman, Ricardo (Argentina)

Rebori, Anabella (Uruguay)

Restrepo, Consuelo (Colombia)

Restrepo, Jaime (Colombia)

Reyner, Loza (Perú)

Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)

Sakihara Asato, Graciela (Perú)

Saldaña, Marcos (Bolivia)

Salusky, Isidro (USA)

Sandoval Díaz, Mabel (Nicaragua)

Santiago, Adriana (Argentina)

Urdaneta, Eliexer (Venezuela)

Valles, Patricia (Argentina)

Vásquez, Luis (Argentina)

Vázquez, Aida (Argentina)

Velasco Suárez, María (Uruguay)

Velásquez Jones, Luis (México)

Viard, Verónica (Argentina)

Verocay, Cristina (Uruguay)

Wainsztein, Raquel (Argentina)



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE
**NEFROLOGÍA
PEDIÁTRICA**

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial

PADEMIA

Ramón Exeni 4

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA Y HOMEOSTASIS DEL POTASIO

Macarena Gajardo Zurita y Enrique Álvarez Lira (†) 5

EJE RENINA ANGIOTENSINA, ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2 Y CORONAVIRUS

Francisco Cano, Macarena Gajardo y Michael Freundlich..... 32

CONSENSO COLOMBIANO DE EXPERTOS sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en paciente pediátrico con enfermedad renal crónica o lesión renal aguda asociada a covid-19

Richard Baquero, Nancy Yomayusa, Camilo González, Erika Yama, Juan Guillermo Vargas,
Jorge Rico, Amaury Ariza, Gustavo Aroca, Roberto Ramírez, Kelly Chacón, Rodolfo Torres,
Adriana Robayo, Adriana Isabel Meza Martínez, Angélica María Calderón Ortiz, Carlos
Andrés Zapata Chica, Carol Lisbeth Morales Contreras, Carolina Lucía Ochoa García,
Claudia Pinto Bernal, Diana Carolina Chacón Jaimes, Douglas Ramón Villafañe Bermúdez,
Ehimy Marcela Suárez Barajas, Franklin Atencia López, Gustavo Adolfo Guerrero Tinoco,
Jimena Adriana Cáceres Mosquera, Juan Guillermo Cárdenas Aguilera, Luz Esthella
González, María Franqueline Osorio Ruiz, Martha Isabel Carrascal Guzmán, Natalia
Mejía Gaviria, Yusir Sierra Quiroz, Zilac Espitaleta, Sandra Beltrán 44

PROCURACIÓN Y TRASPLANTE EN PANDEMIA: PERSPECTIVA BIOÉTICA

Comité de Bioética INCUCAI

María Elisa Barone, Roxana Fontana, Ramón Exeni, Mirta Fernández, Sergio Madera,
Evangalina Mollar, Romina Pérez Manelli, Eduardo Tanús, Roberto Tanús,

Alejandro Yankowski, Andrea Calicchio 66

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES 77

Editorial

PANDEMIA

Este número de nuestra revista nos encuentra en un momento que ninguno de nosotros hubiera imaginado vivir y del que, lamentablemente, desconocemos su posible duración y sus consecuencias.

Hemos elegido una actualización del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona para dar a conocer una excelente actualización de las alteraciones del mismo en los pacientes afectados por el COVID-19.

Las reflexiones éticas de este momento las encontrarán en un documento exclusivo del Comité de Ética del INCUCAI (Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante) de la República Argentina-

Tengamos fe y juntos debemos superar esta terrible tragedia y esperemos que en el futuro, con la aparición de nuevos tratamientos y la aparición de vacunas haga que esto sea superado y podamos volver a la normalidad

Lo más destacable en un momento tan doloroso para la humanidad es el increíble compromiso asumido por todo el personal de Salud sin medir las dolorosas consecuencias que hemos vivido en todos nuestros países con pérdidas irreparables de las que nunca podremos consolarnos

Dr. Ramón Exeni
Editor

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA Y HOMEOSTASIS DEL POTASIO

Macarena Gajardo Zurita^a y Enrique Álvarez Lira (†)^b

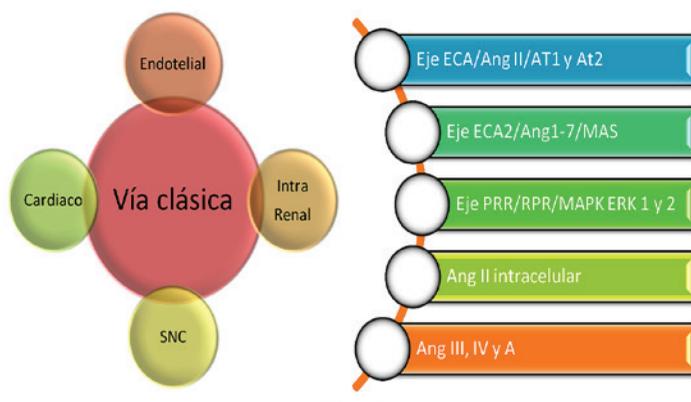
El sistema renina angiotensina (RAS) cumple un rol protector y adaptativo contra fenómenos de riesgo como hemorragias, privación de sal o de agua, sin embargo, su activación también tendría un rol perjudicial en el organismo. La vía clásica de la renina-angiotensina se inicia con la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I a través de la renina y posteriormente la conversión de angiotensina I en angiotensina II, a través de la enzima convertidora de angiotensina, localizada principalmente en el pulmón. La angiotensina II está encargada de los fenómenos de vasoconstricción y de liberación de la hormona aldosterona desde la glándula adrenal, un potente mediador de retención de sodio y aumento de la presión arterial.¹

Durante los últimos años se ha puesto en evidencia que la vía clásica no es la única vía existente, sino que existen otros ejes involucrados en la regulación de los fenómenos asociados a RAS, tales como: el eje ACE2/Ang (1-7)/receptor MAS, el eje prorenina/receptor prorenina/MAP quinasa ERK1/2 y el eje Ang IV/AT4/IRAP, y que hay sistemas locales de renina-angiotensina que también juegan un rol importante. Estos sistemas son autocrinos (misma célula) y paracrinos (entre células) y tendrían una regulación independiente.² Un esquema de esto se muestra en la *Figura 1*.

COMPONENTES DEL EJE

Renina: las células yuxtaglomerulares ubicadas en la arteriola aferente sintetizan prorenina (sin efecto fisiológico claro aún), la cual es transformada a su forma activa, renina y guardada en gránulos secretorios. Esta proteasa cliva el angiotensinógeno a angiotensina I. El mayor estímulo para su secreción es el balance negativo de sodio, el cual es sentido como hipoflujo en los barorreceptores de la pared de la arteriola aferente, como hipotensión, por los barorreceptores arteriales y cardiacos que estimulan el sistema simpático y como hipocloridria en el túbulo distal por las células de la mácula densa. Las células yuxtaglomerulares es-

Figura 1.



a. Nefróloga Pediatra. Hospital Roberto Del Rio, Santiago de Chile.

b. (†) Nefrólogo Pediatra. Hospital Clínico San Borja Arriaran, Santiago de Chile.

timuladas liberan la renina preformada que aumenta la producción de angiotensina II y consecuentemente, de aldosterona, las cuales inducen la reabsorción de sodio, expansión del volumen y una retroalimentación negativa para el sistema.³

Angiotensinógeno: es una glucoproteína de la familia alfa-2-globulina, sintetizada por el hígado y otros tejidos y es el sustrato y factor limitante de la cascada generada por renina. Los factores que aumentan su producción son los estrógenos y glucocorticoides, pero no se conoce con certeza el rol de ellos para toda la cascada, si se ha visto que la estimulación crónica del angiotensinógeno produce hipertensión.¹

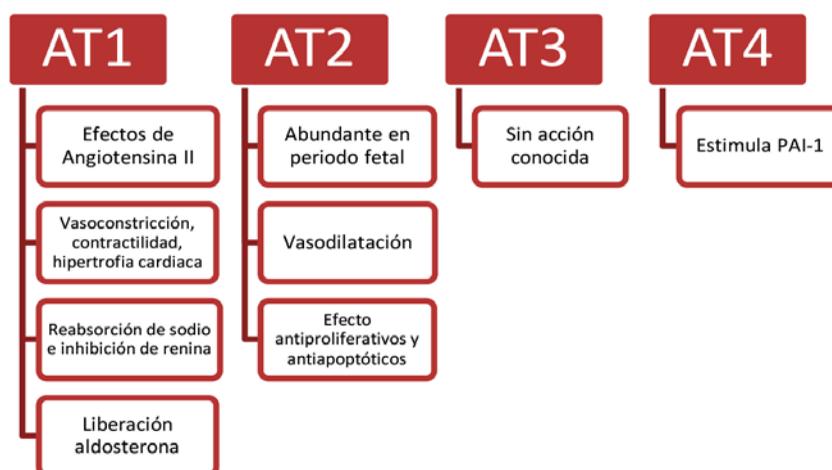
Enzima convertidora de angiotensina: ubicada principalmente en el pulmón, es una exopeptidasa adosada a membrana que convierte la angiotensina I en angiotensina II. También existe en el glomérulo y en otros tejidos, por lo que los efectos de los fármacos que la bloquean son múltiples de forma sistémica y local. Además esta enzima metaboliza las bradiquininas, por lo que su inhibición aumenta estas sustancias vasodilatadoras. Existe una ECA2 que se expresa en los vasos coronarios, intrarrenales y en el epitelio del túbulo renal. Esta enzima cliva la angiotensina II y la convierte en angiotensina (1-7) la cual es un vasodepresor que activa la óxido nítrico sintetasa y ejercería un efecto opuesto a lo que genera la liberación de angiotensina II.³

Angiotensina II (Ang II): producida a partir de la angiotensina I, sus efectos principales son de vasoconstricción sistémica, de la arteriola aferente, eferente y de la arteria interlobular, aumentando la presión hidráulica y la filtración glomerular a pesar de la hipotensión que activa el eje RAS. Estimula la reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal e indirectamente vía aldosterona en el túbulo colector y actúa como un potente mediador de inflamación, causando aterogénesis e insulinoresistencia. Su acción es mediada por el receptor de angiotensina 1 (AT1R) para la mayoría de los efectos y el receptor 2 (AT2R) que genera un efecto contrario, con vasodilatación y natriuresis. Su liberación produce un feedback negativo sobre la liberación de renina. La angiotensina II sería el principal efector del eje RAS, pero la metabolización de esta sustancia genera otras formas de angiotensina que también tienen efectos reguladores del sistema.

Receptores de angiotensina: los receptores de angiotensina también son numerosos, hasta el momento se han descrito 4 subtipos, que se describen en la *Figura 2*.³

Aldosterona: es una hormona esteroidea, secreta por la glándula adrenal en respuesta al estímulo de Angiotensina II sistémica y local, sobre los receptores AT1R de la corteza. Además se puede estimular su secreción vía ACTH y potasio. Se une

Figura 2.



al receptor de mineralocorticoides en múltiples tejidos, en el riñón aumenta la reabsorción de sodio en el túbulo distal vía ENaC y disminuye el potasio. En el corazón y vasos sanguíneos produce inflamación y disminución de óxido nítrico. Los fármacos antagonistas del receptor de mineralocorticoides, producen mejoría en pacientes con alteración en estas áreas.⁴

SISTEMAS LOCALES DE RENINA-ANGIOTENSINA

Existen diferentes sistemas tisulares de renina-angiotensina ubicados en riñón, endotelio, glándulas adrenales, corazón, tejido adiposo, gónadas, placenta, hígado y cerebro.

Sistemas renales

Existen múltiples líneas de investigación para el estudio del rol del RAS intrarrenal en la generación de hipertensión arterial. Se ha comprobado que la ausencia de ECA intrarrenal en ratas (inhibición del sistema) generaría animales normotensos y que una inapropiada activación intrarrenal está implicada en modelos animales de enfermedad renal (nefropatía, obstrucción ureteral unilateral y enfermedad poliquística), pero aún faltan estudios que puedan especificar la contribución real del eje intrarrenal versus el sistémico.⁵

A continuación se comentan de forma sucinta los ejes estudiados:^{2,3}

Eje ECA/Ang II/AT1 y AT2: En el riñón se han encontrado todos los componentes del sistema renina-angiotensina con una concentración mucho mayor a los niveles plasmáticos y con receptores AT1 que no responden a la retroalimentación negativa local. El uso de fármacos inhibidores del eje en hipertensión es útil, a pesar de tener niveles bajos sistémicos de renina, lo que es concordante con el efecto en este sistema intrarrenal.

Eje ECA2/Ang (1-7)/receptor MAS: este eje sería el opuesto al anterior, pero hay controversias al respecto. Ang (1-7) podría ser generada a partir del metabolismo de Ang I y Ang II vía endopeptidasa y a partir de Ang II, vía carboxipeptidasas

Eje prorrenina/Receptor prorrenina/MAP quinasas ERK 1 y 2: aún no está claro el efecto de este eje en el control vascular y en la progresión de la enfermedad renal. Su activación estimularía la generación de prostaglandinas vía COX2 y MAP quinasas

Angiotensina II intracelular: sería internalizada por lo receptores AT1 y no se degradaría completamente en la célula, sino que tendría rol en aumentar la reabsorción proximal de sodio y agua, estimulando la hipertensión arterial.

Angiotensina III, IV y A: la angiotensina III es derivada del metabolismo de angiotensina II vía aminopeptidasa A, se uniría a AT1 y AT2 en el riñón y tendría un efecto dual natriurético y antinatriurético según la unión a receptor, además de un efecto en el tono arterial del sistema nervioso central. La degradación por aminopeptidasas produce la angiotensina IV, la cual se une a AT4 y también tendría efectos duales. La angiotensina A sería derivada del metabolismo de angiotensina II y tendría la misma afinidad por AT1 y AT2.

La regulación de estos ejes intrarrenales se podría realizar a través de múltiples moléculas implicadas en este control y que han sido detectadas recientemente como factores estimuladores (COX2, prostaglandinas, etc) o inhibidores del sistema (FGF23/Klotho, vitamina D, etc), esto tendría implicancias en la generación y perpetuación de la hipertensión arterial.⁵

Otros sistemas

Se han descrito otros sistemas locales RAS. El sistema endotelial es uno de los más estudiados junto con el cardiaco, existiría producción local de angiotensina II en el endotelio para mantener la homeostasis, pero en casos de disfunción endotelial el eje se alteraría, produciendo mayor resistencia vascular, inflamación, angiogénesis, aterosclerosis y remodelación vascular, lo cual se puede ver en pacientes con obesidad, síndrome metabólico y diabetes. En el caso del sistema cardiaco, la renina plasmática sería captada por el tejido para la producción de angiotensina II local. El sistema nervioso central también tendría un eje RAS local para la regulación

de la presión sanguínea, que estaría involucrada en desarrollo de enfermedades degenerativas.¹

BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Existen múltiples fármacos que bloquean el eje a distintos niveles:³

- **Betabloqueadores (propranolol):** mediante la inhibición β_1 adrenérgica, estos fármacos inhiben la producción de renina por el riñón en un 75% aproximadamente. El efecto sobre la presión arterial, por lo tanto, es dependiente e independiente de renina.
- **IECA:** bloquean competitivamente la acción de ECA y por lo tanto, la conversión de angiotensina I en angiotensina II, además disminuyen la producción de aldosterona, secreción de vasopresina y la actividad simpática.
- **ARA2:** bloquean el receptor de angiotensina II produciendo un aumento de la concentración plasmática de angiotensina II que genera unión al receptor AT2.
- **Bloqueadores de renina:** bloquean la actividad catalítica de renina para evitar la activación de RAS, poco utilizados.

HOMEOSTASIS DEL POTASIO

La reserva corporal de potasio es de aproximadamente 50 a 55 meq/Kg y el 98% del total se encuentra en el intracelular, por lo que corresponde al principal catión en este compartimiento. El potasio se reabsorbe rápida y usualmente de forma completa por el sistema gastrointestinal.⁶ La concentración de potasio extracelular es de 4 meq/lit aproximadamente y la del intracelular alcanza los 140 meq/lit, lo que se mantiene por efecto de la bomba Na/K/ATPasa que saca 3 moléculas de sodio por 2 de potasio, dejando una carga negativa interna.⁷ La homeostasis del potasio es muy importante, porque este catión participa en múltiples áreas del organismo y su balance es imprescindible considerando que la sola ingesta de una comida tiene un contenido mayor de potasio

que el contenido del plasma, por lo que el manejo debe ser estricto para evitar cambios en la concentración plasmática. El balance del potasio permite que la concentración plasmática no varíe más de un 10% diariamente.⁸ En pediatría este balance es positivo, ya que es necesario para el crecimiento y en lactantes, las concentraciones plasmáticas son más altas dentro del rango normal, por una mayor insensibilidad a la aldosterona y excreción urinaria de potasio.⁹

Funciones del potasio

El potasio está involucrado en múltiples procesos, los cuales se nombran a continuación:⁸

Metabolismo celular de glucosa y proteínas

Mantenimiento del potencial de membrana en reposo

Propagación del potencial de acción

Secreción hormonal

Control de presión arterial y tono vascular

Mantenimiento de la motilidad gastrointestinal

Homeostasis ácido-base

Concentración urinaria

Acción mineralocorticoidea

Regulación del potasio

La regulación del potasio se produce a través de dos procesos:

- **Balance interno:** regula la distribución de potasio para mantener la asimetría entre los distintos compartimientos intracelulares (98% del potasio total) y extracelulares.⁸ Frente a variaciones de potasio puede producir cambios rápidos para que el balance externo logre ejercer su efecto.¹⁰
- **Balance externo:** regula la excreción de potasio según los ingresos, pérdidas extrarrenales y déficits. Es una regulación lenta que requiere un apoyo con el balance interno.⁸

A continuación se describirán ambos sistemas de regulación

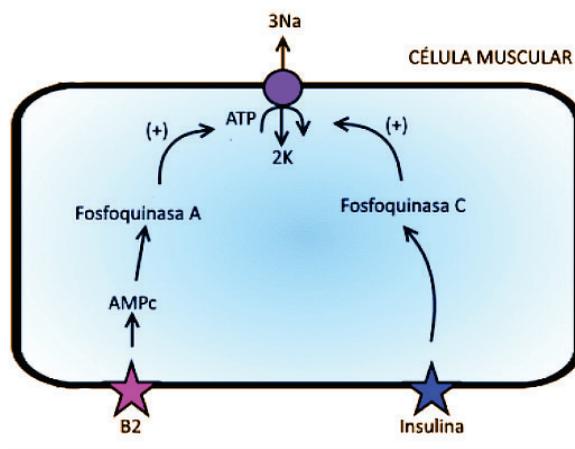
Balance interno del potasio

Este sistema es regulado por múltiples factores, entre los más importantes está la bomba Na/K/ATPasa y la concentración plasmática de potasio, pero también las catecolaminas y la insulina. Además existen otros factores como el ejercicio, pH extracelular, osmolalidad y la lisis o generación celular que pueden influir.⁷ El principal amortiguador para el potasio es el músculo, que tiene una reserva del 80% del potasio total del organismo y puede disminuir los cambios plasmáticos de potasio variando el ingreso de potasio a él:¹¹

- **Bomba Na/K/ATPasa:** es el principal regulador. Factores como las hormonas tiroideas, las catecolaminas, insulina y la cantidad de potasio plasmático influyen en su actividad. Las fallas agudas de bomba conducen a una hiperkalemia aguda y las fallas crónicas por insuficiencia cardiaca por ejemplo, llevan a un déficit intracelular de potasio.⁷
- **Concentración plasmática de potasio:** el aumento de la concentración de potasio plasmático lleva a un aumento del ingreso de potasio por movimiento pasivo y lo contrario ocurre con la disminución plasmática por pérdidas.¹¹
- **Catecolaminas:** la estimulación de los receptores β_2 adrenérgicos y la inhabilitación de los receptores α adrenérgicos genera un aumento en la producción de AMPc y fosfoquinasa A, lo que incrementa la actividad de la bomba Na/K/ATPasa y el ingreso de potasio a la célula. Esta es una forma de regulación de la pérdida de potasio frente al ejercicio.¹⁰
- **Insulina:** posterior a una ingesta, el aumento de insulina genera el ingreso del potasio ingerido al intracelular hasta que el riñón pueda excretarlo. Esto se produce incrementando la actividad de la bomba Na/K/ATPasa, principalmente en el músculo esquelético y el hígado. Esta acción no se altera por insulinoresistencia.¹⁰ Por esta razón, se debe considerar el efecto de la glucosa e insulina en los pacientes con hipokalemia y administrar el potasio en soluciones libres de glucosa cuando se da por vía parenteral.⁸
- **Ejercicio:** el músculo tiene canales para la salida de potasio que se cierran con ATP. Al realizar

ejercicio y consumir ATP, se mantienen abiertos y aumenta la salida de potasio al extracelular, produciendo vasodilatación como fenómeno fisiológico, que se revierte luego de descansar, pero en personas con alteraciones en el manejo del potasio, puede ocasionar hiperkalemias importantes. La estimulación de los receptores β_2 adrenérgicos e insulina con el ejercicio supone una contrarregulación a este proceso, ya que permite el ingreso de potasio y mantiene la excitabilidad y contractibilidad de la célula para evitar la fatiga. El músculo cardiaco tiene una capacidad mayor de ingresar potasio frente a una carga y pierde menos potasio frente a una depleción extracelular que el músculo esquelético, pudiendo mantener la función de la bomba Na/K/ATPasa para preservar mejor el potasio intracelular.¹⁰

Figura 3.



- **pH extracelular:** la variación del pH extracelular por ácidos no orgánicos (acidosis mineral) provoca cambios importantes en el potasio, con aumento de 0.6 meq/lit (en promedio) por cada 0.1 de disminución de pH. El aumento de H^+ extracelulares disminuye la salida de H^+ por el intercambiador Na/H (NHE1) con un menor ingreso de sodio al intracelular y una menor actividad de la bomba Na/K/ATPasa, aumentando el potasio en el extracelular. Además al disminuir el bicarbonato extracelular por la acidosis, aumenta la actividad del intercambiador bicarbonato/cloro que aumenta el cloro intracelular y se

incentiva la salida de cloro a través del cotransportador Cl/K, que saca potasio también (Figura A). Este aumento del potasio es transitorio y se compensa usualmente por el manejo renal.¹² No ocurre lo mismo con los ácidos orgánicos, ya que estos ingresan junto con aniones al intracelular y la disminución del pH del intracelular promueve la salida de H⁺, ingreso de sodio y mantiene funcionando la bomba Na/K/ATPasa (Figura B).¹⁰ La variación en este caso es: aumenta 0.1-0.2 meq/lit el potasio por cada 0.1 de disminución del pH. . En el caso de que exista una hiperkalemia importante concomitante en la acidosis orgánica, puede deberse a la ausencia de insulina (cetoacidosis) o a la injuria tisular (acidosis láctica).¹² Las Figuras 4 y 5 grafican lo expuesto anteriormente.

Figura 4.Variación del potasio por acidosis mineral

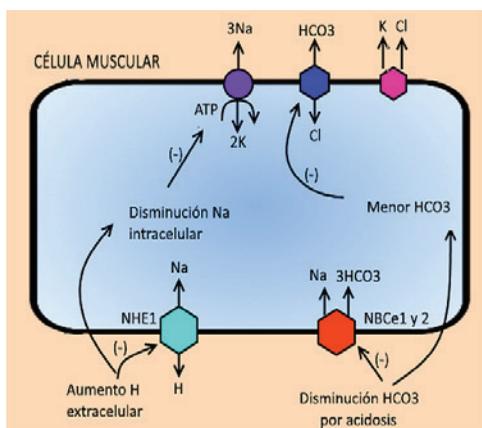
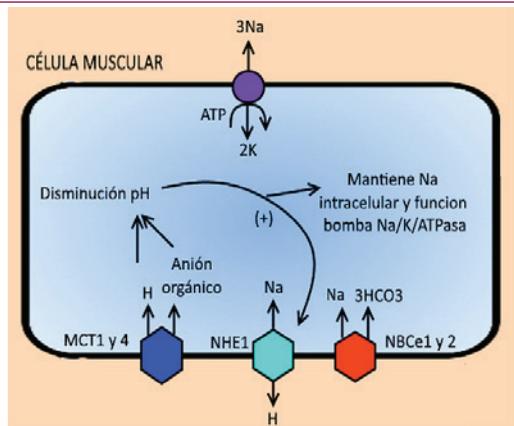


Figura 4.Variación del potasio por acidosis orgánica



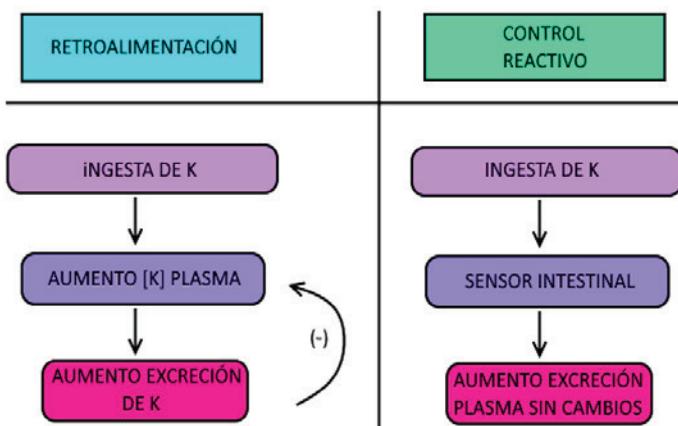
- **Osmolalidad:** la hiperosmolalidad aumenta la salida de agua desde el intracelular, lo que genera un aumento de la concentración de potasio intracelular, un gradiente por lo tanto para su salida y además un arrastre por solvente con la salida de agua.¹⁰
- **Lisis o generación celular:** la ruptura de las células (lisis tumoral o rabdomiolisis) o el aumento en su generación de forma desproporcionada (tumores de crecimiento rápido) generan salida o entrada de potasio.⁷

Balance externo del potasio

El balance externo del potasio en términos generales, involucra tres sistemas de control, dos reactivos y uno predictivo:⁸

- Sistema de retroalimentación según la variación en la concentración plasmática de potasio: aumento de excreción con aumento de concentración plasmática (Figura 6).
- Sistema de control reactivo a la ingesta de potasio que previene los cambios en la concentración plasmática, controlado por el eje esplácnico-renal (Figura 6).
- Sistema predictivo de control circadiano que modula y mejora el sistema reactivo.

Figura 6.



A continuación se describirá el manejo renal del potasio y posteriormente los reguladores de estos sistemas reactivos y predictivos del potasio.

Manejo renal del potasio

El riñón es el principal efector en la regulación de la excreción de potasio. La tasa de excreción renal está determinada por la diferencia entre la secreción de potasio y la reabsorción de éste en la nefrona distal. El potasio se filtra libremente en el glomérulo, 90% es reabsorbido a nivel del túbulo proximal y asa de Henle y solo el 10% llega hasta la nefrona distal.⁸

Reabsorción de potasio inicial

En el túbulo proximal se realiza una reabsorción pasiva junto con sodio y agua. La reabsorción de sodio y agua produce un arrastre por solvente y deja un lumen más positivo que promueve la reabsorción paracelular (*Figura 7*).

En el asa de Henle, en cambio, la reabsorción se realiza vía transcelular por el cotransportador NKCC2, que actúa por el gradiente que deja la bomba Na/K/ATPasa. Una porción del potasio ingresado a la célula es reciclado por ROMK para mantener activo el cotransportador, pero esto cambia el potencial luminal favoreciendo la reabsorción vía paracelular¹⁰ (*Figura 8*).

Secreción de potasio y reabsorción en nefrona distal

A nivel de nefrona distal se inicia la secreción de potasio, desde el túbulo contorneado distal (TCD) en adelante, esto es mediado por secreción electrogé-

nica por las células principales del túbulo colector y también por secreción electroneutral. Varios factores afectan el manejo del potasio distal:⁷

- **Concentración intracelular de potasio:** mientras mayor es, más potasio se secreta.
- **Concentración luminal de potasio:** mientras menor sea, menos potasio se secreta.
- **Diferencia en el potencial de membrana luminal:** mientras más negativo es, mayor secreción.
- **Permeabilidad de la membrana luminal al potasio:** mientras mayor es, mayor la secreción.

La forma en la cual se maneja el potasio en la nefrona distal y que se observa en la *Figura 9*, es la siguiente, el TCD tiene tres segmentos importantes.¹³

- **TCD1:** que posee solo el transportador sensible a tiazidas NCC, este transportador deja una carga negativa en el lumen por la pérdida de cloro y activa el cotransportador Cl/K, lo que genera la secreción electroneutral de potasio.
- **TCD2:** tiene coexpresión de NCC y ENaC. Desde esta zona en adelante aparece el receptor de mineralocorticoide y la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa II, las cuales son importantes para la sensibilidad a la aldosterona. Aquí comienza la secreción de potasio electrogénica mediada por aldosterona, ENaC y ROMK.
- **TCD/Túbulo conector:** tiene solo expresión de ENaC, es sensible a aldosterona.

Figura 7.

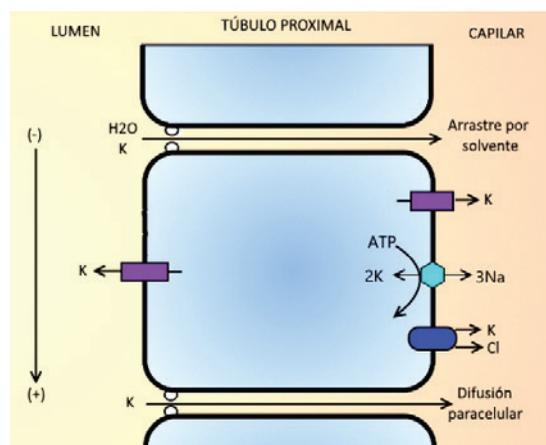
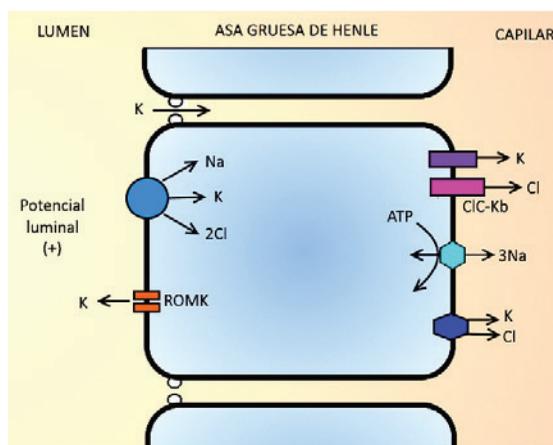


Figura 8.



El túbulo colector tiene a la célula principal, esta es la encargada de la secreción de potasio. La bomba basolateral ingresa potasio y saca sodio manteniendo el funcionamiento de los canales de sodio apicales, estos producen un lumen más negativo que permite la secreción de potasio a través de ROMK (canal de baja conductancia, voltaje dependiente) o por el canal maxiK (canal de alta conductancia, volumen dependiente y activado por calcio). La célula intercalada alfa reabsorbe potasio y bicarbonato en respuesta a la depleción de potasio y acidosis y secreta H⁺ de forma concomitante, como se observa en la *Figura 10*. Esta zona también es sensible a aldosterona.¹⁰

Existen múltiples transportadores implicados en el transporte de potasio, pero uno de los más importantes es el ROMK, a continuación se describirán algunas de sus características:

Canal ROMK (Kir1)

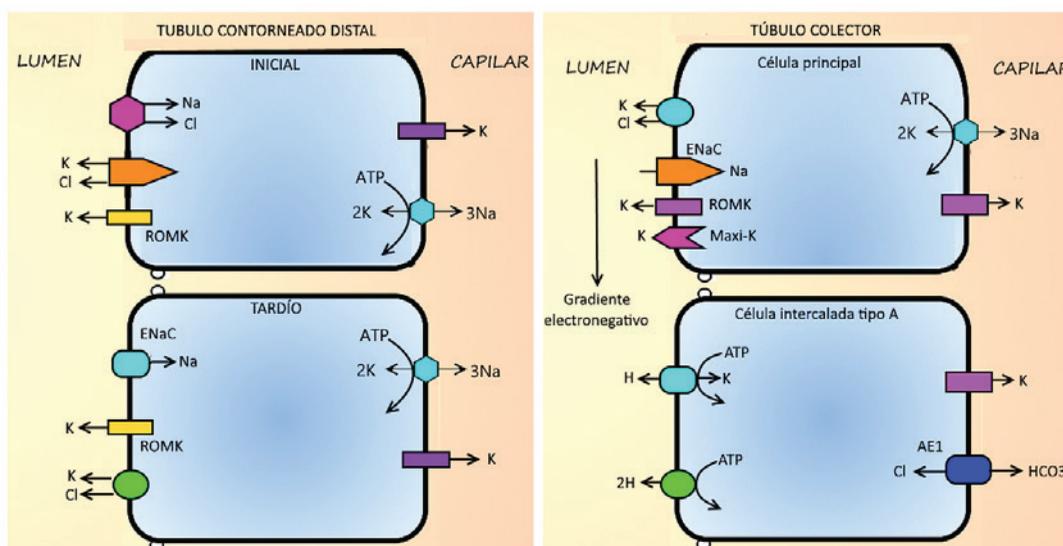
Este es un canal que pertenece a la familia Kir o “rectificadores internos de K”, conformada por 7 subfamilias, todas con 2 dominios transmembrana. Su estructura conforma un canal compuesto por 4 tetrámeros que es selectivo para el potasio y permite su paso rápido a través de la membrana. Tiene diferentes estados, 2 abiertos y uno cerrado, con una alta

probabilidad de mantenerse abierto, salvo que esté bloqueado por cationes divalentes (magnesio principalmente). Se denomina un rectificador interno, porque tiene una mayor probabilidad de ingresar corriente que de sacarla, pero este rectificador es débil y a pesar de esto, su estado fundamental es abierto, manteniendo la secreción de K. Solo en caso de bloqueo se convierte en rectificador interno.¹⁴

REGULADORES DEL BALANCE EXTERNO

Los factores que regulan la secreción y reabsorción de potasio pueden dividirse en aquellos que intentan preservar el balance de potasio (homeostáticos) y aquellos que afectan la excreción sin actuar para preservar el balance (contra homeostáticos).⁸ El sistema de regulación es complejo e intervienen múltiples moléculas y sistemas para su perfecta sincronía, entre estas están la aldosterona, el flujo de sodio y agua distal, la angiotensina II, moléculas como las WNK, SGK1, Nedd4-2, los transportadores de sodio y potasio de la nefrona distal y finalmente otros sistemas como el control circadiano. La distribución de estas moléculas y de los transportadores implicados ayuda a generar un control individual para cada segmento de la nefrona distal, lo que permite tener diferentes respuestas a estímulos similares.¹³

Figuras 9 y 10.



1. Flujo sodio y agua distal

El aumento de sodio distal estimula su reabsorción, generando un lumen más negativo y promoviendo la secreción de potasio. El aumento del flujo de agua distal también aumenta la secreción, ya que diluye el potasio luminal y genera un lumen más negativo.⁷

2. Aldosterona

Aumenta la secreción de potasio en las células principales del túbulo colector y conector e influye en gran parte de los procesos relacionados con el sodio y potasio. Sus efectos incluyen el aumento de la actividad de la bomba Na/K/ATPasa en la membrana basolateral, lo que genera una mayor concentración intracelular de potasio, el aumento de la permeabilidad luminal del sodio mediado por SGK1 y Nedd4-2, lo que aumenta la electronegatividad del lumen. El aumento de la permeabilidad luminal al potasio, por la mayor actividad de ROMK y la mayor secreción de potasio.¹⁵ La aldosterona ejerce su acción en la nefrona distal junto a la ayuda de algunas moléculas como Nedd4-2 y SGK1. La primera es una importante proteína regulatoria que se expresa en la nefrona sensible a aldosterona y que regula múltiples canales iónicos, entre ellos ENaC. La acción de Nedd4-2 es ubiquitinar ENaC, lo que causa una señal promotora para su internalización y degradación. SGK1 por otro lado es la proteína encargada de fosforilar a Nedd4-2 e inhibir su acción sobre ENaC.¹³

Paradoja de la aldosterona

El aumento de aldosterona mediado por la depleción de volumen, genera un aumento en la reabsorción de sodio, pero sin una disminución del potasio plasmático y de forma inversa, la hiperkalemia genera un aumento de aldosterona, lo que produce secreción de potasio, pero sin retención de sodio. Esta situación se denomina la paradoja de la aldosterona. Esto se explica por el efecto que tiene el flujo y el sodio en el túbulo distal y por la compleja interacción que se produce entre la angiotensina II, la aldosterona y las WNK.⁷ La nefrona distal tendría dos estados opuestos en su función y ambos estados tendrían en común la activación previa de

los componentes del sistema renina angiotensina aldosterona.¹³

- Estado de retención de sodio con mínima secreción de potasio: generado durante hipovolemia, en la cual se activa la angiotensina II y la aldosterona
- Estado de secreción de potasio sin aumento de la reabsorción de sodio: generado durante hiperkalemia en la cual se activa la aldosterona sola.

Para entender el funcionamiento de este sistema, es necesario conocer las funciones de las WNK

WNK en el manejo de potasio

Las WNK (“with no *lisin kinases*”) son una familia de quinasas serina-treonina, que consta de 4 miembros, todas ellas tienen una estructura similar (salvo KS-WNK1) careciendo del residuo lisina en el subdominio catalítico, donde se une el ATP.¹⁶ Las más importantes desde el punto de vista renal son WNK1, WNK3 y WNK4, las cuales se distribuyen en diferentes localizaciones: WNK1 tiene una isoforma larga (L-WNK1) que se expresa en todo el nefrón y una isoforma KS-WNK1 que está presente en el túbulo distal; WNK3 se expresa en todo el nefrón, pero principalmente en el TCD1 y la nefrona sensible a aldosterona; por último WNK4 se expresa solo en el nefrón distal, específicamente cercano a las claudinas en las *tight junctions*. También se ha identificado en células epiteliales de colon, cerebro, testes, corazón, hígado, próstata y pulmón.^{13,16}

Rol de WNK4

WNK4 estaría implicada en la regulación de múltiples iones en el túbulo distal, pero con respecto al sodio y potasio, WNK4 está reconocida como la proteína que genera el cambio molecular entre los diferentes estados de la nefrona distal.¹⁶ La función basal de WNK4 es reducir la expresión del cotransportador NCC sensible a tiazidas, del canal ENaC y estimular la endocitosis de ROMK mediante una vía dependiente de clatrina, es decir, disminuye la acción de NCC, ENaC y ROMK, generando menor reabsorción de sodio y menor secreción de potasio, pero la regulación que ejerce la angiotensina II y la aldosterona sobre WNK4 y la expresión de los canales en el túbulo distal, van a variar su acción

dependiendo del gatillante y del lugar del túbulo donde se produzca la activación, como se muestra en la *Figura 11*:¹³

- Frente a hipovolemia (alta angiotensina II y aldosterona): se mantiene la inhibición sobre ROMK, pero se libera NCC y ENaC.
- Frente a hiperkalemia (alta aldosterona): se mantiene la inhibición sobre NCC y ROMK en TCD1, lo que permite aumentar el flujo distal, pero se libera ENaC y ROMK distal, lo que permite secretar potasio sin variar sodio.

La angiotensina II tendría acciones inhibitorias directas sobre ROMK, además de las mediadas por WNK y a nivel del manejo del sodio, ejercería sus acciones sobre NCC mediante la modulación que tiene la proteína SPAK sobre WNK4 y NCC. **La vía AngII-WNK4-SPAK sería por lo tanto el principal efector en la respuesta retención de sodio/conservación de potasio.**¹³

Rol de WNK1

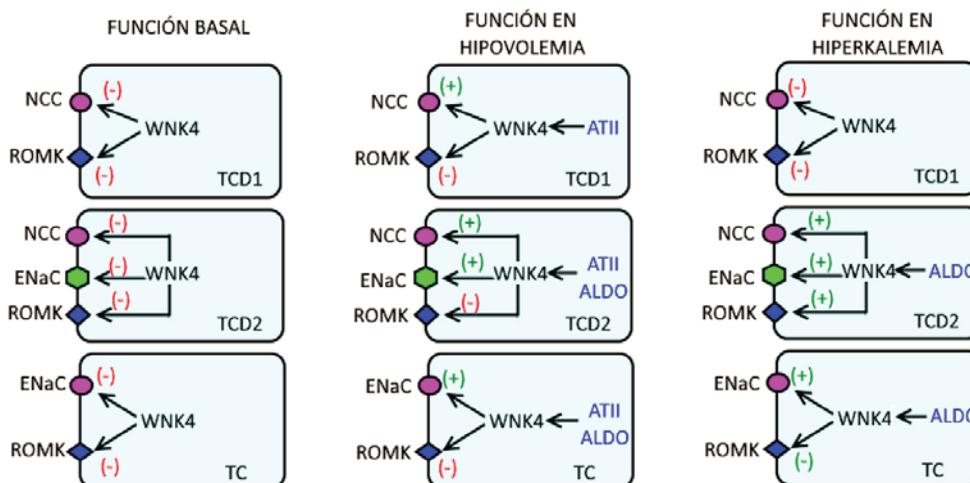
WNK1 también estaría implicado en la regulación del cambio generado por la hiperkalemia. La acción principal de L-WNK1 es la de inhibir a WNK4, es decir, mientras más WNK1 se expresa, más NCC se libera y más inhibido está ROMK, se reabsorbe más sodio y se secreta menos potasio. En

cambio KS-WNK1 actúa como contrarregulador de este proceso, por lo que mientras más KS-WNK1 se expresa, menos actividad tiene NCC y más actividad tiene ROMK, se reabsorbe menos sodio y se secreta más potasio. La aldosterona ejercería sus acciones en caso de hiperkalemia, aumentando la expresión de SGK1, que fosforila WNK4 y permite la liberación de ROMK y además ejerciendo efecto sobre KS-WNK1, por lo que **la vía aldosterona-SGK1-WNK4-KS-WNK1 sería el principal efector en la respuesta excreción de potasio/conservación de sodio.**¹⁶

3. Control circadiano de la secreción de potasio

La secreción de potasio tiene un ritmo circadiano independiente de la concentración plasmática y de la ingesta, siendo menor en la noche y en las primeras horas de la mañana y aumentando posterior al medio día. Este ritmo está regulado por un oscilador circadiano en el núcleo supra quiasmático del cerebro que depende del ciclo día-noche. Este oscilador modula los cambios renales de excreción de potasio y define la mayor actividad de ROMK en el día y de H/K/ATPasa en la noche. La aldosterona también tendría un control circadiano de su acción. Las variaciones circadianas del potasio justifican que no debe utilizarse una medición aislada de la excreción de potasio urinaria para su evaluación.⁸

Figuras 11.



4. Ingesta de potasio

Es sensada por receptores de potasio entéricos que envían señales al riñón por una vía esplácnica y que incrementa la excreción a nivel renal independiente de la concentración plasmática y de la aldosterona. La ingesta promueve liberación de insulina que media el ingreso de potasio a la célula y de glucagón, que aumenta la excreción de potasio renal. El ciclo circadiano influiría en los horarios sin ingesta de potasio para su regulación. La ingesta de potasio por si sola podría regular las vías anteriormente descritas en el manejo de este ion y tendría implicancias en la regulación de la hipertensión arterial, por su relación con la regulación del sodio.⁸

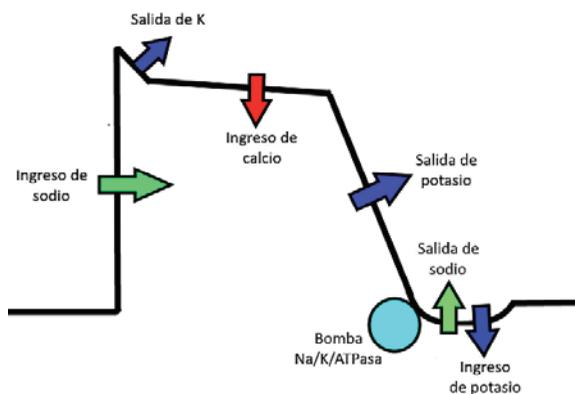
5. Concentración plasmática de potasio:

El aumento plasmático de potasio estimula la secreción independiente de la aldosterona y esta estimula la secreción de potasio por ROMK. La concentración plasmática de potasio duplica el efecto de aldosterona en las células principales.⁷

TRASTORNOS DE LA CONCENTRACIÓN DEL POTASIO

El potasio tiene múltiples funciones importantes, siendo las más relevantes la mantención del potencial de reposo y su acción en la despolarización de la célula para generar el potencial de acción. El potencial de reposo en el interior de la célula es -86 mV y eso se mantiene con la distribución de sodio y potasio. Frente a un estímulo que logre sobrepasar

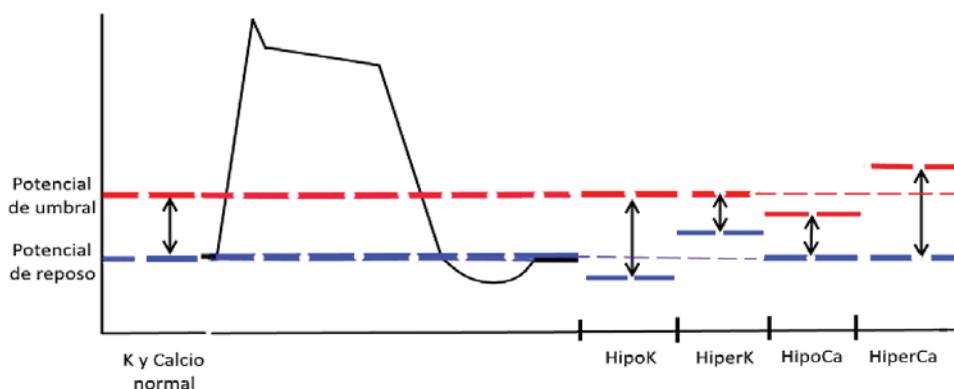
Figura 12.



el umbral de excitabilidad y genere un potencial de acción, se produce la entrada masiva de sodio por canales voltaje dependiente, seguida de una salida de potasio, ingreso de calcio, para terminar en el periodo de repolarización que se caracteriza por la restauración de la electronegatividad en el interior de la célula y en la fase de recuperación, la bomba Na/K/ATPasa restaura el estado basal (Figura 12).

La excitabilidad es dependiente de la diferencia entre el potencial de reposo y el umbral para la despolarización, lo cual está influido por la concentración plasmática de potasio, calcio, sodio y del estado ácido-base. En el caso particular del calcio, su variación influye de forma importante, ya que la hipocalcemia disminuye el umbral para la despolarización y la hipercalcemia lo aumenta, por esto es relevante a la hora de valorar una alteración del potasio. En caso de tener una hiperkalemia (aumento del potencial de reposo) en conjunto con una hipocalcemia (dis-

Figura 13.



minución del umbral de despolarización) el riesgo de arritmias es alto (Figura 13).

En general, las variaciones del balance interno del potasio (cambio de compartimientos aguda) genera mayores síntomas que aquellas desarrolladas por alteraciones en el balance externo (pérdida de potasio de todos los compartimientos), ya que esta última no varía tanto la excitabilidad.¹⁷

Los valores del potasio plasmático van variando con la edad, lo que es importante a la hora de hacer el diagnóstico de trastornos de la concentración plasmática de potasio:¹⁸

Edad	Rango (mEq/L)
RNPT	4 a 6.5
RNT	3.7 a 5.9
Lactante menor	4.1 a 5.3
>1 año	3.5 a 5

HIPOKALEMIA

Se define como un potasio menor a 3.5 meq/Lt. Puede clasificarse como leve con valores entre 3.0 y 3.5 meq/Lt, moderado entre 2.5 y 3.0 meq/Lt y severo con valores menores a 2.5 meq/Lt. Es un trastorno frecuente en pacientes hospitalizados, especialmente en unidades de paciente crítico, con una prevalencia de 24% en casos leves, 12% moderados y 4% severos, siendo mayor en pacientes con enfermedades cardíacas, renales y shock.⁹

Causas

Las causas de hipokalemia se dividen en:¹⁷



Disminución de ingesta

El déficit por esta entidad es poco frecuente en personas sanas, ya que el aporte por alimentación es alto y el riñón puede reabsorber gran parte del potasio administrado a través del transportador H/K/ATPasa. En caso de disminución crónica de la ingesta y pérdidas aumentadas, se puede producir una depleción significativa.⁹

Redistribución entre compartimientos

Existen varias condiciones en las que puede producirse un ingreso de potasio a la célula.^{17,9,19}

- **Aumento del pH extracelular:** tanto la alcalosis respiratoria como la metabólica pueden generar hipokalemia, los tampones intracelulares liberan hidrógeno produciendo una acidosis intracelular, por lo que se elimina H⁺ e ingresa potasio y sodio para mantener la electroneutralidad. Esta variación no es muy alta, solo desciende 0.4 meq/Lt por cada 0.1 de aumento de pH, pero se observa habitualmente y a veces de forma más severa, ya que muchas de las causas de alcalosis se asocian a pérdida de potasio.
- **Actividad aumentada de insulina:** en caso de cetoacidosis diabética, el uso de insulina exógena puede ocasionar hipokalemias severas. También se puede ver en síndrome de realimentación, asociado a la insulina.
- **Actividad beta adrenérgica aumentada:** genera hipokalemias transitorias cuando se estimulan los receptores beta adrenérgicos de forma selectiva (salbutamol, terbutalina), no selectiva (adrenalina, isoproterenol) y por liberación endógena en respuesta a la hipoglicemia o estrés agudo.
- **Parálisis episódica:** enfermedad poco frecuente, caracterizada por crisis de parálisis muscular y debilidad relacionada a hipokalemia, gatilladas por aumento del tono adrenérgico, ejercicio, estrés y comidas altas en carbohidratos. Existen formas hipokalémicas, normokalémicas e hiperkalémicas. Las formas hipokalémicas pueden tener herencia autosómica dominante por mutaciones en el cromosoma 1q, subunidad alfa 1 del canal de calcio sensible a dihidropiridina del músculo esquelético, con presentación tardía en la niñez o también pueden ser adquiridas en relación a tirotoxicosis (parálisis periódica por tirotoxicosis), la cual genera una sensibilidad aumentada a las catecolaminas y aumenta la actividad de la bomba Na/K/ATPasa. Se caracteriza por movimientos bruscos de potasio al interior celular, llegando a valores de 1.5-2.5 meq/Lt, a veces acompañado de hipofosfemia e hipomagnesemia. La recuperación es en horas (6 a 48 h).

- **Tratamiento de anemia o neutropenia:** puede generar hipokalemia por el requerimiento de potasio de las nuevas células hematopoyéticas, esto se produce más en anemias megaloblásticas, dentro de los primeros 2 días de tratamiento. También se observa en tratamientos de neutropenia con factor estimulante de granulocitos.
- **Hipotermia:** puede generar entrada de potasio a la célula.
- **Pseudohipokalemia:** se observa en casos de leucemia, en el que las células pueden metabolizar rápidamente el potasio y dar valores plasmáticos bajos sin sintomatología.

Aumento de las pérdidas

- **Digestivas:** es la causa más frecuente de hipokalemia en niños, en particular la diarrea. Las pérdidas por vómitos son mínimas en contenido de potasio, pero la alcalosis metabólica y la hipovolemia secundaria, producen kaliuresis.⁹
- **Urinarias:** determinada por la secreción de potasio en la nefrona distal, la cual frente a hiperaldosteronismo o aumento en el flujo de sodio y agua, puede causar hipokalemia. En el caso del flujo incrementado en la nefrona distal, se producen por reabsorción disminuida en túbulo proximal, asa de Henle o túbulo distal, que genera un aumento de flujo en túbulos colectores y un escape de potasio, esto se acentúa en casos de pérdida importante de sodio que active aldosterona.^{17,19}
- **Diálisis:** la diálisis peritoneal puede generar pérdidas de hasta 30 meq/día y en el caso de hemodiálisis, la corrección rápida de la acidosis puede aumentar el ingreso a la célula aun cuando no se haya variado el K del líquido de diálisis

Clínica

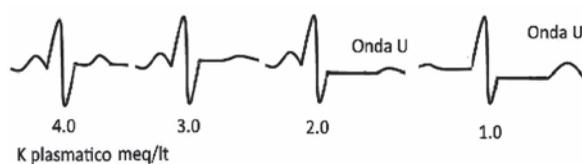
Usualmente las manifestaciones clínicas aparecen con kalemias menores a 3.0 meq/lit y varían según la severidad:⁹

- **Debilidad muscular:** puede presentarse con potasios menores a 2.5 meq/lit, pero esto depende de la calcemia, el pH extracelular, la velocidad de instauración y el mecanismo. La debilidad comienza en zonas proximales de extremidades

inferiores y puede afectar posteriormente tronco, ext. superiores llegando incluso hasta músculos respiratorios y produciendo parálisis. Se pueden asociar a calambres, parestesias, atrofia, mialgias e íleo paralítico.

- **Arritmias y cambios electrocardiográficos:** la hipokalemia retrasa la repolarización, lo que prolonga el periodo refractario. Puede ocasionar arritmias por reentrada y también por bloqueos, siendo el espectro amplio, desde bradicardia hasta taquicardia y fibrilación ventricular. Los cambios en el electrocardiograma son secuenciales (*Figura 14*), se produce un descenso del segmento ST con menor amplitud de la onda T y aparece la onda U. En casos más severos se ensancha la onda P, alarga el PR y se ensancha el QRS. Esto se observa en 90% de los pacientes con potasios menores a 2.7 meq/lit.

Figura 14.



- **Rabdomiolisis:** la respuesta vasodilatadora que se produce en el músculo frente al ejercicio, es mediada por la salida de potasio. En caso de hipokalemia, disminuye la salida y se puede producir necrosis isquémica y rabdomiolisis
- **Disfunción renal:** la hipokalemia provoca alteración en los mecanismos de concentración renal, usualmente con osmolalidades urinarias mayores a 300 mosm/Kg, también altera la acidificación urinaria por salida de potasio del intracelular e ingreso compensatorio de H⁺ con acidificación intracelular; se puede observar también nefropatía por depleción de potasio con lesiones vacuolares en las células epiteliales del túbulo proximal y a veces, el distal.

Evaluación

Usualmente se puede hacer una aproximación por la anamnesis, pero en casos que no se tengan

antecedentes, las causas más frecuentes son la diarrea y vómitos y el uso de fármacos β agonistas o diuréticos. También hay que considerar el exceso de mineralocorticoides.¹⁹ La concentración plasmática no es un buen reflejo de la cantidad de potasio total y en casos de movimiento de potasio entre compartimientos, se puede incluso enmascarar una hipokalemia por la salida de potasio al extracelular (ej: cetoacidosis).⁹

- **Electrocardiograma:** se debe realizar siempre en caso de hipokalemia sintomática o moderada-severa.
- **Excreción de potasio:** las pérdidas deben ser menores a 25 meq/día en orina de 24 horas en pacientes con pérdidas extrarrenales. La recolección de 24 horas es más confiable que la muestra aislada para cuantificarlo, ya que esta puede variar por el ciclo circadiano, por el intercambio entre compartimientos y estar influenciado por estados de poliuria. La tasa de excreción de potasio representa la excreción de potasio en la orina ajustada

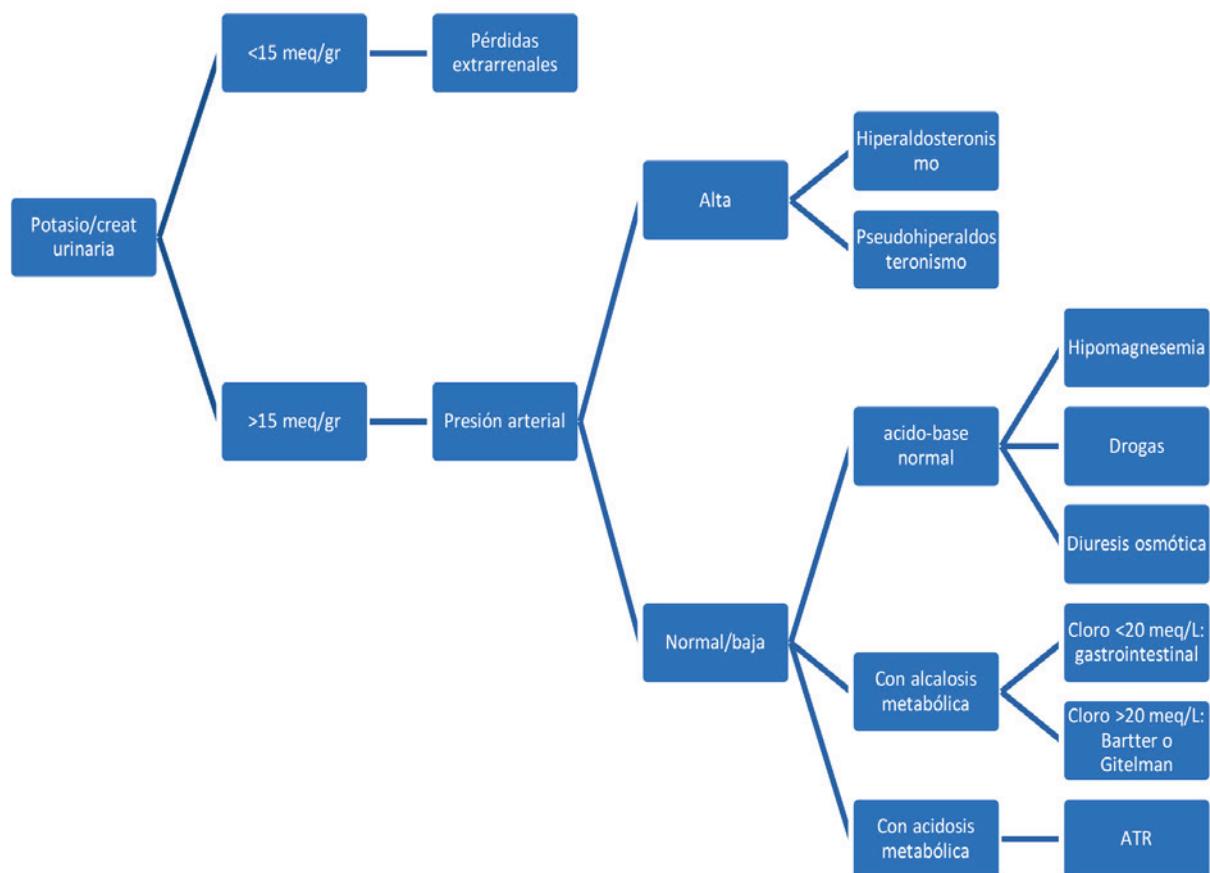
por excreción de creatinina, lo que permite utilizar una muestra aislada de ambas concentraciones en la orina y tener una aproximación de la causa, siendo los valores menores a 15 meq/g creatinina representativos de pérdidas extrarrenales:²⁰

$$\text{Tasa excreción de potasio:} \\ \frac{(\text{potasio urinario meq/lt}) \times 100}{(\text{creatinina urinaria mg/dl})}$$

Aquellos pacientes que presenten pérdidas urinarias altas, deben realizarse exámenes según su nivel de presión arterial (algoritmo), en los pacientes con hipertensión se debe evaluar el eje renina, angiotensina, aldosterona y en pacientes normotensos, se debe evaluar el estado ácido-base, el cloro urinario, el magnesio plasmático y la osmolalidad urinaria.⁹

Tratamiento

Las bases del manejo se enfocan en realizar la reposición de potasio de forma adecuada, identificar la posible causa, usar ahorradores de potasio



en casos crónicos. El cálculo del déficit de potasio no es confiable, ya que no hay una relación directa entre la concentración de K plasmática y las reservas corporales de K, principalmente por los movimientos entre los compartimientos frente a diferentes estímulos. El tratamiento con cloruro de potasio es mucho más efectivo en caso de depleción de potasio, porque usualmente la depleción de potasio se asocia a hipocloremia y éste corrige ambos déficits y porque la administración de aniones en conjunto con potasio, hacen más factible que el anión entre en la célula (a diferencia del cloro que se limita al extracelular) en conjunto con el potasio y por lo tanto aumente menos la concentración plasmática. La administración puede ser oral o endovenosa (tienen la misma efectividad), siendo esta última de preferencia en casos de incapacidad de administrar por vía oral o casos severos. Se debe cautelar que la administración se realice con una solución salina y no glucosada, que sea en una concentración adecuada, no superando los 40 meq/L por vía periférica y en un tiempo adecuado, ya que existe riesgo de provocar hiperkalemia en administraciones rápidas.¹⁹

Las recomendaciones son:^{9,21}

- En casos sintomáticos (arritmias, debilidad muscular o parálisis): administración vía endovenosa con monitorización electrocardiográfica, con infusiones no mayores de 40 meq/L por vía periférica (ya que puede provocar esclerosis del vaso), no excediendo 0.5-1 meq/Kg/h o 10 a 20 meq/hr. Las administraciones sobre los 80 meq/h pueden generar cambios característicos de hiperkalemia en el electrocardiograma o bloqueos AV completos. La corrección no está destinada a ser total en este momento, sino para subir 0.3-0.5 meq/L de forma inicial.
- En pacientes asintomáticos con valores menores a 3 meq/It se prefiere la vía oral a la endovenosa, salvo que esté imposibilitado el uso oral. La suplementación podría no ser necesaria en casos de distribución alterada por causas corregibles (por ejemplo, uso beta-adrenérgico o por insulina), pero en pacientes que lo requieran, se pueden aportar 2 meq/Kg/día
- En pacientes asintomáticos con valores mayores a 3 meq/It la corrección de la causa y la alimen-

tación con alimentos con contenido de potasio adecuado, resuelven la alteración. En pacientes asintomáticos con hipokalemia crónica, la suplementación puede ser requerida si no es una causa corregible y el uso de diuréticos ahorradores de potasio puede disminuir el requerimiento final de potasio (amiloride para Bartter o Gitelman y espironolactona o eplerenona para hiperaldosteronismos)

Siempre se debe corregir la hipomagnesemia, ya que puede promover directamente la pérdida de potasio y prevenir la reabsorción de potasio en el asa de Henle.

El tratamiento una vez normalizada la kalemia, se debe mantener por 5 a 7 días para repletar las reservas de la célula.

HIPERKALEMIA

Las cargas de potasio son reguladas por múltiples mecanismos del balance interno y externo del potasio, para evitar el aumento de la concentración plasmática. Esto genera un mínimo cambio en los valores de potasio, los cuales además, pueden ser controlados de forma crónica si el estímulo se mantiene. Esto se denomina adaptación de potasio, con una excreción más rápida de potasio por la orina, que puede compensar ingestas crónicas de hasta 400 meq/día en adultos normales y con mayor excreción urinaria e intestinal, de hasta un 50% en pacientes nefróticas, que compensa la disminución de la filtración glomerular.¹⁷

Etiología

La principal causa de hiperkalemia es la alteración en la excreción urinaria de potasio, pero también existen etiologías por aumento del aporte o alteración de la distribución entre compartimientos:

Aumento del aporte

Se genera por aportes orales en caso de sales de potasio o endovenosos en caso de bolos para corrección de hipokalemia.²²

Movimiento entre compartimientos

- **Pseudohiperkalemia:** se refiere a la hiperkale-

mia por problemas en la muestra. Durante las extracciones dificultosas, el potasio sale de la célula de la muestra tomada y eleva falsamente el valor, esto puede aumentar hasta 2 meq/L la concentración.¹⁸

- **Acidosis metabólica:** las acidosis minerales ocasionan salida de potasio desde la célula al extracelular para mantener la electroneutralidad, con un rango entre 0,2 y 1,7 meq/L. El efecto depende de la severidad de la acidosis y del estado del balance de potasio en ese momento. Esta es la causa más frecuente de hiperkalemia sin tener lisis celular.²³
- **Déficit de insulina y bloqueo betadrenérgico:** el déficit de insulina genera hiperkalemia por la salida del potasio al extracelular, la acidosis orgánica no contribuye de forma importante a generarla. El bloqueo beta adrenérgico genera poca salida de potasio al extracelular.⁶
- **Destrucción celular:** en caso de trauma, lisis tumoral, hemólisis masiva u otros, se puede liberar una gran cantidad de potasio desde el intracelular.²²
- **Ejercicio severo:** la reducción del ATP genera apertura de los canales de potasio, con lo que se puede generar hiperkalemia, pero que revierte rápidamente con el descanso. Se puede producir una hipokalemia de rebote en algunos casos. Esto es regulable con el ejercicio realizado de forma constante, que aumenta la actividad de la bomba Na/K/ATPasa. Usualmente las compensaciones permiten que el ejercicio no genere problemas, pero en algunos casos con alteraciones en la excreción urinaria de potasio o uso de betabloqueadores, se pueden ver consecuencias importantes.²³
- **Parálisis periódica hiperkalemica:** descrita anteriormente, la mutación en el canal de sodio del músculo genera episodios de hiperkalemia recurrentes post ejercicio.⁶

Disminución de la excreción urinaria

- **Falla renal:** la compensación con la secreción tubular de potasio se mantiene mientras el paciente orine y tenga una filtración glomerular mayor a 15 ml/min/1.73 m². Esto se regula con

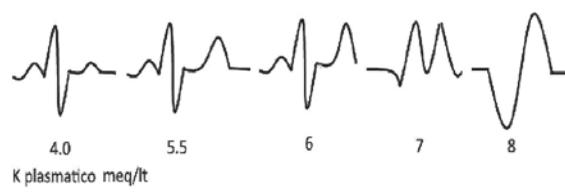
la aldosterona y la acción de la bomba Na/K/ATPasa. El ingreso de potasio a las células puede estar disminuido por acción de las toxinas urémicas sobre la bomba Na/K/ATPasa de las células musculares y de la acidosis metabólica.²³

- **Depleción de volumen:** la disminución de la filtración glomerular, disminuye la filtración de potasio, además, la perfusión tisular disminuida puede generar acidosis metabólica.¹⁸
- **Hipoaldosteronismo:** puede generarse por alteración en la producción o acción de la aldosterona. Las causas pueden ser primarias o secundarias.⁶
- **Fármacos que interfieren con la eliminación de potasio:** diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus, betabloqueadores, antagonistas del calcio, heparina, trimetoprim, AINES, IECA.²³

Clínica

- **Debilidad muscular:** usualmente sucede con kalemias mayores a 8 meq/Lt, pero puede variar según el trastorno de base.²¹
- **Arritmias:** el aumento de la concentración plasmática de potasio, provoca alteraciones en la despolarización y repolarización aurículo-ventricular, que se manifiesta por cambios secuenciales en el electrocardiograma cuando el potasio es mayor a 6 meq/Lt (*Figura 15*). Los síntomas pueden verse de forma más precoz en casos que se asocian a hipocalcemia, acidosis metabólica o hiponatremia, los cuales producen toxicidad miocárdica, al igual que la instauración rápida de la hiperkalemia. Las alteraciones usualmente identificadas según valores de potasio son:¹⁸
 - Entre 5.5 y 6.5 meq/Lt: T picudas
 - Entre 6.5 y 8.0: T picudas, PR prologado, disminución altura P, QRS ancho

Figura 15



- >8.0: ausencia P, bloqueos de rama, QRS más ancho, fibrilación ventricular o asistolia

Diagnóstico

Se puede clasificar como leve con valores de 5.5 a 6.5 meq/L, moderada de 6.6 a 7.5 meq/L y severa sobre los 7.5 meq/Lt.⁶

La medición de la excreción urinaria de potasio por sí sola no es confiable, ya que se requiere que sea extremadamente baja para poder considerar una excreción disminuida y no toma en cuenta el efecto del agua sobre la concentración de K en la orina.²³ El gradiente transtubular de potasio por otro lado, actualmente está en descrédito ya que no considera ciertos factores de concentración urinaria importantes para la interpretación.²⁰⁻²⁴ Por lo que la tasa de excreción de potasio sería la más adecuada para la evaluación, considerando un valor adecuado mayor a 200 mmol/gr en condiciones de hiperkalemia.

Tratamiento

El tratamiento se debe adecuar a la severidad de la hiperkalemia (valor del potasio plasmático) y la clínica (manifestaciones electrocardiográficas). La terapia debe estar enfocada en estabilizar la membrana miocárdica y resolver la hiperkalemia por la introducción de potasio a la célula o la remoción del organismo. Todo paciente con potasio mayor a 6.0 meq/Lt debe tener un electrocardiograma de forma inmediata y una confirmación del valor de potasio. Según la severidad podemos determinar conductas:¹⁸

- Terapia urgente: para aquellos con potasio mayor a 7 meq/Lt y/o con alteraciones electrocardiográficas y/o probabilidad de aumento de potasio rápido.
 - Manejo con calcio endovenoso más insulina con glucosa si tiene vía venosa.
 - Manejo con salbutamol inicial mientras se instala vía venosa para iniciar gluconato de calcio.
- Terapia no urgente, para disminuir potasio en 6 a 12 horas en niños asintomáticos, con potasio menor a 7 meq/Lt y que no tendrán incremento en próximas horas.
 - Diuréticos, resinas de intercambio y/o diálisis.
 - Terapia para hiperkalemia crónica asintomática menor a 7 meq/Lt.
 - Resinas de intercambio y/o diálisis si enfermedad renal crónica.

Fármacos para estabilizar la membrana cardíaca²¹

- Calcio: el calcio intravenoso antagoniza los efectos de la hiperpotasemia al restaurar la diferencia con el potencial de membrana y la excitabilidad de membrana. Se utiliza gluconato de calcio 10% en dosis de 0.5 ml/Kg con máximo de 10 ml endovenoso. El inicio de acción es inmediato, pero de corta duración, por lo que requiere proseguir con el resto de las terapias. Se puede repetir su dosis a los 5 min si siguen las alteraciones electrocardiográficas importantes (ensanchamiento QRS o aplanamiento de onda P).

Fármacos para intercambiar potasio^{6,21,22}

- Insulina y glucosa: ocasionan introducción del potasio en las células por la acción sobre la bomba Na/K/ATPasa, lo que disminuye la concentración de potasio en 0,5-1 a 1,5 meq/L. El inicio de acción es en 10 a 20 min, con peak a los 30-60 min y persiste por varias horas. La variación en el potasio es bastante más predecible que la observada con el uso de bicarbonato o agonistas beta adrenérgicos. La dosis a utilizar es 0.5-1 gr/Kg de glucosa 10% con 0.1 u/Kg insulina a pasar en 30 min por 1 vez o bien, como infusión continua con 0.5-1 gr/Kg/hr de glucosa (5-10 ml/Kg/hr de glucosado 10%) con 0.1 u/Kg/hr de insulina con control de hemoglucotest horarios.
- β_2 agonistas adrenérgicos: introducen potasio al aumentar la acción de la bomba Na/K/ATPasa. Se puede utilizar en nebulizaciones (0.05 ml/Kg/dosis) cada 20 min por 3 veces o en inhalación dosis medida con 2 puff cada 10 min por 5 veces con aerocámara. También se puede administrar por vía endovenosa en dosis de 0,1-0,3 ug/Kg/min, pero es menos utilizado. El efecto máximo es a los 30 min por vía endovenosa y 90 min por vía inhalatoria y el descenso es entre 0,5 a

1,5 meq/L, lo que se mantiene por 4 a 6 horas. Ha demostrado ser seguro e incluso superior que las resinas de intercambio iónico en pacientes pretérminos con hiperkalemia.

- **Bicarbonato sódico:** la elevación de la concentración plasmática de bicarbonato y el aumento del pH sanguíneo contribuyen por separado a la introducción de potasio en la célula. La dosis es de 1 meq/Kg con máximo de 50 meq, el efecto inicia a los 30-60 minutos y persiste por horas, pero la reducción no es mayor de 0,5 meq/L en las primeras 6 horas. Hace efecto principalmente en pacientes con acidosis metabólica, en el resto puede incluso no verse respuesta, por lo que no se recomienda como primera elección y hay que considerar que el aumento del pH puede agravar una hipocalcemia concomitante.

Fármacos para remover potasio^{6,18,21,22}

- **Diuréticos:** son útiles como tratamiento complementario. Se utilizan en casos de hiperkalemia crónica secundaria a hipoaldosteronismo, cuando existe un defecto selectivo en la excreción urinaria de potasio, o en paciente con hiperkalemia y con función residual conservada. Su acción no es tan importante en caso de enfermedad renal crónica y está contraindicada en hipovolemia. Usualmente se utiliza furosemida en dosis de 1 mg/Kg endovenosa con dosis máxima de 40 mg, pero en enfermedad renal crónica pueden utilizarse dosis más altas hasta de 80 mg. El peak de acción es entre 1 a 2 horas y puede administrarse cada 6 horas.
- **Resinas de intercambio catiónico:** el poliestireno sulfonato de sodio (kayexalate) es una resina de intercambio iónico por sodio, cada gramo de resina une hasta 1 meq de potasio y libera 1-2 meq de sodio. La dosis es de 1 g/Kg con máximo de 30 g, disminuye 0,5-1 meq/L la kalemia. Se puede utilizar vía oral o en enemas, el inicio de acción es aproximadamente 1 a 2 horas y en caso de enemas es necesario dejarlo por 30-60m. Su acción dura 4-6h aprox. Está limitado su uso en caso de hipervolemia, en este caso se puede utilizar resincalcio. Se pueden ver síntomas gastrointestinales asociados al manejo y en algunos casos puede evolucionar con necrosis

intestinal, sobre todo en uso concomitante con sorbitol en pacientes post operados de cirugías gastrointestinales o con disminución de la motilidad colónica, por lo que se recomienda usar en conjunto con lactulosa o PEG 3350 y está contraindicado en pacientes postoperados, con íleo por opiáceos, con obstrucción intestinal, prematuros y en recién nacidos de término. Es recomendable iniciar su uso lo antes posible en pacientes con probable aumento posterior de la kalemia, ya que su inicio de acción es lento.

- **Diálisis:** se prefiere la hemodiálisis por su rapidez

Hay que controlar la respuesta a la terapia 1 a 2 horas posterior al inicio del tratamiento, buscar la causa desencadenante para iniciar el tratamiento lo antes posible (corrección de hipovolemia, tratamiento en insuficiencia adrenal, supresión de fármacos hiperkalemiantes o de fluidos con alto contenido de potasio, etc.)

ALDOSTERONA Y SUS ALTERACIONES

Síntesis de la aldosterona

La corteza adrenal sintetiza diferentes hormonas, la zona glomerular sintetiza aldosterona, la zona fascicular sintetiza corticoides y la zona reticular, sintetiza andrógenos y estrógenos. La zona glomerular tiene aldosterona sintetasa, enzima que convierte corticoesterona en aldosterona y tiene una baja concentración de 17 α hidroxilasa, enzima que sintetiza corticoides y hormonas sexuales. La aldosterona y el cortisol provienen de la misma vía enzimática,²⁵ tal como se muestra en la *Figura 16*.

Figura 16.



La angiotensina II se une al receptor AT1 de la zona glomerulosa, lo que genera un aumento de fosfoquinasa C, aumento en la liberación de calcio intracelular, activación de proteínas quinasas y factores de transcripción que finalmente promueven que la aldosterona sintetasa produzca aldosterona. La hiperkalemia actúa de una forma similar al aumentar el calcio intracelular, pero lo hace mediante el complejo calcio-calmodulina y proteínas quinasas para estimular los factores de transcripción,²⁶ esto se observa en la *Figura 17*.

Mecanismo de acción de aldosterona

El receptor de mineralocorticoides es intracelular y pertenece a la familia de receptores nucleares que regulan la transcripción génica, la unión de la aldosterona inicia la acción genómica.²⁶

Funciones de la aldosterona

La aldosterona tiene importantes efectos en el riñón, en el manejo del sodio y potasio, pero también se ha descrito que tendría un rol en la injuria renal, cardiovascular, en la inflamación, remodelamiento de tejidos, fibrosis de los mismos, hipertensión arterial y falla renal. El receptor de mineralocorticoides se encuentra en múltiples tejidos y mediante la activación por la aldosterona, puede ejercer efectos independientes del eje angiotensina II.²⁷

Efectos renales

La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio, cloro, la secreción de potasio e H⁺ en la nefrona

distal. Su acción es mediante la unión al receptor citoplasmático específico para mineralocorticoides. Este complejo ejerce efecto en el núcleo para potenciar la síntesis de proteínas inducidas por aldosterona, lo cual demora 90 minutos aproximadamente. La acción se genera por múltiples proteínas que finalmente fosforilan o ubiquitinizan a otras en una cascada que involucra al receptor ENaC y las proteínas Nedd4-2, KS-WNK1, SGK1 y MAPK.²⁷ De forma específica en la nefrona distal sensible a aldosterona (*Figura 18*), esta hormona produce un aumento de la transcripción de la subunidad alfa del canal ENaC y también de la subunidad alfa y beta de la bomba Na/K/ATPasa, además aumenta la proteína SGK1 que bloquea a Nedd4-2, inhibidor de ENaC. En total aumenta 2 a 5 veces los receptores ENaC apicales.¹⁵

Figura 18.

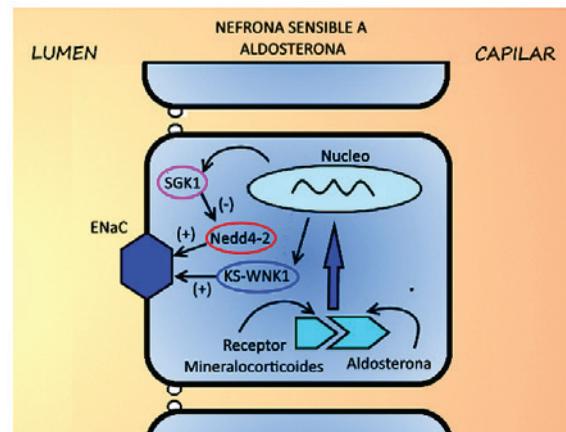
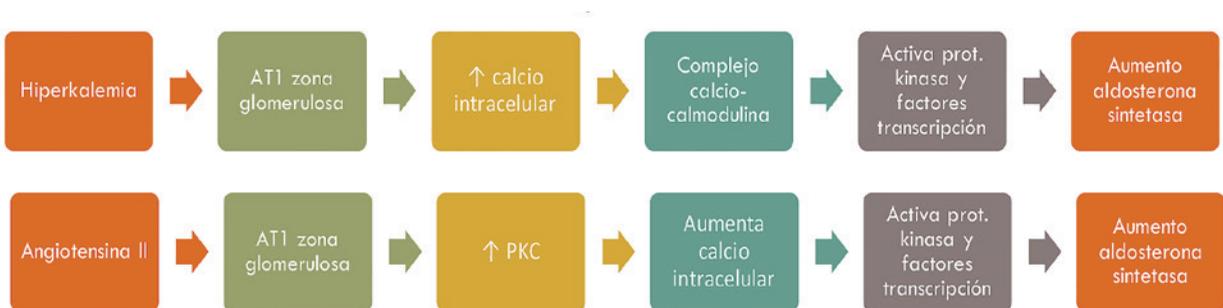


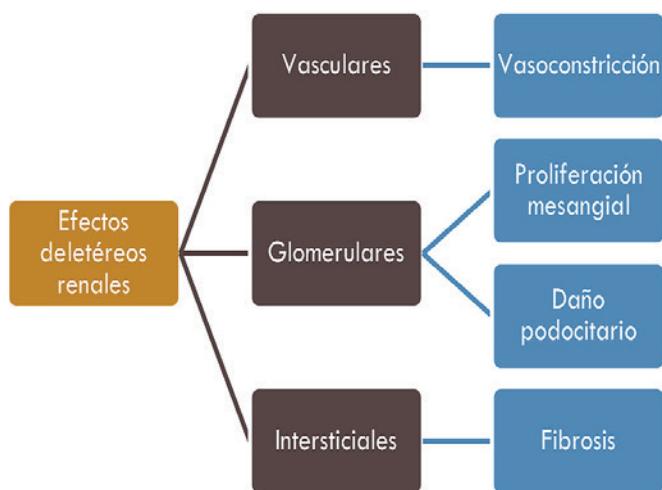
Figura 17.



Efectos deletéreos renales en modelos animales:

La aldosterona produce una inflamación glomerular por aumento en la expresión de ICAM-1 y de citoquinas inflamatorias. Estos dos procesos estarían mediados por SGK1 y NFκB, los que inducirían la transcripción de las moléculas inflamatorias. Además, aumenta el estrés oxidativo vía mitocondrial y NADPH oxidasa. Esta activación de SGK1 y el estrés oxidativo provoca injuria podocitaria. La aldosterona por otro lado, produce un efecto profibrótico mediado por TGF-β que promueve la expresión de metaloproteinasas y proliferación de fibroblastos e induce proliferación mesangial vía activación del receptor de crecimiento epitelial (EGFR) y posteriormente PI3K-KT y RS-MAPK.²⁷ En terminos generales, por lo tanto la aldosterona influiría a nivel vascular produciendo vasoconstricción, a nivel glomerular con proliferación mesangial e injuria podocitaria, a nivel tubular gatillando senescencia y a nivel intersticial con aumento de síntesis de colágeno por fibroblastos.²⁸

Figura 19.



Efectos en otros sistemas

Existirían diferentes efectos deletéreos en otros sistemas, por ejemplo en el cardiovascular, sus efectos serían independientes de la angiotensina II y la presión arterial, produciendo remodelamiento, disfunción endotelial y fibrosis cardíaca, además de promover el estrés oxidativo en células vasculares

y de músculo liso vascular. En la célula muscular lisa vascular, produciría proliferación de forma sinérgica con la acción de angiotensina II, ya que la aldosterona aumenta la expresión del receptor AT1 y ejercería un efecto no genómico vía EGFR-MAPK y genómico vía Ki-Ras2A-Dusp1-MAPK3. Por último, en la función endotelial actuaría induciendo edema y engrosamiento, debido a la activación del canal de sodio endotelial.²⁷

La aldosterona por lo tanto, tendría un importante rol en la injuria cardiovascular y renal a través de la activación de estrés oxidativo e inflamación, lo que generaría glomeruloesclerosis, inflamación y fibrosis tubulointersticial, así como también inflamación, fibrosis, remodelamiento cardíaco y daño cardiovascular.

Regulación

Los principales reguladores son la angiotensina II y la hiperkalemia, pero existen otros que también influyen en su acción:⁴

- Sistema renina angiotensina: es el principal estimulante en respuesta a la hipovolemia.
- Hiperkalemia
- ACTH: estimula la síntesis y liberación de corticoides y hormonas sexuales, provocando un aumento transitorio de la secreción de aldosterona por activación de la adenilciclase. Se produce un feedback negativo por la desoxicorticosterona que tiene efecto mineralocorticoide y la ACTH, que estimula la 17α hidroxilasa de la zona glomerular, lo que evita la producción de aldosterona.
- Concentración de sodio plasmático: la hiponatremia estimula la secreción de aldosterona, pero de forma leve ya que la ADH y sed mantienen el sodio plasmático en rangos adecuados
- Balance sodio-potasio: la paradoja de la aldosterona grafica que ambos iones pueden manejarse de forma independiente según el estímulo que produzca la alteración

Escape de aldosterona

Corresponde al descenso de la reabsorción de sodio en otros segmentos de la nefrona, luego de un estímulo prolongado mediado por aldosterona. Se

mantiene el efecto de aldosterona en la nefrona, pero se activa el péptido natriurético auricular (PNA), lo que produce natriuresis por el estímulo de hipervolemia. Este mecanismo no es del todo entendido y existirían además otros procesos compensatorios que ayudarían al fenómeno, tales como la disminución de los transportadores sensibles a tiazidas y la natriuresis presiva mediada por hipervolemia.²⁶

Figura 20.



HIPERALDOSTERONISMO

El exceso de aldosterona ocasiona hipokalemia con alcalosis metabólica, hipertensión y leve hipernatremia. Usualmente no se presenta edema, por la natriuresis secundaria al escape de aldosterona y pueden tener normokalemia en el caso que la nefrona distal reciba poco aporte de sodio y agua.

Causas de hiperaldosteronismo

Hiperaldosteronismo primario

Es un grupo heterogéneo de alteraciones. La primera descripción fue realizada por Conn en 1955, quien caracterizó una paciente con hipertensión, hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipernatremia, sin edema ni evidencias de Cushing. Posteriormente se añadió a la descripción la presencia de una actividad de renina plasmática (ARP) disminuida y aumento de la aldosterona plasmática, confirmando que la producción de aldosterona es autónoma y no controlada por el eje renina, angiotensina, aldosterona. Hasta ahora se han caracterizado múltiples entidades con o sin asociación familiar, que tienen clínica similar. La forma más frecuente de presenta-

ción en niños es la hiperplasia idiopática bilateral.²⁹ Clínicamente presentan hipertensión, ARP suprimida, aldosterona alta, alcalosis metabólica variable e hipernatremia leve. El hallazgo de hipokalemia no es constante y más del 50% pueden tener potasio normal, por lo que el diagnóstico se debe sospechar en hipertensión refractaria o severa, aun con potasio normal o normal bajo.³⁰

El hiperaldosteronismo primario se puede clasificar de la siguiente forma:

De resolución quirúrgica

- **Adenoma productor de aldosterona (síndrome de Conn):** es la segunda forma más frecuente de hiperaldosteronismo. Se ha asociado en un 50% a mutaciones somáticas en *KCNJ5*, gen codificador del canal rectificador de potasio Kir4.3 que estimula generación de aldosterona desproporcionada en la zona glomerulosa. Los pacientes con mutaciones tienen una forma de presentación más precoz y severa, con mayor hipertensión, hipokalemia, mayores concentraciones de aldosterona en plasma y orina.²⁶
- **Hiperplasia adrenal primaria bilateral o unilateral.**
- **Carcinoma adrenal:** muy infrecuente en pediatría.

De tratamiento médico

- **Hiperplasia adrenal idiopática bilateral:** es la forma más frecuente, no está clara su patogenia
- **Hiperaldosteronismo familiar**
 - **Suprimible con corticoides** (hiperaldoesteronismo familiar tipo I o GRA por su sigla en inglés): tiene una herencia autosómica dominante, con diferente severidad. La aldosterona sintetasa tiene una homología de 95% con la enzima que produce cortisol y sus genes se ubican en la misma región del cromosoma 8. En esta entidad se produce una recombinación de los genes *CYP11B1* y *CYP11B2* que codifican la 11β hidroxilasa y la aldosterona sintetasa, produciendo un gen quimérico y una aldosterona sensible a ACTH, que se secreta de forma circadiana homolando al cortisol. Se producen esteroides híbridos, como el 18 hidroxicortisol y

18 oxocortisol que sirven para el diagnóstico. La clínica es variable en cuanto al grado de hipertensión e hipokalemia y el tratamiento se realiza con corticoides para suprimir la secreción de ACTH.^{26,31}

- **Adenoma o hiperplasia idiopática bilateral familiar** (tipo II): es la forma más frecuente de hiperaldosteronismo familiar y se caracteriza por la presencia familiar de adenomas o hiperplasia, con transmisión probablemente autosómica dominante. La patogenia sería una mutación aun no bien localizada, en el cromosoma 7p22. Se cree estaría involucrada la presencia de un factor de crecimiento que ocasiona crecimiento como adenoma de la suprarrenal. Es indistinguible del hiperaldosteronismo primario no familiar, salvo por la historia familiar y la falta de resolución con administración de corticoides.³² No existe test genético para su diagnóstico, por lo que se recomienda que todos los familiares de primer grado de un paciente con hiperaldosteronismo primario, sean estudiados. El tratamiento es igual que el del hiperaldosteronismo primario no familiar.³³
- **Hiperaldosteronismo familiar tipo III:** es causado por la mutación del gen que codifica el canal de potasio subunidad KCNJ5, es una entidad muy rara, que se transmite de forma autosómica dominante y que produce una hiperplasia adrenal masiva con hipertensión muy severa.³¹
- **Hiperaldosteronismo familiar tipo IV:** causado por una mutación del gen CACNA1H que codifica para el canal de calcio voltaje dependiente tipo L, también se presentan clínicamente como el hiperaldosteronismo primario no familiar. Tienen adenomas corticales, hiperplasia bilateral e incluso, glándulas adrenales normales.³³

Métodos de screening

- **Medición de Aldosterona/ARP:** esta es una relación, por lo que el valor final debe tomarse en cuenta en el contexto de la aldosterona plasmática. Un valor mayor a 10 en niños se considera

alterado y en adultos el valor de corte es 25.³⁴ El examen debe tomarse matinal, ya que la secreción de aldosterona tiene un ritmo diurno, además deben suspenderse los fármacos que influyen en el eje y debe tener un nivel de potasio normal. Los bloqueadores alfa, la hidralazina y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos no influyen en el resultado y últimamente algunos estudios recomiendan no suspender la terapia antihipertensiva (a excepción de los antagonistas de aldosterona por 6 semanas y los diuréticos ahorradores de potasio por 2 a 4 semanas), ya que la mayoría provocan falsos negativos, por lo que si el resultado es positivo, el diagnóstico es probable.²⁶

Test confirmatorios

Existen diferentes test utilizados para la confirmación del hiperaldosteronismo primario, tales como el test de supresión salina, la carga oral de sal y otros como el test de supresión con fludrocortisona y de captopril, todos buscan demostrar la secreción independiente de aldosterona, no suprimible con los reguladores habituales.³⁰

- **Carga de sodio:** se administra sodio vía oral, midiendo que la concentración de potasio no disminuya peligrosamente y se mide aldosterona en orina de 24 horas, siendo un valor positivo mayor a 10 ug/24 horas.
- **Test de supresión salina:** se administra solución salina en altos volúmenes y se mide aldosterona, cortisol y ARP tanto basal, como a las 4 horas. Una aldosterona mayor a 10 ng/dL es confirmatorio. Está contraindicado en caso de hipertensión no controlada o insuficiencia cardíaca.
- **El test de fludrocortisona** es el más específico, pero no se utiliza de rutina, ya que requiere hospitalización por los riesgos cardiovasculares asociados.
- **El test de captopril** es fácil de realizar y seguro, pero tiene muchos falsos positivos, por lo que tampoco se utiliza de rutina.

Test para diagnóstico de subtipos

- **Imágenes (tomografía axial computada y resonancia magnética):** sirven para el diagnóstico

diferencial entre hiperplasia bilateral y adenoma unilateral, pero no logran diferenciar entre enfermedades uni o bilaterales. La tomografía tendría mejor rendimiento que la resonancia, pero este último se puede utilizar en casos de alergia a medios de contraste.²⁶

- **Detección de aldosterona en venas suprarrenales pre y post ACTH:** es el gold estándar para el diagnóstico diferencial entre adenomas e hiperplasia. Se realiza cateterización de ambas venas adrenales por cava inferior y se mide concentración de aldosterona. Se recomienda realizarlo en casos que requieran cirugía y que no esté del todo claro que la lesión sea unilateral.³⁰
- **Hiperaldosteronismo familiar tipo I y tipo III:** la detección de esteroides híbridos específicos puede ayudar al diagnóstico, midiendo 18 hidrocortisol y 18 oxocortisol urinarios.²⁶
- **Hiperaldosteronismo familiar tipo I, II y III:** existen test genéticos disponibles para el diagnóstico.^{31,33}

Tratamiento

- **Adenomas o hiperplasia unilateral:** son de resolución quirúrgica. Se deben controlar electrolitos plasmáticos posterior a la cirugía y presión arterial junto con relación aldosterona/ARP, 2 semanas posterior a la intervención.²⁶
- **Hiperplasia idiopática, hiperaldosteronismos familiares tipo II y IV:** el tratamiento médico debe realizarse con espironolactona, antagonista no selectivo del receptor de aldosterona de buen efecto antihipertensivo.³⁰ Dentro de sus efectos adversos destaca la ginecomastia dosis dependiente y las alteraciones menstruales en mujeres; en caso de requerir suspensión de terapia por estos efectos, la segunda opción de tratamiento es eplerenona. La eplerenona es un antagonista específico del receptor de mineralocorticoides, con menores efectos antiandrogénicos o progestacionales, pero con vida media más corta, por lo que requiere mayor frecuencia de administración.²⁶
- **Hiperaldosteronismo familiar tipo I:** responden a tratamiento con dexametasona. Como régimen alternativo se puede utilizar bloqueadores mineralocorticoides, en niños de preferencia eplere-

nona para disminuir los efectos de los corticoides en crecimiento y los efectos antiandrogénicos de la espironolactona.^{30,31}

Hiperaldosteronismo secundario

El exceso de aldosterona es secundario a un aumento en la producción de renina. Esta condición puede tener hipertensión en casos de disminución de perfusión renal o tumores secretores de renina o no presentar hipertensión en casos de hipovolemia.²⁹

Formas hipertensivas

Hipertensión renovascular: la displasia fibromuscular es la forma más frecuente en pacientes jóvenes y afecta el tercio medio y distal de la arteria renal.³⁵ La hipoperfusión estimula la liberación de renina del riñón afectado, pero la hipertensión ocasiona disminución de liberación de renina en el riñón contralateral, lo que genera que la ARP esté levemente aumentada o en rango normal.²⁹ Los métodos diagnósticos incluyen el doppler de arterias renales, con una sensibilidad de 64% a 90%, la angiografía con sensibilidad de 90%, la tomografía axial helicoidal con sensibilidad 94% y el renograma postcaptopril que tendría un menor rendimiento en niños que adultos, por lo que no se recomienda su uso.³⁶

El tratamiento es quirúrgico como primera opción. El tratamiento médico para estenosis unilaterales puede realizarse con IECA o ARA II, pero también se pueden utilizar betabloqueadores y antagonistas de los canales de calcio.³⁵

Tumores secretores de renina: son poco frecuentes. Tienen hipertensión severa, usualmente con retinopatía asociada, con detección en etapa de adulto joven, ARP alta, hiperaldosteronismo secundario y relación aldosterona/ARP baja. La tomografía logra identificar la lesión con una alta sensibilidad y el tratamiento es quirúrgico.²⁶

Formas no hipertensivas

- **Sd. edematosos con hipovolemia efectiva:** se observa en casos de insuficiencia cardíaca, hepatopatías con ascitis y síndrome nefrótico.²⁹
- **Sd. Bartter y Gitelman:** se manifiestan con normotensión, hipokalemia y alcalosis metabólica

por la mutación en los diferentes transportadores. Secundariamente produce un hiperaldosteronismo hiperreninémico.³⁷

Pseudohiperaldosteronismo

Son síndromes con exceso de actividad mineralocorticoidea pero con aldosterona y renina suprimidas.

Exceso aparente de mineralocorticoides

Corresponde a un defecto en la enzima 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2, que degrada el cortisol a cortisona en el túbulo distal. Puede generarse por mutación genética autosómica recesiva o de forma adquirida por consumo de la planta licorice que contiene ácido glicirrínico (inhibidor competitivo de la enzima), localizado en tabaco y licores. El cuadro clínico es causado por la activación del receptor de mineralocorticoides por el cortisol. Se manifiesta por hipertensión, alcalosis metabólica, hipokalemia, con renina y aldosterona suprimida y cortisol normal.²⁹ En los casos congénitos se asocia a bajo incremento ponderal y talla baja.²⁶ Puede tener trastornos de concentración urinaria por la hipokalemia persistente, hipercalciuria y nefrocalcinosis por mecanismos desconocidos.³²

La medición de la relación entre el cortisol y cortisona urinarios muestra un aumento de la relación normal 1:1. El tratamiento incluye espironolactona para competir por el receptor de mineralocorticoides o eplerenona, añadiendo amiloride para evitar hipokalemia y tiazidas para el manejo de hipercalciuria y nefrocalcinosis. Para las formas adquiridas, la suspensión del consumo resuelve el fenómeno.²⁶

Síndrome de Liddle

Se presenta como exceso aparente de mineralocorticoides por hipervolemia secundario a la mutación autosómica dominante del canal de sodio del túbulo colector, pero con renina y aldosterona bajos. El diagnóstico puede hacerse en base a la clínica, la detección del pseudohiperaldosteronismo y el test genético específico para la mutación. Responden al tratamiento con diuréticos como amiloride y triamtereno, ya que la espironolactona no tiene efecto en este tipo de trastornos.³⁸

Hiperplasia adrenal congénita forma hipertensiva

Se produce la disminución de la producción de cortisol por algún defecto enzimático lo que genera un feedback para la liberación de ACTH. La ACTH estimula de forma constante la glándula adrenal, con lo que se produce hiperplasia y se libera desoxicorticosterona y corticosterona, ambas con alta actividad mineralocorticoidea, pero sin regulación por aldosterona ni hiperkalemia. Esto además genera desviación de la vía metabólica hacia la generación de esteroides sexuales. Las formas más frecuentes son:²⁶

- Hiperplasia adrenal congénita tipo IV: es secundaria al déficit de la enzima 11 β hidroxilasa, siendo la segunda forma más común de hiperplasia adrenal congénita.
- Hiperplasia adrenal congénita tipo V: es secundaria al déficit de 17 α hidroxilasa

La clínica es de hipertensión secundaria a la activación del receptor de mineralocorticoides por estos metabolitos. Esto se asocia a diferentes grados de ambigüedad genital.³² La hipokalemia no es tan frecuente como en otras formas de hipertensión hiperreninémica. El diagnóstico se realiza con la clínica y la detección de esteroides en plasma (concentración de 11-deoxycortisol) o en orina (tetrahydro 11-deoxicortisol) y teniendo renina y aldosterona suprimidas.³⁶ El tratamiento es con administración de corticoides.²⁹

- Resistencia familiar a glucocorticoides: cuadro similar al anterior, por una mutación en el receptor de glucocorticoides, lo que genera una resistencia al cortisol y sobreproducción de cortisol y andrógenos. Presentan hipertensión por activación del receptor de mineralocorticoide secundario al exceso de corticoides, pero no tienen Cushing. Es de muy baja frecuencia y el diagnóstico se puede realizar en base a los altos niveles de corticoides. La hipertensión responde a los bloqueadores del receptor de mineralocorticoides.³²

HIPOALDOSTERONISMO

Se debe investigar en pacientes que presenten hiperkalemia sin alteración en la función renal y sin uso de fármacos que la produzcan. Se caracteriza por hiperkalemia, pérdidas de sodio y acidosis metabólica con anion gap normal, esta es la expresión clínica de una acidosis tubular renal tipo IV, la cual puede tener varias causas. Las causas más frecuentes son los déficits enzimáticos y el pseudohipoaldosteronismo en pediatría.²⁶

Hipoaldosteronismo adquirido

El hipoaldosteronismo hiporreninémico es la forma más frecuente, se genera una alteración intra adrenal en la producción de renina y aldosterona, secundaria a insuficiencia renal y nefritis intersticial, por defecto en la conversión de prorenina a renina y secundaria a diferentes fármacos que alteran la respuesta o síntesis de aldosterona (AINES, ciclosporina, tacrolimus, etc).³⁹

Hipoaldosteronismo congénito aislado

Presentan deficiencia de aldosterona con ARP elevada y niveles de cortisol normales. Se transmite de forma autosómica recesiva, con mutaciones en el gen que codifica la aldosterona sintetasa y que generan deficiencia de las enzimas CYP11B2 tipo

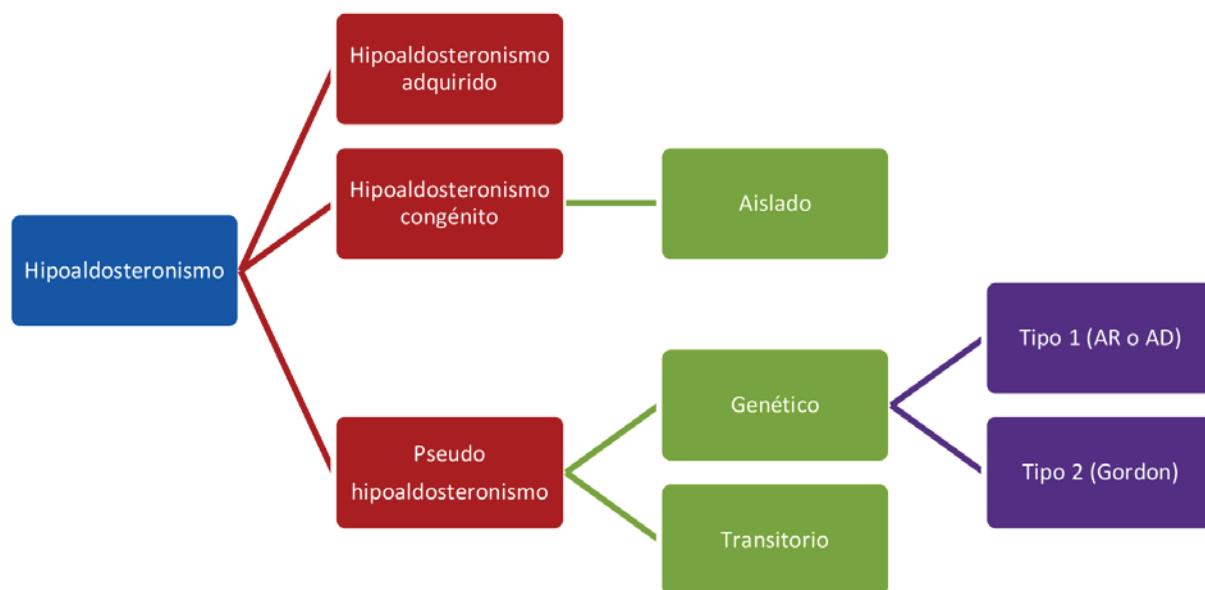
I y tipo II. Ambos se manifiestan con insuficiencia adrenal congénita, síndrome pierde sal severo y acumulación de metabolitos.²⁶

Pseudohipoaldosteronismo

Se caracteriza por una resistencia a la acción de la aldosterona por causa genética o adquirida. Dentro de sus características se encuentran: bajo volumen extracelular, pérdida de sodio, acidosis metabólica, hiperkalemia y niveles altos de renina y aldosterona, salvo el síndrome de Gordon que tiene una clínica diferente.²⁶

Formas genéticas

- Pseudohipoaldosteronismo tipo 1: comprende dos formas con diferentes características.
- Forma autosómica recesiva: defecto permanente y generalizado que afecta todos los órganos que secretan aldosterona (riñón, glándulas salivales y sudoríparas, colon). Se observa por una alteración en el canal de sodio en la subunidad alfa (la más común), beta o gamma. Se presentan como síndrome pierde sal severo en las primeras semanas de vida y tienen elevada cantidad de sodio en secreciones, además manifiestan hiperkalemia y acidosis metabólica. Es la única tubulopatía perdedora de sal que puede tener hiponatremia, posiblemente porque la hipovo-



lemia severa aumenta la secreción de ADH. Las alteraciones en los canales ENaC pulmonares llevan a clínica respiratoria recurrente y se debe realizar el diagnóstico diferencial con fibrosis quística. El tratamiento es con aporte de sodio y resinas de intercambio iónico para el manejo de hiperkalemia.^{26,40}

- **Forma autosómica dominante:** defecto limitado al riñón, con una mutación en el gen NR3C2 que codifica para el receptor de mineralocorticoide. Se presenta como un síndrome pierde sal más leve y que mejora con la edad. Presentan las características descritas anteriormente, con aldosterona plasmática y urinaria alta, al igual que la renina plasmática. El tratamiento es con suplementos de sodio en los dos primeros años.²⁶
- **Pseudohipoaldosteronismo tipo 2 (síndrome de Gordon o hipertensión hiperkalemica familiar):** mutación autosómica dominante que aumenta la actividad de WNK4 o WNK1, existirían otras 2 mutaciones descritas en otras proteínas (KLHL3 y CUL3) que dan formas más severas. Las mutaciones causan una activación de WNK4 que es similar a lo que produce la angiotensina II de forma fisiológica frente a la hipovolemia, se activa WNK4 aumentando la función de NCC y manteniendo bloqueado a ROMK, esto produce una mayor reabsorción de sodio e hiperkalemia, hipertensión arterial con actividad de renina baja y aldosterona normal o alta secundario a la hiperkalemia, además de hipercalciuria en algunos casos. El tratamiento es con restricción de sodio y uso de hidroclorotiazida.³²

Forma adquirida transitoria

Es una forma principalmente renal. Se presenta en pacientes con enfermedades túbulo-intersticiales, obstrucción del tracto urinario, pielonefritis crónica, nefritis intersticial aguda y secundario a algunas drogas (trimetoprim, espironolactona o ciclosporina). La característica principal es el daño tubular que altera la respuesta a la aldosterona y en el caso de las uropatías obstructivas, la síntesis de citoquinas como el TGF- β 1 que reduce la acción de aldosterona y las endotoxinas por su parte, que producen natriuresis. La clínica usual es de un paciente menor de 3 meses

que presenta vómitos, deshidratación, depleción de volumen, hiperkalemia, hiponatremia y acidosis metabólica secundario a una obstrucción del tracto urinario u otra de las condiciones descritas. La mayor frecuencia en edades precoces probablemente es por la inmadurez tubular. El tratamiento se basa en la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y del gatillante, ya que se trata de un fenómeno transitorio y secundario.⁴¹

REFERENCIAS

1. Fisher N. Overview of the renin-angiotensin system. In: UpToDate, Bakris, G (Ed). UpToDate, Waltham, MA, 2018.
2. Zhuo J, Ferrao F, Zheng Y, Li X. New frontiers in the intrarenal renin-angiotensin system: a critical review of classical and new paradigms. *Front endocrinol.* 2013; 4:166.
3. Atlas S. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2007; 13(8 suppl B):9-20.
4. Burton R, Post T (2002) Trastorno de los electrolitos y del equilibrio acido-base. Quinta edn. Marbán Libros, Madrid, pp 163-240.
5. Yang T, Xu C. Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: an update. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(4):1040-1049.
6. Lehnhardt A, Kemper M. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(3): 377-84.
7. Burton R, Post T (2002) Trastorno de los electrolitos y del equilibrio acido-base. Quinta edn. Marbán Libros, Madrid, pp 372-404.
8. Gumz M, Rabinowitz L, Wingo C. An integrated view of potassium homeostasis. *N Engl Med.* 2015; 373(1): 60-72.
9. Somers M, Trauma A. Hypokalemia in children. In: UpToDate, Mattoo, T (Ed). UpToDate, Waltham, MA, 2018.
10. Palmer B. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(6):1050-60.
11. Youn J, McDnough A. Recent advances in understanding integrative control of potassium homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2009; 71:381-401.
12. Halperin M, Kamel K. Potassium. *Lancet.* 1998; 352: 135-40.

13. Arroyo J, Ronzaud C, Lagnaz D, Staub O, Gamba G. Aldosterone paradox: differential regulation of ion transport in distal nephron. *Physiology (Bethesda)*. 2011; 26(2): 115-23.
14. Wang W, Huang C (2013). The molecular biology of renal K Channels. Seldin and Giebisch's *The Kidney*. Fifth Edition. Cap 47.
15. Pearce D, Soundararajan R, Trimpert C, Kashlan O, Deen P, Kohan D. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(1):135-46.
16. Peng J, Warnock D. WNK4-mediated regulation of renal ion transport proteins. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293(4): F961-73.
17. Burton R, Post T (2002) Trastorno de los electrolitos y del equilibrio acido-base. Quinta edn. Marbán Libros, Madrid, pp 822-835.
18. Somers M. Causas, clinical manifestations, diagnosis and evaluation of hyperkalemia in children. In: *UpToDate*, Mattoo, T (Ed). UpToDate, Waltham, MA, 2018.
19. Burton R, Post T (2002) Trastorno de los electrolitos y del equilibrio acido-base. Quinta edn. Marbán Libros, Madrid, pp 836-887.
20. Kamel K, Halperin M. Intrarenal urea recycling leads to a higher rate of renal excretion of potassium: an hypothesis with clinical implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20(5):547-54.
21. Grandy J. Alteraciones del metabolismo del potasio. *Guías de practica clínica en Pediatría Hospital San Borja Arriarán*. Octava Edn. Iko, Santiago, pp 234-236.
22. Palmer B, Clegg D. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin J Med*. 2017; 84(12): 934-942.
23. Burton R, Post T (2002) Trastorno de los electrolitos y del equilibrio acido-base. Quinta edn. Marbán Libros, Madrid, pp 888-930.
24. Choi M, Ziyadeh F. The utility of the transtubular potassium gradient in the evaluation of hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(3): 424-6.
25. Burton R, Post T (2002) Trastorno de los electrolitos y del equilibrio acido-base. Quinta edn. Marbán Libros, Madrid, pp 163-238.
26. Magill S. Pathophysiology, diagnosis and treatment of mineralocorticoid disorders. *Compr Physiol*. 2014; 4(3): 1083-119.
27. Briet M, Schiffrin E. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6(5): 261-73.
28. Rafiq K, Hitomi H, Nakano D, Nishiyama A. Pathophysiological roles of aldosterone and mineralocorticoid receptor in the kidney. *J Pharmacol Sci*. 2011; 115(1):1-7.
29. Alvarez M. Hiperaldosteronismo primario y secundario. Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides. Pseudohiperaldosteronismo. Otros trastornos por exceso de mineralocorticoides. *Medicine*. 2008; 10(15): 976-85.
30. Funder J, Carey R, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(5):1889-916.
31. Zennaro M, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(4):633-45.
32. Vehaskari V. Heritable forms of hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(10):1929-37.
33. Young W. Familial hyperaldosteronism. In: *UpToDate*, Sterns, R (Ed). UpToDate, Waltham, MA, 2018.
34. Aglony M, Martínez-Aguayo A, Carvajal C, et al. Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population. *Hypertension*. 2011;57(6):1117-21.
35. Tullus K, Brennan E, Hamilton G, Lord R, McLaren C, Marks S, Roebuck D. Renovascular hypertension in children. *Lancet*. 2008; 371:1453-63.
36. Flynn J, Kaelber D, Baker-Smith C, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904.
37. Emmet M, Ellison D. Bartter and Gitelman syndromes. In: *UpToDate*, Sterns, R (Ed). UpToDate, Waltham, MA, 2018.
38. Chadha V, Alon U. Hereditary renal tubular disorders. *Seminars in Nephrology*. 2009; 29(4):299-411.
39. Root A. Disorders of aldosterone synthesis, secretion, and cellular function. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26(4):480-6.
40. Kleta R, Bockenhauer D. Salt-Losing Tubulopathies in Children: Whats new, Whats Controversial. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29(3):727-739.
41. Ferraris V, Barrionuevo M, Ferraris J, Dobenau M. Pseudohipoaldosteronismo transitorio. *Conex pediátr*. 2009; 2:4.

EJE RENINA ANGIOTENSINA, ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2 Y CORONAVIRUS

RENIN ANGIOTENSIN AXIS, ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME 2 AND CORONAVIRUS

Francisco Cano^{a,b}, Macarena Gajardo^{b,c} y Michael Freundlich^d

Publicación autorizada, versión original en:

Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. Rev Chil Pediatr. 2020;91(3): 330-338. Disponible en: doi:10.32641/rchped.v91i3.2548

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA QUE TRATA ESTE ESTUDIO?

La pandemia por SARS-CoV-2 ha puesto en evidencia el importante rol del Sistema Renina Angiotensina (SRAA) en la infección viral tanto a nivel pulmonar como sistémico, en particular ha destacado el papel que juega la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 como receptor del Coronavirus.

¿QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO A LO YA CONOCIDO?

Este artículo revisa experiencias previas sobre la infección por Coronavirus y SRAA, y entrega una visión fisiopatológica de la infección por SARS-CoV-2 que ayuda a la comprensión de la relación

entre ECA2 como receptor viral y a la vez como estabilizador de la cascada inflamatoria mediada por Angiotensina 2 activada por el SARS-CoV-2.

RESUMEN

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es el principal regulador del volumen plasmático, manteniendo la homeostasis cardiovascular e hidrosalina. En la vía clásica, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) genera Angiotensina II (AngII), de potente efecto inflamatorio y vasoconstrictor. Esta vía clásica es a su vez regulada por la ECA2, que convierte AngII a Ang 1-7, cuyas acciones vasodilatadoras y antiinflamatorias dan balance a los efectos de AngII. La ECA2 se ha relacionado con la patogenia de infecciones respiratorias como el virus respiratorio sincicial y el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus (SARS-CoV y SARS-CoV-2). Estudios recientes han demostrado que la ECA2 corresponde

a. Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

b. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

c. Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Roberto del Río. Santiago, Chile.

d. División de Nefrología Pediátrica. Escuela de Medicina Miller. Miami, Florida, Estados Unidos.

Correspondencia: www.revistachilena.de.pediatría.cl.

Francisco Cano fcanosch@gmail.com

al principal receptor del SARS-CoV-2, que en conjunto con otros receptores como la serin proteasa TMPRSS2, permiten la fijación, fusión y entrada del virus a la célula huésped. En animales infectados por SARS-CoV se produce una caída de la concentración tisular de ECA2 y Ang 1-7, con la consiguiente sobreexpresión de AngII, y sus efectos vasoconstrictores e inflamatorios.

Experimentos con ECA2 recombinante han mostrado un efecto protector frente a la sobreexpresión del SRAA en animales infectados por SARS-CoV, efecto similar al demostrado con el uso de bloqueadores del receptor de AngII, AT1. La evidencia sobre el rol protector de ECA2 parece respaldar las recomendaciones respecto a no suspender estos medicamentos en la infección SARS-CoV-2. En este artículo presentamos el conocimiento actual sobre el rol del SRAA en la infección por SARS-CoV, a partir de conceptos fisiopatológicos, bases moleculares, y evidencia experimental y clínica.

Palabras clave: Renina; Angiotensina; Enzima Convertidora; ECA2; Coronavirus, Bloqueadores AT1; COVID.

ABSTRACT

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is the main plasma volume regulator, which maintains cardiovascular and hydrosaline homeostasis. In the classical pathway, the angiotensin-converting enzyme (ACE) generates Angiotensin II (AngII), which is powerfully inflammatory and vasoconstrictive. This classical pathway is also regulated by ACE2, which converts AngI to Ang 1-9, and degrades AngII to Ang 1-7, whose vasodilatory and anti-inflammatory functions balance out the effects of AngII. ACE2 has been associated with the pathogenesis of respiratory infections such as RSV and severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV and SARS-CoV-2).

Recent studies have shown that ACE2 corresponds to the main SARS-CoV-2 receptor, which together with other receptors such as the TMPRSS2, allows the virus to attach, fuse, and enter the host cell. These studies have shown that in animals infected with coronavirus there is a drop in tissue concentration of ACE2 and Ang 1-7, leading to overexpression of AngII and its vasoconstrictive and inflammatory effects. Experiments with recombinant ACE2 have shown a protective effect against overexpression of RAAS in coronavirus-infected animals, which is similar to that demonstrated with the use of AngII receptor blockers (AT1). Evidence on the protective role of ACE2 seems to support the recommendations regarding not discontinuing these drugs in COVID-19 infection.

In this article, we present the current knowledge about the role of RAAS in coronavirus infection, based on physiopathological concepts, molecular bases, and experimental and clinical evidence.

Keywords: Renin; Angiotensin; Converting Enzyme; ACE2; Coronavirus; AT1 Blockers; COVID.

ABREVIATURAS

SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona.

AngI: Angiotensina I.

AngII: Angiotensina II.

ECA: Enzima convertidora de angiotensina.

ECA2: Enzima convertidora de angiotensina 2.

AT1: Receptor de angiotensina ii tipo 1.

AT2: Receptor de angiotensina ii tipo 2.

Ang 1-7: Angiotensina 1-7.

Ang 1-9: Angiotensina 1-9.

VRS: Virus respiratorio sincicial.

SARS-CoV: Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave.

SARS-CoV-2: coronavirus 2 de enfermedad cOVID19.

TMPRSS2: Proteasa transmembrana de serina 2 asociada a la superficie del huésped.

ARN: Ácido ribonucleico.

rECA2: Enzima convertidora de angiotensina 2 recombinante.

KO: Knock out.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

IRA: Injuria renal aguda.

TRR: Terapia de reemplazo renal.

FGF23: Factor de crecimiento Fibroblástico (*fibroblast growth factor 23*)

CONCEPTOS CLAVES

- El SRAA se encuentra íntimamente ligado a la respuesta del organismo frente a la infección por SARS-coV.
- La ECA2 corresponde al receptor crítico del coronavirus, que actúa en conjunto con la proteasa tMPRSS2.
- El aumento de Angii y la disminución de ECA2 son característicos de las infecciones por VRS y SARS-coV.
- El déficit de ECA2 primario (modelo animal ECA2 knockout) o secundario (infección

SARS-coV y SARS-coV-2) agrava el daño pulmonar agudo.

- La ECA2 ejerce un importante rol protector frente a la infección por SARS-coV.
- El uso de rECA2 ha demostrado ser protector de los cambios inflamatorios mediados por AngII.
- El bloqueo del receptor AtR1 por bloqueadores como losartán, inhibe la respuesta inflamatoria frente a la infección por SARS-coV.

INTRODUCCIÓN

El SRAA es el principal efector de la regulación del volumen plasmático en mamíferos, contribuyendo a mantener la homeostasis cardiovascular e hidrosalina. Este sistema cumple un rol protector y adaptativo contra fenómenos de riesgo para nuestro organismo tales como hipotensión, privación de sodio o agua, y a su vez, su desregulación tiene implicancias en el desarrollo de hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares¹.

La activación de la denominada “vía clásica” del SRAA comienza en el aparato yuxtaglomerular con la liberación de renina preformada a partir de su precursor prorenina, secundario a estímulos barorreceptores, betaadrenérgicos o moleculares en la mácula densa. La renina cliva el precursor hepático angiotensinógeno y lo transforma en AngI². Este decapeptido sin acción biológica específica se convierte en el octapéptido AngII (Ang 1-8) por efecto de la ECA, una metaloproteinasa ubicada preferentemente en las células endoteliales pulmonares, así como en otros tejidos.

La AngII ejerce efectos vía receptor AT1 produciendo vasoconstricción sistémica, aumentando el estrés oxidativo con los fenómenos inflamatorios y profibróticos subsecuentes, y liberando aldosterona desde la corteza adrenal para promover la reabsorción de sodio y agua en los segmentos del nefrón sensibles a aldosterona, en cambio, la acción de AngII sobre el receptor AT2 genera los efectos opuestos, vasodilatadores y antiproliferativos³.

Durante los últimos años se ha puesto en evidencia que la vía clásica no es la única existente, sino que diversos ejes involucrados regulan y mantie-

nen en equilibrio el sistema de forma integral. Así, existen vías sistémicas contrarreguladoras de la vía clásica y vías locales del SRAA en diversos órganos que funcionarían de forma independiente, autocrina y paracrina⁴.

SRAA Y ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2

El descubrimiento y caracterización del péptido Ang 1-7 hace ya casi tres décadas, permitió descubrir el sistema “no clásico” contrarregulador de las acciones de AngII. Este heptapéptido se genera mediante el clivaje de AngI por una variante de ECA denominada ECA2⁵. La ECA es un componente esencial del SRAA, producida por el endotelio de los tejidos somáticos constituye una proteína transmembrana con dos dominios catalíticos activos tipo N y C terminales. El clivaje del dominio C terminal genera la carboxipeptidasa soluble que remueve el dipéptido carboxiterminal de AngI, generando AngII, mientras que la hidrólisis de los péptidos vasodilatadores denominados bradiquininas se produce por la acción enzimática de ambos dominios⁶.

La ECA2, identificada simultáneamente por Donoghue y Tipnis en el año 2000^{7,8}, es una monocarboxipeptidasa homóloga a ECA, con una sola hélice transmembrana, un segmento intracelular y dominios N y C terminales, pero con un único sitio activo enzimático que le da características diferentes a ECA. Su síntesis está regulada por el gen ECA2 localizado en el cromosoma X (Xp22) que codifica para sus 805 aminoácidos⁹. Inicialmente se describió que su efecto era convertir AngI en Ang 1-9 mediante la remoción del residuo C terminal^{7,8}, lo que conducía mediante un proceso enzimático secundario a la producción de Ang 1-7.

Estudios posteriores^{10,11} recalcaron su importante acción en la degradación de AngII hacia Ang 1-7, la cual genera, mediante el receptor transmembrana acoplado a proteína G ‘MAS’, las acciones vasodilatadoras, antiinflamatorias y cardioprotectoras mediadas por óxido nítrico (ON) que limitan el efecto vasoconstrictor de AngII (*Figura 1*).

La distribución de ECA2 es más restringida que

la de ECA, ubicándose preferentemente en corazón, riñón y testes, pero Harmer y cols. en 2002 demostraron también su expresión transcripcional en el pulmón (células epiteliales alveolares tipo 2 y vasos sanguíneos pulmonares), y en el sistema gastrointestinal^{12,13}. Esta expresión pulmonar ha permitido relacionar a ECA2 en la patogenia de infecciones respiratorias como VRS, influenza A (H1N1), SARS-CoV y recientemente SARS-CoV-2¹⁴.

CORONAVIRUS Y ECA2

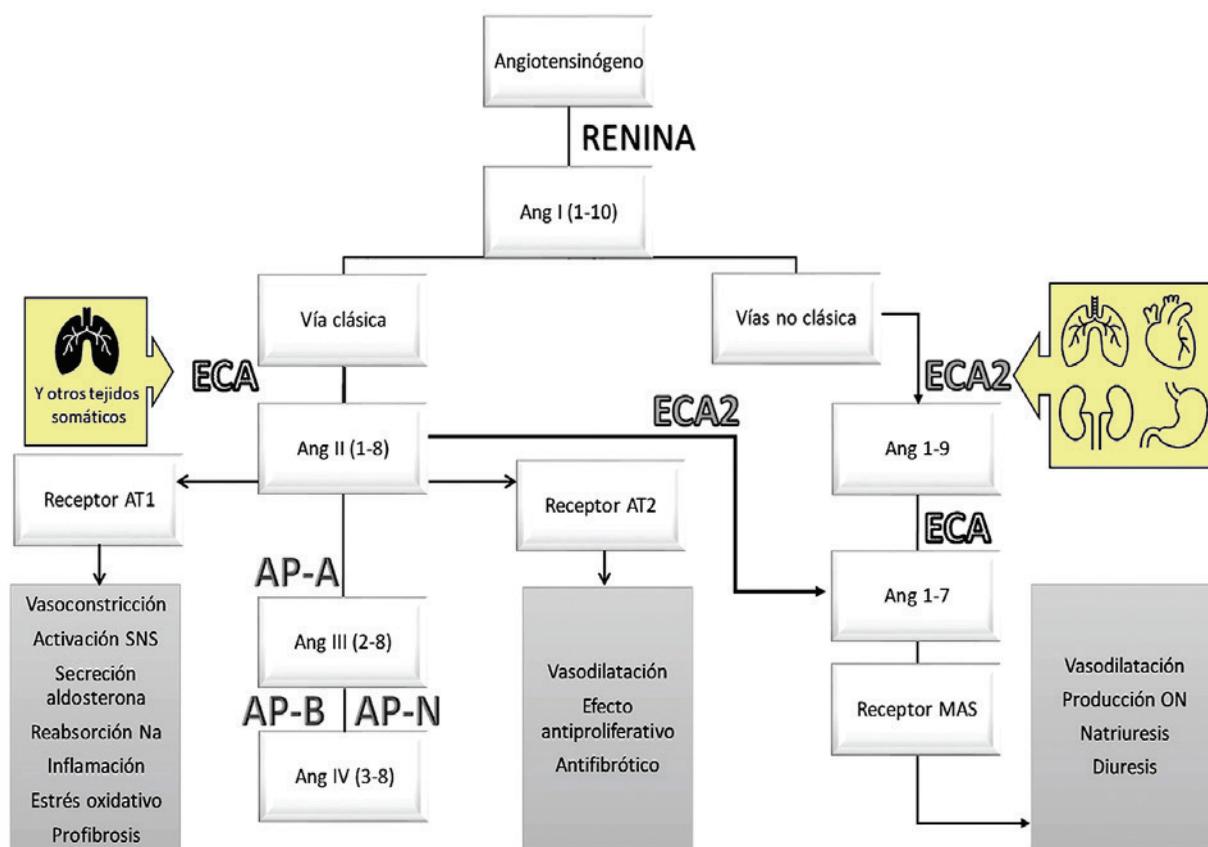
Hace más de una década diversos autores¹⁵⁻¹⁷ estudiaron el receptor ECA2 mediante células de mono africano de la línea Vero E6 que permitían la replicación de SARS-CoV en forma natural. Al

infectar con SARS-CoV a células huésped 293T transfectadas con un plasmidio que expresaba ECA2, observaron que la proteína spike del SARS-CoV se asociaba específicamente con las células que expresaban el receptor ECA2 y no así con aquellas células transfectadas con un vector control.

Los autores observaron que la ECA2 interactuaba con el dominio S1 de la proteína spike, no así con la ECA, y la replicación del virus en las células Vero E6 fue inhibida específicamente por anticuerpos anti ECA2.

Numerosas publicaciones han demostrado que la entrada del SARS-CoV-2 a la célula huésped depende de la interacción entre la proteína spike y el receptor ECA2¹⁷⁻²⁰. Existe evidencia que también hay otros receptores igualmente importantes para el ingreso del SARS-CoV-2, en particular la pro-

Figura 1. Sistema renina angiotensina aldosterona, vías clásica, no clásica y sus principales acciones.



Ang: Angiotensina. **SNS:** Sistema nervioso simpático. **Na:** Sodio. **ECA:** Enzima convertidora de angiotensina. **AP:** Antipeptidasa. **ECA2:** Enzima convertidora de angiotensina 2. **ON:** Óxido nítrico.

teína TMPRSS2 que ha sido identificada como un segundo receptor necesario para este proceso. Su interacción es esencial para el acondicionamiento (priming) del SARS-CoV-2 en la célula y su inhibición suprime la entrada del virus a la célula alveolar¹⁸.

El primer paso en la invasión viral es la fijación de la proteína spike del virus a un receptor de alta afinidad de la célula, la proteína ECA2. Una característica de las proteínas de superficie en los SARS-CoV es su estructura formada por una unidad de superficie N terminal (S1), que alberga el dominio de unión al receptor, y una unidad transmembrana C-terminal (S2), que corresponde al dominio requerido para la fusión a la membrana celular. La escisión proteolítica de ambas unidades S1 y S2 por las proteasas ECA2 y TMPRSS2 es una condición crítica para la fusión del virus a la membrana celular, ya que el segmento de fijación de la unidad S1 se encuentra en su extremo terminal C, y el segmento de fusión de la unidad S2 se encuentra en su extremo terminal N.

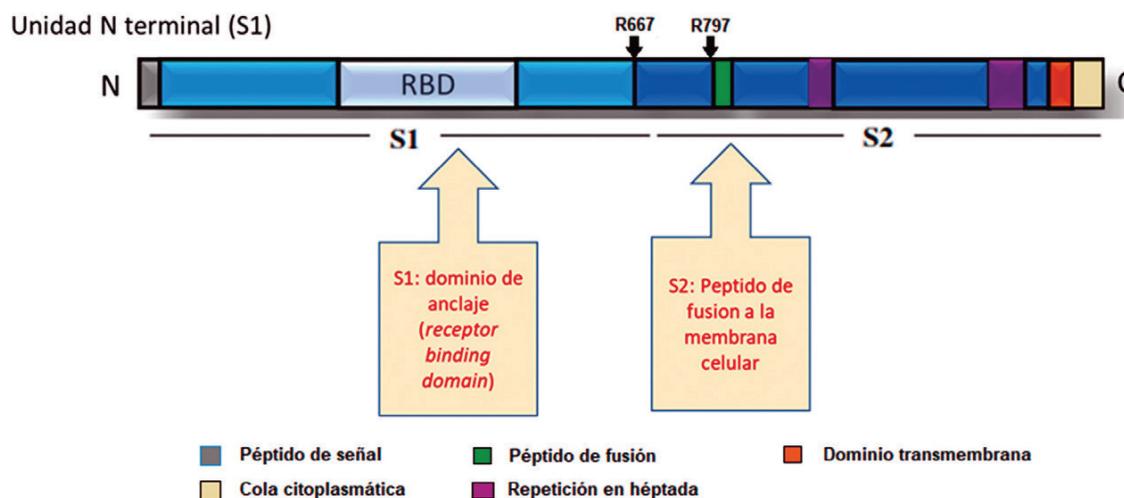
Posterior a la escisión, el segmento de fusión de

la unidad S2 se adhiere a la membrana celular permitiendo el ingreso del ARN viral. La localización de las proteasas en la membrana celular determina si esta fusión e ingreso es vía endosomas, con liberación del material genético viral mediado por Catepsina L, o en forma directa en el caso de interactuar la proteasa TMPRSS2 con ECA2¹⁵⁻²¹ (Figuras 2 y 3).

El estudio integrado genómico de Guzzi y cols.¹⁷ demostró que el efecto patológico del virus dependía fundamentalmente del receptor ECA2, el cual disminuye su expresión por efecto del SARS-CoV-2, concordante con estudios preclínicos en los cuales se administró rECA2 para compensar la pérdida de la enzima, resultando en una atenuación de los efectos inflamatorios asociados a la infección viral²².

Funcionalmente existen 2 formas de ECA2, una enzima de secuencia aminoacídica completa con un dominio extracelular que funciona como receptor de la proteína spike, y una forma soluble que carece del dominio de fijación S1 a la membrana de la célula y que existe en pequeñas cantidades circulantes²³. Esta forma soluble puede actuar como un competidor-

Figura 2. Organización de la proteína spike del virus SARS. la separación de las unidades de superficie S1 y transmembrana S2 bajo efecto de proteasas de la célula huésped es un prerequisite para la fusión a la membrana celular.



N y c: extremos amino y carboxilo terminales. **Rbd:** dominio de unión al receptor (binding domain).

R667 y R797: receptor los aminoácidos clivados por las proteasas celulares.

Modificado de²¹.

interceptor del virus, previniendo la fijación de la proteína spike a las membranas celulares. El dominio extracelular de la enzima fusionada al segmento Fc de la inmunoglobulina, ha demostrado capacidad de neutralización *in vitro* del SARS-CoV-2²⁴.

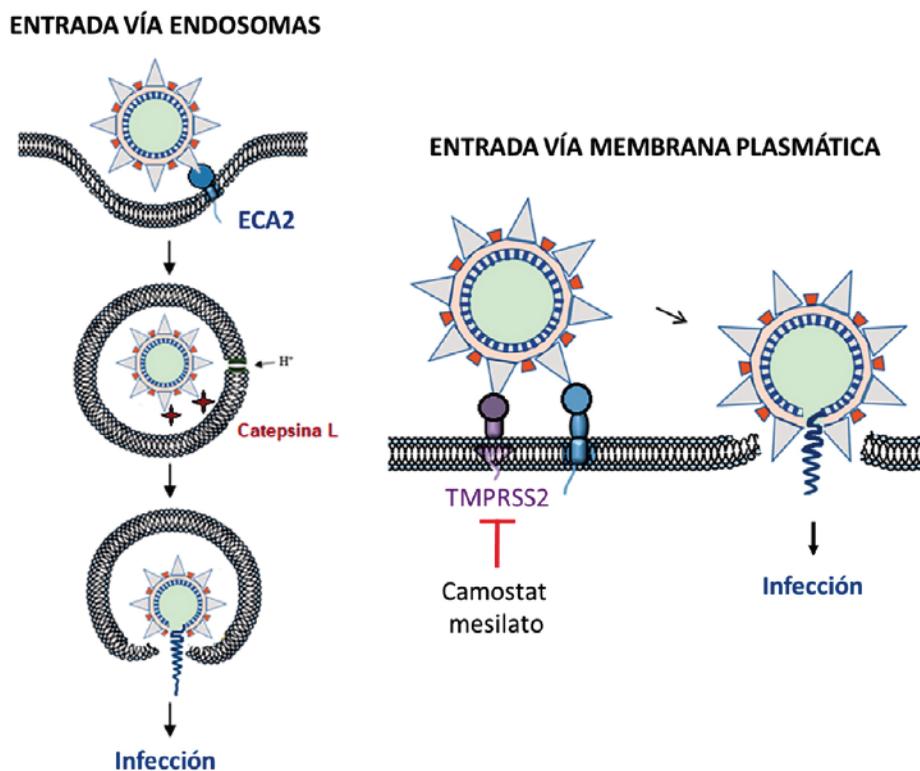
De esta forma, el SRAA ha adquirido un rol preponderante en la fisiopatología y gravedad de la infección por SARS-CoV-2. ¿Cuál es la evidencia que liga este sistema regulador del equilibrio hidrosalino y vasopresor del organismo con la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2? Un estudio publicado recientemente por Gu y cols²⁵ contribuyó a la comprensión del rol del SRAA y ECA2 en la infección en un modelo de VRS.

A partir de la hipótesis que el SRAA y la ECA2 mediaban el daño pulmonar inducido por VRS, cuantificaron la respuesta inflamatoria en un mo-

delo preclínico de ratas neonatas KO para ECA2 y en un modelo clínico pediátrico. Estos autores cuantificaron la concentración plasmática de AngII en niños infectados por este virus y en controles sanos, evidenciando que en 34 niños infectados por VRS la concentración de AngII superaba significativamente a los 20 controles, diferencia que desaparecía en la fase de regresión de la enfermedad, sugiriendo fuertemente que AngII participaba en la respuesta inflamatoria inducida por el virus.

Al inyectar VRS intranasal en ratas sanas, los autores confirmaron el peak de AngII observado previamente en los niños al tercer día de la infección, concluyendo que el SRAA juega un rol patogénico en la infección pulmonar por VRS. Para determinar el mecanismo responsable del alza observada de AngII midieron los niveles de ECA2 en

Figura 3. Rutas utilizadas por SARS-coV-2 para entrar a la célula blanco, vía ECA2 endosomas y vía proteasas TNPRSS2-ECA2.



Modificado de²¹.

Eca2: Enzima convertidora de angiotensina 2.

homogeneizado pulmonar de las ratas infectadas con VRS, demostrándose una significativa disminución de ECA2 concomitante con el alza de la AngII en estas ratas, reforzando el concepto de la asociación etiopatogénica entre esta enzima y agentes patógenos virales.

La evidencia genética molecular sobre el rol de la ECA2 como receptor viral de los SARS-CoV ya había sido confirmada por diferentes autores. Kuba y cols.¹⁶ estudiaron ratas KO para ECA2 y controles sanos, las que fueron infectadas con SARS-CoV, cuantificando posteriormente la carga viral y el número de copias de las moléculas spike en tejido pulmonar.

Ambas, la carga viral y las copias de las moléculas spike estaban significativamente disminuidas en el grupo de ratas mutantes carentes de ECA2, concluyendo que la presencia de ECA2 es fundamental para que el SARS-CoV pueda invadir y replicarse en las células epiteliales de los alvéolos. El agotamiento del receptor ECA2 se ha relacionado a una evolución más severa del cuadro respiratorio agudo²⁶, dando lugar a la hipótesis de una acción protectora de ECA2 sobre el daño pulmonar.

Esta hipótesis ha sido confirmada en modelos experimentales en ratas KO para ECA2 expuestas a daño pulmonar agudo inducido por aspiración de ácido, un modelo clásico de injuria pulmonar aguda, las cuales recibieron rECA2, para evaluar posteriormente el edema y la inflamación del parénquima. La observación de la disminución del daño pulmonar objetivado en este modelo animal permitió confirmar el efecto protector de la enzima in vivo. El significativo aumento de un marcador de inflamación, como es el edema por aumento de la permeabilidad vascular y fuga de albúmina, agua y electrolitos, fue observado en ratas KO a ECA2 al medir el escape (*leakage*) vascular con Evans blue IV y Dextran marcado en modelos de daño pulmonar agudo. Este efecto fue significativamente atenuado en cepas de ratas AT1 *-/-*, que no pueden expresar la acción de la AngII. Es destacable que, en forma similar a otras experiencias²⁵, se observó un significativo aumento en la expresión de AngII tisular pulmonar al inducir la inflamación pulmonar. La observación del aumento de AngII en modelos de

inflamación pulmonar, sugirió que el SRAA sufre una desregulación producto de la injuria, ligada a la caída de los niveles de ECA2. Estos autores demostraron que, durante el fenómeno agudo de inflamación, la ECA2 experimenta una disminución de sus niveles, mientras que los niveles de ECA no se modifican, sugiriendo que la vía de la AngII se encuentra potenciada, fenómeno apoyado por el hecho que al proceder a la inactivación genética de ECA la AngII disminuía en ratones controles y KO para ECA2, observaciones que han servido de base a terapias que bloquean el SRAA en injuria pulmonar aguda.

ECA2 COMO PROTECTOR DE INJURIA PULMONAR

El funcionamiento de la enzima ECA2 como factor protector del daño pulmonar, ha sido sugerido por diferentes estudios^{25,26} a partir de la demostración de que el déficit de ECA2 aumenta la severidad del daño pulmonar inducido por VRS²⁵.

En ratas KO para ECA2 comparadas con ratas normales infectadas por VRS, la inflamación pulmonar tisular y la infiltración leucocitaria estaban significativamente elevadas, mientras que la supervivencia se encontró significativamente disminuida en aquellas ratas carentes de ECA2 respecto a los controles. En las ratas KO para ECA2, la carga viral en el tejido pulmonar y la expresión de AngII, estaban aumentadas hasta 5 veces respecto a las ratas controles infectadas por VRS. En forma destacada, el tratamiento con rECA2 pre y posinfección con VRS de las ratas controles atenuó significativamente, al igual que en experimentos previos, los cambios inflamatorios alveolares, la carga viral tisular pulmonar, y el alza de AngII, respecto a las ratas controles tratadas con placebo.

En el último tiempo han surgido algunas revisiones que intentan aunar teorías y explicar la controversia que puede generarse considerando ECA2 como receptor y puerta de ingreso a la infección viral y ECA2 como potencial mecanismo protector^{27,28}. SARS-CoV-2 utilizaría el receptor ECA2 para ingresar e infectar la célula, incrementando

las citoquinas proinflamatorias, desarrollando una tormenta de citoquinas y aumentando la replicación viral, siendo asistido en el proceso de ingreso por TMPRSS2, pero al mismo tiempo la infección celular generaría una internalización y disminución de los receptores ECA2 disponibles, esto gatillaría la disminución de la enzima soluble ECA2 lo que desregularía el SRAA y potenciaría la vía AngII, generando la cascada de daño pulmonar agudo grave evidenciado en diversos estudios.

BLOQUEO DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II E INJURIA PULMONAR

De acuerdo con lo observado, una pregunta de gran importancia clínica que surge es si el bloqueo de la vía ECA-AngII puede ser protector del daño pulmonar inducido por virus, y en qué forma afectan a la expresión de ECA2 los bloqueadores AT1²⁹. Kuba y cols.¹⁶ evaluaron el rol de ECA2 en la infección por SARS-CoV mediante la inyección intraperitoneal de la fracción *spike Fc* purificada del virus, la cual se asoció a una significativa alza de la AngII en tejido pulmonar de ratas controles, por lo cual, para confirmar si la inflamación pulmonar dependía del alza de AngII inducida por SARS-CoV se administró a los animales previamente tratados un bloqueador del receptor AT1, observando una significativa disminución del edema e inflamación pulmonar en las ratas tratadas, sugiriendo que la inflamación y el alza de AngII producida por el virus se relacionaba directamente a la caída en los niveles de ECA2 y la sobreexpresión del SRAA vía ECA, con un aumento de las acciones de AngII.

En ratas KO para ECA2²⁵ después de demostrar que la disminución de ECA2 se relacionaba a un aumento de la mortalidad, de la concentración de AngII y de la inflamación pulmonar, se investigó el efecto del bloqueo de AT1. Ratas controles fueron infectadas con VRS, evidenciando la sobreexpresión de AngII e inflamación pulmonar previamente descritas. Se administró Losartán en dosis de 15 mg/kg a un grupo de estos animales, mientras que a otro grupo igualmente infectado se le trató con vehículo

placebo, observando que el alza de AngII, los cambios inflamatorios y la carga viral en parénquima pulmonar estuvieron significativamente disminuidas en las ratas tratadas con Losartán versus aquellas tratadas con placebo. Al repetir este experimento en ratas KO para ECA2, el grupo tratado con Losartán al día -1, 1 y 3 posinfección con VRS mostró una carga viral disminuida, una caída de los niveles de AngII, y cambios inflamatorios leves en tejido pulmonar, en contraste al severo daño que evidenció el grupo de animales tratados con placebo, sugiriendo un fuerte efecto protector del bloqueo AT1 frente a la infección viral²⁵.

El bloqueo del receptor TMPRSS2 con el fármaco Camostat Mesilato (*Figura 3*), un inhibidor de proteasas de serina aprobado para el tratamiento de algunas enfermedades gastrointestinales ha surgido como una opción terapéutica en la infección por SARS-CoV-2¹⁸.

Recientemente Khan y cols.³⁰ reportaron un ensayo clínico en fase 2 evaluando la eficacia del fármaco GSK258688, un recombinante humano de ECA2 en pacientes con SARS-CoV, demostrando que al aplicar 2 dosis diarias se observó una rápida disminución de los niveles de AngII, y un aumento de Ang 1-7 en el plasma de los pacientes. Estos estudios iniciales deben ser corroborados y analizados en relación con la seguridad del tratamiento evaluado. Existe información respecto al uso de ECA2 y su efecto a nivel cardíaco que debe ser considerada, en particular experiencias que junto con avalar un efecto cardioprotector de esta enzima post injuria miocárdica, advierten sobre una alta incidencia de arritmia y muerte súbita en animales transgénicos con sobreexpresión de ECA2 tratados^{10,31}.

CORONAVIRUS, ECA2 Y RIÑÓN

Estudios recientes sugieren que hasta un 10% de casos confirmados para SARS-CoV-2 requieren hospitalización en UCI, y de este porcentaje un 60% ha evidenciado IRA, 20-30% requiriendo TRR32, estadística confirmada por reportes desde Italia donde el 40% de los pacientes hospitalizados han requerido UCI, y 20% de ellos TRR. Reportes

recientes de la actual pandemia SARS-CoV-2, han mostrado porcentajes variables pero significativos de compromiso renal^{33,35}.

Naicker y cols. reportaron un 34% de albuminuria en rango nefrótico en una cohorte de 59 pacientes infectados con SARS-CoV-2 al ingreso al hospital, y un 63% de ellos con proteinuria masiva durante su hospitalización³³.

Cheng y cols. en una comunicación pre-print, informaron de 701 pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, de ellos 43,9% presentó proteinuria y 26,7% hematuria al ingreso al hospital, 15% de ese grupo presentó aumento del nitrógeno ureico en sangre, siendo la falla renal aguda un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria que alcanzó un 12%³⁶.

Una serie de mecanismos etiopatogénicos han sido asociados como causa de IRA en estos pacientes, hipovolemia, sepsis, tormenta de citoquinas, hipoxia, shock cardiogénico, necrosis tubular aguda e injuria tisular renal directa producto del virus; en tanto, se ha demostrado la existencia de ARN viral en tejido renal e igualmente en orina, donde se ha aislado virus en pacientes infectados, sugiriendo que el riñón es un órgano blanco para el SARS-CoV³³. ECA2 se encuentra altamente expresada en las células epiteliales tubulares, glomerulares y vasculares del riñón, donde la pérdida del balance ECA/ECA2 determina la sobreexpresión de AngII, resultando en inflamación tisular, y en este órgano en particular, a través de varios posibles mecanismos de falla renal aguda como la isquemia-reperusión, endotoxemia y shock³⁷⁻³⁹.

Los cambios en la relación ECA/ECA2 donde sus concentraciones evolucionan en direcciones opuestas tras la infección viral, han sido utilizados como marcador del grado de injuria tisular, sugiriendo que un aumento en la relación ECA/ECA2 puede contribuir a una falla renal aguda como resultado de la acumulación de AngII⁴⁰.

En el contexto de la enfermedad renal crónica se ha demostrado que existen factores que pueden disminuir la concentración intrarrenal de ECA2. La hormona fosfatúrica FGF23, que se encuentra elevada en IRA y asociada en múltiples estudios a mortalidad cardiovascular, suprime directamente la

expresión de ECA2 en el túbulo distal, pudiendo contribuir de esa forma a la activación de AngII y aumento del daño renal⁴¹. Las terapias dirigidas a aumentar la concentración renal de ECA2, favoreciendo la expresión de Ang 1-7 están siendo evaluadas mediante el uso de rECA2 en diferentes modelos de nefropatías, incluyendo falla renal aguda⁴². Estas experiencias se basan en estudios previos con rECA2 soluble en tejidos de riñones de monos infectados con SARS-CoV-2, los que han mostrado la inhibición de la replicación viral⁴³, al igual que comunicaciones anteriores donde el tratamiento con rECA2 en ratas controles infectadas con VRS mostraron una disminución significativa en los cambios inflamatorios alveolares, carga viral tisular pulmonar, y alza de AngII, respecto a las ratas controles tratadas con placebo²⁵.

Desafortunadamente no existe en la actualidad una terapia antiviral específica, ni vacunas desarrolladas para SARS-CoV-2, por lo cual se encuentran en curso intensas investigaciones sobre diferentes terapias para controlar la infección. Los pacientes convalecientes de brotes anteriores de la familia SARS-CoV presentan un anticuerpo neutralizante que puede ser detectado hasta 24 meses posinfección⁴⁴ específicamente dirigido a la proteína *spike*, inhibiendo su capacidad de reconocer el receptor de la célula huésped, o directamente produciendo la lisis de la partícula viral. La importancia y los mecanismos de acción de anticuerpos neutralizantes en la infección por SARS-CoV ha sido objeto de múltiples publicaciones que tratan en detalle esta terapia⁴⁵⁻⁴⁹.

El conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la infección por SARS-CoV, su íntima relación con el SRAA y la ECA2 descritos en esta revisión, nos permitirán evaluar en el futuro los fundamentos sobre los cuales se basan las terapias propuestas.

En el curso de la actual pandemia ha surgido la preocupación sobre el riesgo que puedan representar las terapias con inhibidores de ECA y bloqueadores AT1 hacia una evolución más grave de la enfermedad. La evidencia acumulada sobre el rol protector de la ECA2 frenando la sobreexpresión de la vía clásica y el aumento de AngII parece respaldar las re-

comendaciones actuales de la comunidad científica respecto a la no suspensión de estos medicamentos frente a la infección por SARS-CoV-2⁵⁰. Futuras líneas de investigación sobre ésta y otras terapias como las mencionadas en este artículo permitirán basar el enfoque terapéutico en evidencias suficientemente consolidadas. En el intertanto, la importancia de conocer los mecanismos patogénicos virales descritos previamente, y su relación con el SRAA deben servir de base para enfrentar un agente viral con características altamente patogénicas y aún no completamente comprendidas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Sparks M, Crowley S, Gurley S, et al. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol* 2014;4:1201-28.
2. Atlas S. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8)(supplS-b):S9-S20.
3. Fournier D, Luft F, Bader M, et al. Emergence and evolution of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Mol Med*. 2012;90(5):495-508.
4. Zhuo J, Ferrao F, Zheng Y, Li X. New frontiers in the intrarenal renin-angiotensin system: a critical review of classical and new paradigms. *Front endocrinol*. 2013;4:166.
5. Ferrario C, Chappell M, Tallant A, et al. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 1997;30:535-41.
6. Sturrock E, Lubbe L, Cozier G, et al. Structural basis for the C-domain- selective angiotensin-converting enzyme inhibition by bradykinin-potentiating peptide b (BPPb). *Biochem J*. 2019;476(10):1553-70.
7. Donoghue M, Hsieh, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme- related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:e1-e9.
8. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin- converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril- insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275(43):33238-43.
9. Soler M, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Med Clin (Barc)* 2008;131(6):230-6.
10. Burrell L, Johnston C, Tikellis C, Cooper M. ACE2, a new regulator of the renin- angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(4):166-9.
11. Bitker L, Burrell L. Classic and nonclassic renin-angiotensin systems in the critically ill. *Crit Care Clin*. 2019;35(2):213-27.
12. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002;532(1-2):107-10.
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
14. Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin). *Nature* 2020;579:270-3.
15. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.
16. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.
17. Guzzi P, Mercatelli D, Ceraolo C, Giorgi F. Master Regulator Analysis of the SARS- CoV-2/Human Interactome. *J Clin Med* 2020;9(4):E982.
18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.
19. Hofmann H, Pöhlmann S. Cellular entry of the SARS coronavirus. *Trends Microbiol*. 2004;12(10):466-72.
20. Walls A, Park Y, Tortorici M, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92.
21. Simmons G, Zmora P, Gierer S, et al. Proteolytic activation of the SARS- coronavirus spike protein: Cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res*. 2013;100(3):605-14.

22. Zhang H, Baker A. Recombinant human ACE2: acting out angiotensin II in ARDS therapy. *Crit Care* 2017;21(1):305.
23. Wysocki J, Ye M, Rodríguez E, et al. Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: Prevention of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension*. 2010;55(1):90-8.
24. Lei C, Fu W, Qian K, et al. Potent neutralization of 2019 novel coronavirus by recombinant ACE2-Ig. *Nat Commun* 2020;11(1):2070.
25. Gu H, Xie Z, Li T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep*. 2016;6:19840.
26. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436(7047):112-6.
27. Li G, He X, Zhang L, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020: 102463.
28. South A, Tomlinson L, Edmonston D, et al. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020:1-3.
29. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron*. 2020:1-9.
30. Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2017;21(1):234.
31. Donoghue M, Wakimoto H, Maguire C, et al. Heart block, ventricular tachycardia, and sudden death in ACE2 transgenic mice with downregulated connexins. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(9):1043-53.
32. Data from Emory in Atlanta, presented April 21, 2020, ASN webcast-seminar.
33. Naicker S, Yang C, Hwang S, et al. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int*. 2020;97(5):824-28.
34. Li Z, Wu M, Guo J, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *MedRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
35. National Kidney Foundation, at <https://www.kidney.org/contents/be-prepared-kidney-patient-prep-coronavirus#>, last visited April 29, 2020.
36. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *Kidney Int* 2020;97:829-38.
37. Da Silveira K, Bosco K, Diniz L, et al. ACE2-angiotensin-(1-7)-mas axis in renal ischaemia/reperfusion injury in rats. *Clin. Sci*. 2010;119(9):385-94.
38. Gupta A, Rhodes G, Berg D, et al. Activated protein C ameliorates LPS-induced acute kidney injury and downregulates renal INOS and angiotensin 2. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293:F245-54.
39. Yang X, Wang Y, Wang J, et al. Role of angiotensin-converting enzyme (ACE and ACE2) imbalance on tourniquet-induced remote kidney injury in a mouse hindlimb ischemia-reperfusion model. *Peptides* 2012;36:60-70.
40. Mizuiri S, Hemmi H, Arita M, et al. Expression of ACE and ACE2 in individuals with diabetic kidney disease and healthy controls. *Am J Kidney Dis* 2008;51(4):613-23.
41. Dai B, David V, Martin A, et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PLoS One* 2012;7(9):e44161.
42. Wysocki J, Schulze A, Batlle D. Novel Variants of Angiotensin Converting Enzyme-2 of Shorter Molecular Size to Target the Kidney Renin Angiotensin System. *Biomolecules*. 2019;9(12):886.
43. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020;181:1-9.
44. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci* 2020;16(10):1718-23.
45. Jin Y, Lei C, Hu D, et al. Human monoclonal antibodies as candidate therapeutics against emerging viruses. *Front Med*. 2017;11(4):462-70.
46. Coughlin M, Prabhakar B. Neutralizing human monoclonal antibodies to severe acute respiratory syndrome coronavirus: target, mechanism of action, and therapeutic potential. *Rev Med Virol* 2012;22(1):2-17.
47. Prabakaran P, Zhu Z, Xiao X, et al. Potent human monoclonal antibodies against SARS CoV, Nipah and Hendra viruses. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9(3):355-68.
48. Zhu Z, Prabakaran P, Chen W, et al. Human monoclonal antibodies as candidate therapeutics against emerging viruses and HIV-1. *Virol Sin* 2013;28(2):71-80.

49. Zhang M, Choudhry V, Xiao X, Dimitrov DS. Human monoclonal antibodies to the S glycoprotein and related proteins as potential therapeutics for SARS. *Curr Opin Mol Ther.* 2005;7(2):151-6.
50. Sparks M, South A, Welling P, et al. Sound Science Before Quick Judgement Regarding RAS Blockade in COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;CJN.03530320. doi:10.2215/CJN.03530320.

CONSENSO COLOMBIANO DE EXPERTOS sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en paciente pediátrico con enfermedad renal crónica o lesión renal aguda asociada a COVID-19

Richard Baquero^{1,2}, Nancy Yomayusa^{3,4}, Camilo González^{3,5,6}, Erika Yama³⁻⁵, Juan Guillermo Vargas³, Jorge Rico^{3,7}, Amaury Ariza^{3,8}, Gustavo Aroca^{3,9}, Roberto Ramírez³, Kelly Chacón⁴, Rodolfo Torres³, Adriana Robayo³, Adriana Isabel Meza Martínez¹, Angélica María Calderón Ortiz¹⁰, Carlos Andrés Zapata Chica¹, Carol Lisbeth Morales Contreras¹¹, Carolina Lucia Ochoa García¹, Claudia Pinto Bernal¹³, Diana Carolina Chacón Jaimes^{14,15}, Douglas Ramón Villafañe Bermúdez¹⁶, Ehimy Marcela Suárez Barajas^{17,18}, Franklin Atencia López¹, Gustavo Adolfo Guerrero Tinoco^{19,20}, Jimena Adriana Cáceres Mosquera¹, Juan Guillermo Cárdenas Aguilera¹, Luz Esthella González^{21,22}, María Franqueline Osorio Ruiz^{1,23}, Martha Isabel Carrascal Guzmán²⁴, Natalia Mejía Gaviria^{25,26}, Yusir Sierra Quiroz¹, Zilac Espitaleta^{1,9}, Sandra Beltrán^{4,5,2}

-
- 1 Asociación Colombiana De Nefrología Pediátrica
ACONEPE
- 2 Hospital Universitario San Vicente Fundación
- 3 Asociación Colombiana De Nefrología E Hipertensión Arterial
- 4 Grupo De Investigación Traslacional Unisanitas-Keralty, Bogotá D.C., Colombia
- 5 Clínica Colsanitas
- 6 Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia
- 7 resenius Medical Care, Colombia.
- 8 Departamento De Medicina Interna Y Nefrología, Cartagena, Colombia
- 9 Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia
- 10 Hospital De La Misericordia, Bogotá D.C., Colombia
- 11 Fundación UCI Doña Pilar

- 12 Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
- 14 Clínica Foscal
- 15 Unidad Renal Davita
- 16 Imat Oncomédica S.A.
- 17 Hospital Universitario de Santander, Colombia
- 18 Universidad Industrial de Santander, Colombia
- 19 Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja.
- 20 Universidad De Cartagena.
- 21 Fundación Cardioinfantil, Bogotá D.C., Colombia
- 22 Clínica Los Cobos, Bogotá D.C., Colombia
- 23 Hospital Los Ángeles de Pasto
- 24 Fundación Clínica Infantil Club Noel
- 25 Facultad De Medicina Universidad De Los Andes,
- 26 Fundación Santa Fe De Bogotá
- 27 Clínica Pediátrica Colsanitas

Publicación anticipada en línea: El Comité Editorial aprobó para publicación este manuscrito, de acuerdo con los conceptos de los pares evaluadores. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Citación provisional: Baquero R, Yomayusa N, González C, Yama E, Vargas JG, Rico J. Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en paciente pediátrico con enfermedad renal crónica o lesión renal aguda asociada a COVID-19. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(Supl.2). <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.488>

Recibido: 30.06.20. **Aceptado:** 06.07.20. **Publicado en línea:** 06.07.20.

RESUMEN

Introducción: Las cifras de infección por SARS-CoV-2 en población pediátrica son bajas hasta ahora. Es limitada la información acerca del comportamiento del SARS-CoV-2 en paciente pediátrico con enfermedad renal crónica.

Objetivo: Formular recomendaciones informadas en evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de infección por SARS CoV2 en paciente pediátrico con enfermedad renal o lesión renal aguda asociada a COVID-19 en Colombia.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática rápida en bases de datos Embase y Pubmed y sociedades científicas, para dar respuesta a preguntas priorizadas por expertos clínicos en nefrología pediátrica. Se evaluó la calidad de la evidencia con herramientas validadas de acuerdo con el tipo de estudio. Las recomendaciones preliminares fueron consultadas a un colectivo experto. Se definió acuerdo cuando se obtuvo aprobación en al menos el 70% de los expertos consultados.

Resultados: Se obtuvo respuesta de 19 expertos en nefrología pediátrica de Colombia, quienes declararon su conflicto de interés previa consulta. El rango de acuerdo para las recomendaciones osciló entre 78.9% y 100%. Las recomendaciones no requirieron segunda consulta.

Conclusión: Se presentan las recomendaciones basadas en evidencia para manejo de paciente con enfermedad renal y COVID-19 en el contexto colombiano.

Palabras clave: pediatría, SARS-CoV-2, enfermedad renal.

ABSTRACT

Background: The numbers of SARS-CoV-2 infection in the pediatric population are low so far. There is limited information about the behavior of SARS-CoV-2 in a pediatric patient with chronic kidney disease.

Aim: To formulate informed recommendations to the prevention, diagnosis, and management of SARS CoV2 infection in pediatric patients with kidney disease or acute kidney injury associated with COVID-19 in Colombia.

Methodology: A rapid systematic review was performed in Embase and Pubmed databases and scientific societies, to answer questions prioritized by clinical experts in pediatric nephrology. The quality of the evidence was evaluated with validated tools according to the type of

study. The preliminary recommendations were consulted by an expert group. The agreement was defined when approval was obtained from at least 70% of the experts consulted.

Results: A response was obtained from 19 experts in pediatric nephrology in Colombia, who declared the conflict of interest before the consultation. The range of agreement for the recommendations ranged from 78.9% to 100%. The recommendations did not require a second consultation.

Conclusion: The evidence-based recommendations for the management of a patient with kidney disease and COVID-19 in the Colombian context are presented.

Key words: Child, Covid-19, sars-cov-2, renal disease, kidney disease.

INTRODUCCIÓN

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 de reciente aparición, ha tenido una rápida propagación mundial, por lo que en menos de tres meses fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud.¹ A mediados de junio se han reportado 8.1 millones de casos con una letalidad estimada de 5,4%.² Para esta misma fecha en Colombia la enfermedad supera los 55 mil casos con 1.864 fallecidos, de los cuales en población menor de 18 años se han reportado 6.884 pacientes con COVID-19 y nueve casos fatales.³

Si bien durante la pandemia las cifras se han mantenido bajas respecto a los adultos, la población pediátrica es considerada un grupo especial, por lo que es necesario continuar con medidas preventivas. La infección por SARS-CoV-2 en esta población ha sido reportada entre 0,9% a 12,3%, con mediana de incubación de 8 días.⁴⁻⁶ Los principales síntomas reportados incluyen fiebre (58,3%), tos (75%), dolor de garganta (5%), secreción nasal y estornudos (5%) y síntomas gastrointestinales (33%) (7). Además, un niño con neumonía grave por SARS-CoV-2 presentó linfocitosis (CD3+, CD8+).⁸ El 83% de los pacientes pediátricos tenían tomografía anormal que incluía infiltrados locales asimétricos y opacidad en vidrio esmerilado.⁵

Se han descrito cinco estadios de la enfermedad: asintomática, leve, moderada, grave y crítica.^{9,10} En

el estudio de Dong y cols, que incluyó población pediátrica, se reportó que el 94,1% de los niños cursó entre asintomático a moderado.¹¹

Aunque no es clara la fisiopatología de COVID-19, la información disponible respecto a las cifras de contagio y las complicaciones de la enfermedad ha permitido sugerir que la presentación de la infección por SARS-CoV-2 es más leve en esta población en comparación con los adultos.¹² Algunas de las explicaciones dadas se atribuyen a una menor susceptibilidad a infecciones clínicamente evidentes y menor exposición al virus.^{11,13} Sin embargo, la inmadurez del sistema inmune y la susceptibilidad especial por los virus respiratorios, podría explicar la mayor frecuencia y gravedad en niños más pequeños.¹⁴ Otros autores sugieren un subregistro de casos, debido al manejo en casa para el resfriado común, que resuelve sin requerir atención médica.¹⁵

En Colombia, la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) ha generado los lineamientos generales de prevención, diagnóstico y manejo de la enfermedad COVID-19, sin embargo, hasta ahora no se han establecido en población pediátrica con enfermedad renal crónica en todo su espectro,⁹ a pesar de que en el año 2019 se reportaron 982 nuevos casos, alcanzando una cifra de 1.588 casos de ERC en pediatría.¹⁶

Por lo tanto la Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (Aconepe) y la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial,¹⁷ comprometidas con los pacientes con enfermedad renal en Colombia, buscan formular y divulgar recomendaciones informadas en evidencia sobre la prevención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2 o enfermedad de COVID-19 en pacientes pediátricos con Enfermedad Renal o que cursen con lesión renal aguda asociada a COVID-19. Dado el aumento vertiginoso de nueva información y la dinámica social cambiante, es necesaria la actualización de las recomendaciones para el manejo de esta enfermedad en la población pediátrica con enfermedad renal.

METODOLOGÍA

El equipo coordinador de pediatría y un equipo de expertos en nefrología pediátrica del país, priorizaron las preguntas de interés, las cuales se resolvieron a través de una revisión rápida de literatura, consultando sociedades científicas, sitios oficiales de desarrolladores de guías de práctica clínica (GPC) y bases de datos Pubmed, Embase. Los términos empleados en las búsquedas fueron *pediatric, child, renal disease, kidney disease, SARS-CoV-2, COVID*.

La calidad de los estudios fue realizada por la coordinación metodológica, aplicando las herramientas AGREE II para guías de práctica clínica, AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas y meta-análisis, RoB para ensayos clínicos, *New Castle Ottawa* para estudios observacionales (cohortes o casos y controles) y herramienta *Joanna Briggs Institute* para series de casos o reportes de caso. Otros tipos de documentos fueron considerados de acuerdo con su pertinencia para resolver las preguntas. La evaluación de calidad por cada documento incluido se presenta en el *Anexo A*.

Los resultados de las búsquedas se presentan como resumen de evidencia siguiendo recomendaciones de *Joanna Briggs Institute*¹⁸ y son el insumo para la generación de las recomendaciones preliminares a cargo del comité coordinador y la coordinación metodológica. Las recomendaciones se divulgaron entre expertos clínicos en nefrología pediátrica.

El colectivo fue consultado entre el 05 y el 11 de junio de 2020, a través de una herramienta en línea. Los expertos manifestaron su acuerdo o desacuerdo por cada recomendación preliminar e incluso observaciones y justificación del desacuerdo. El acuerdo se definió para cada recomendación como al menos 70% de aprobación entre el total de personas que respondieron a dicha recomendación.

Aunque se contempló desarrollar consenso a través de método Delphi modificado no hubo necesidad de pasar a sesión virtual de consenso, puesto que todas las recomendaciones superaron el umbral de acuerdo en la consulta en línea. Los resultados se presentan en *Anexo B*.

El colectivo experto declaró el conflicto de interés a través de un formato diseñado para este fin. Para el análisis de la consulta se tuvo en cuenta 19 expertos clínicos, que enviaron su declaración de conflicto de interés. Además, el comité metodológico analizó el conflicto declarado y su potencial efecto en las respuestas emitidas para garantizar la transparencia del consenso.

La fuerza de las recomendaciones es graduada por parte del comité directivo y metodológico en dos categorías: Fuerte y Débil. Se consideró calidad de evidencia, balance de riesgos beneficios, consumo de recursos o disponibilidad en el contexto y las observaciones emitidas por el colectivo experto. Una recomendación fuerte fue definida cuando los clínicos consideran que la conducta promovida debe ser implementada en la mayor parte de los pacientes. Mientras que una recomendación débil, implica que los expertos clínicos reconocen disponibilidad de otras opciones apropiadas para distintos pacientes y, en este caso, el paciente debería ser orientado a alcanzar la decisión basada en sus preferencias.

En general, es baja la frecuencia de presentación de LRA en el paciente pediátrico con COVID-19. De los casos reportados en esta población, Chen y cols, informaron de un paciente que cursó con esta complicación dentro de un cuadro grave de COVID-19.¹⁹ En el estudio de Li y cols, se reportó un caso de LRA entre 40 niños con SARS-CoV-2.⁸

CURSO CLÍNICO

¿Cuáles son los principales hallazgos clínicos y de laboratorio que sugieren compromiso renal en pacientes pediátricos con COVID-19?

El Instituto Nacional de Salud de Reino Unido, sugiere usar los criterios de KDIGO para identificar LRA y monitorizar los cambios de creatinina sérica y el gasto urinario en pacientes con COVID-19. Dentro del seguimiento regular también proponen incluir electrolitos (sodio y potasio), urea y bicarbonato, al menos una vez cada 48 horas e idealmente cada día como medida de prevención de la alteración de la volemia.²⁰

Según los criterios KDIGO- AKIN validados para la población pediátrica, la LRA se define como el aumento de la creatinina sérica por encima de 0.3 mg/dL en 48 horas a pesar de adecuada reanimación, un aumento de más del 50% respecto al valor de base en los últimos 7 días o volumen de orina menor a 0,5 ml/kg/hora durante 8 horas.²¹

Li y cols, encontraron que niños con promedio de edad de 5,09 años (SD 4,71) y COVID-19 tenían una mediana de creatinina sérica de 0,34 mg/dL mientras que para niños con otro virus respiratorio fue de 0,27 mg/dL (30 μ mol /L versus 24 μ mol /L).⁸ En la serie de casos de Wang y cols, la creatinina sérica aumentó en el 15% de los casos entre los días 2 a 9 de COVID-19.¹⁹ Otros autores sugieren que la presencia de albuminuria, hematuria y el aislamiento de ARN viral en orina son marcadores de daño renal.²²

Recomendaciones

- En población pediátrica, se sugiere emplear la definición de LRA como el aumento de la creatinina sérica por encima de 0,3 mg/dL en 48 horas a pesar de una adecuada reanimación, o un aumento de más del 50% respecto al valor de base en los últimos 7 días, o un volumen de orina menor a 0.5 ml/kg/hora durante 8 horas, según la validación de los criterios KDIGO AKIN para esta población.

Fuerte a favor

- Se recomienda realizar seguimiento de creatinina en suero, hematuria y proteinuria (microalbuminuria) en población pediátrica con COVID-19 grave o severo.

Fuerte a favor

- Se recomienda realizar seguimiento de electrolitos (sodio, potasio, fosforo), ácido úrico, urea y bicarbonato, al menos una vez cada 48 horas e idealmente cada día como medida de prevención de hipovolemia.

Débil a favor

FACTORES DE RIESGO

¿Cuál es la frecuencia y los principales factores de riesgo en pacientes pediátricos para presentar lesión renal aguda y complicaciones renales asociadas a la infección por COVID-19?

En la serie de casos de pacientes con ERC se reportó un caso de LRA entre 16 pacientes pediátricos.²³ No se encontró información específica de factores de riesgo asociados a LRA en pacientes pediátricos, posiblemente debido a que la presentación de COVID-19 en niños es un evento de baja frecuencia. Se ha reportado una tasa de hospitalización entre el 5,7 y el 20% y requerimiento de UCIP entre el 0,6-2%, con una mortalidad hospitalaria del 4,2%, cifra mucho mayor que la reportada en otras series. De los pacientes hospitalizados al menos un 15% corresponde a menores de 1 año, mientras que los mayores de 15 años requieren cuidado crítico en mayor proporción (66%).²⁴ Los pacientes pediátricos cursan con presentaciones graves y severas que podrían tener como complicación LRA,⁴ la cual se reportó en un paciente entre 1065 niños incluidos en la revisión de Castagnoli y cols.²³ Los pacientes pediátricos en diálisis, deben ser clasificados como de alto riesgo para contraer la enfermedad, incluso en forma intrahospitalaria ya que en ellos se conjugan diferentes mecanismos como el inmunocompromiso, la uremia, la malnutrición secundaria, la terapia inmunosupresora, y el frecuente contacto con trabajadores de salud y otros pacientes en las unidades renales; así como la presencia de familiares y pacientes durante las diálisis; y la falta de adherencia a las medidas de prevención.²⁵

Recomendaciones

- Se recomienda considerar la enfermedad renal crónica como factor de riesgo de LRA en pacientes pediátricos con COVID-19.

Fuerte a favor

SOPORTE RENAL

Si bien es baja la frecuencia de LRA en pacientes pediátricos con COVID-19, los casos reportados con esta complicación de la enfermedad requirieron terapia de soporte renal (TSR).

¿Cuándo iniciar soporte renal en el paciente pediátrico críticamente enfermo con lesión renal aguda por COVID-19?

En el reporte de Melgosa y cols, se informa de un caso de LRA en paciente pediátrico con ERC que no requirió soporte renal.²³ La información al respecto es escasa, sin embargo, en una entrevista de la Dra. Vijayan, declara que las indicaciones para soporte renal en pacientes con LRA, independientemente de la etiología, son hipercalemia, sobrecarga de volumen, acidosis metabólica, manifestaciones urémicas como encefalopatía urémica o pericarditis y oligoanuria.²⁶

Recomendaciones

- Se recomienda que el nefrólogo pediatra determine la necesidad, el momento y la modalidad del reemplazo renal evaluando cada paciente de manera aislada basado en los estándares de soporte renal vigente.

Fuerte a favor

- Se recomienda considerar las indicaciones habituales de soporte renal para pacientes con COVID-19.

Fuerte a favor

- Se recomienda el inicio de TSR en paciente con LRA con COVID-19 con complicaciones como hiperpotasemia, acidemia metabólica, sobrecarga de volumen y manifestaciones urémicas.

Fuerte a favor

- Se sugiere iniciar TSR en pacientes COVID-19 con LRA estadio 3 según criterios KDIGO AKIN, considerando el contexto clínico más amplio: como la presencia de afecciones modificables con la terapia y las tendencias de los laboratorios, más allá de un valor de creatinina o BUN.

Fuerte a favor

MODALIDADES DE SOPORTE RENAL

¿Cuál es el desempeño y la indicación de las modalidades de terapia de soporte renal en el paciente pediátrico con COVID-19 y lesión renal aguda?

La experiencia reportada de la unidad renal de Seattle en Estados Unidos, sugiere el uso de modalidades de soporte renal, como terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) o diálisis lenta de baja eficiencia para pacientes que están críticamente enfermos sin tolerancia a hemodiálisis intermitente convencional, basados en la agudeza de la enfermedad. De igual manera, insta a considerar la experiencia de las instituciones con las modalidades disponibles en el contexto.²²

Las TSR en el paciente pediátrico se han sugerido en casos que cursen con LRA, disfunción orgánica múltiple, sobrecarga de volumen y, desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-base que amenazan la vida del niño. Las modalidades sugeridas incluyen la terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) como la hemofiltración venovenosa continua (CVVH), hemodiafiltración venovenosa continua (CVVHDF) y las terapias intermitentes prolongadas (TRRIP). Cuando los pacientes cursen además con lesión hepática, el intercambio de plasma también podría ser considerado.^{26,27}

Para los casos graves sospechosos o confirmados de COVID-19 que requieren soporte renal debido a síndrome de disfunción orgánica múltiple se sugiere inicio de TRRC a tasas de flujo entre 40 y 50 ml/kg/h durante 10 horas o inicio de diálisis peritoneal.^{14,22}

En el estudio de Shekerdemian y cols, se reportó la necesidad de terapia extracorpórea en seis niños (12,5%) que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo con enfermedad COVID-19 grave. No se requirió terapia de reemplazo renal continua.²⁴

Recomendaciones

- Se recomienda que el nefrólogo determine la necesidad, el momento y la modalidad del reemplazo renal evaluando cada paciente de manera aislada basado en los estándares de soporte renal vigente.

Fuerte a favor

- Se recomienda considerar las indicaciones habituales de soporte renal para pacientes con COVID-19.

Fuerte a favor

- Se recomienda el inicio de TSR en el paciente con LRA con COVID-19 y complicaciones como hiperpotasemia, acidemia metabólica, sobrecarga de volumen y manifestaciones urémicas.

Fuerte a favor

- Se recomienda la terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) o terapia de reemplazo renal intermitente prolongada (TRRIP) en el manejo de pacientes con LRA y COVID-19, de acuerdo con la experiencia de la institución y disponibilidad.

Fuerte a favor

- Se recomienda en pediatría utilizar flujos sanguíneos (5 ml/kg/min), máximo entre 120 y 150 cc/min.

Débil a favor

- Se sugiere el inicio de TRRC a tasas de flujo entre 40 y 50 ml/kg/h durante 10 horas o el inicio de diálisis peritoneal de preferencia automatizada, en caso de no disponer de TRRC, en pacientes graves con síndrome de disfunción orgánica múltiple.

Débil a favor

- Se recomienda en pacientes pediátricos con peso menor a 8 kg, con limitación para accesos vasculares y/o contraindicación de TSR (TRRC - HDI), sin disponibilidad del recurso, el uso de la diálisis peritoneal aguda como alternativa de TSR.

Fuerte a favor

- Se recomienda que la implantación de catéter peritoneal o de hemodiálisis en población pediátrica sea realizada por el personal más experimentado en dicho procedimiento para prevenir y manejar complicaciones potenciales.

Fuerte a favor

- Se recomienda que en pacientes pediátricos con peso corporal menor a 3 kg con LRA por COVID-19 preferir el uso de diálisis peritoneal aguda.

Fuerte a favor

- Se sugiere usar protocolo de anticoagulación con citratos como estrategia de primera línea en la prevención de coagulación del circuito, de acuerdo con la experiencia de cada centro y su disponibilidad.

Fuerte a favor**PRONÓSTICO**

Los resultados de pacientes pediátricos con COVID-19 en general son buenos, dado que la mayoría de los casos se presentan en estadios leves y moderados y resuelven con manejo convencional en un par de semanas. El 7,4% de los casos tiene presentación grave y severa de la enfermedad, entre el 5,7% y 20% requieren hospitalización o UCI.⁶ Un caso cursó con complicaciones por choque séptico y lesión renal que requirió soporte vital recuperándose satisfactoriamente.^{23,24}

¿Cuál es la mortalidad y qué factores se asocian a complicaciones o compromiso renal asociado a la infección por COVID-19?

Los desenlaces reportados incluyen progresión de COVID-19 a estadios graves o severos, mortalidad, falla multiorgánica, para los cuales se ha sugerido potencial asociación con interleuquina-10 (IL-10), incrementos de creatin-kinasa y dímero-D.^{18,15,24}

A pesar de que la información es consistente en términos de presentaciones leves en pediatría, se ha reportado que la infección por SARS-CoV-2 en población infantil es más grave en niños más pequeños, aunque el punto de corte no está claramente definido. Algunos autores consideran que menores de 3 años tienen mayor posibilidad de tener enfermedad grave, mientras que otros sugieren que son los menores de 1 año, puesto que el 15% de los casos de COVID-19 se presentan en esta edad.^{6,7,9}

Al igual que en los adultos, se ha descrito que la comorbilidad tiene un papel pronóstico en el desenlace del paciente. Las comorbilidades descritas en niños incluyen enfermedad renal, cardiopatía con-

génita, hipoplasia pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, enfermedades neuromusculares, desnutrición grave, anemia, hemoglobinopatías, inmunodeficiencia congénita o adquirida y obesidad han sido descritas como factores de riesgo de progresión a COVID-19 grave, cuyo resultado puede ser choque séptico y disfunción multiorgánica.^{7,9,24}

La mortalidad en población infantil es muy baja, en un reporte ocurrió una muerte entre 2143 niños con COVID-19.¹¹ En otro reporte, este desenlace ocurrió hasta en el 4% de los pacientes ingresados en unidad de cuidado intensivo (n=2)).²⁴

Recomendaciones

- Se sugiere considerar creatin-kinasa, dímero-D, ferritina y citoquinas (IL-10, IL-6) como marcadores de pronóstico en niños con COVID-19, según la disponibilidad.

Fuerte a favor

- Se sugiere realizar seguimiento de creatin-kinasa, dímero-D, ferritina y citoquinas (IL-10, IL-6), en niños en estadio moderado a severo de COVID-19, de acuerdo con la disponibilidad.

Fuerte a favor

- Se recomienda considerar la edad, comorbilidades como enfermedad renal, cardiopatía congénita, hipoplasia pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, enfermedades neuromusculares, desnutrición grave, anemia, hemoglobinopatías, inmunodeficiencia congénita o adquirida, cáncer y obesidad, como factores de riesgo de progresión a COVID-19 grave.

Fuerte a favor

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) Y COVID-19

En el año 2018 en Colombia había 3120 casos de enfermedad renal en niños, según la Cuenta de Alto Costo.²⁸ La enfermedad renal en sí misma es considerada un factor de riesgo para infección por SARS-CoV-2, dado que el requerimiento de terapias de soporte renal limitan el cumplimiento de medidas de aislamiento, además porque el principal

contagio se ha establecido a través de cuidadores y familiares y el aislamiento de los niños es de cierta manera más difícil.¹⁴

Factores de riesgo

¿Cuál es la frecuencia y los factores de riesgos asociados a la infección por COVID-19, en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica?

Es escasa la información de COVID-19 en el paciente pediátrico con ERC, sin embargo, se ha descrito que la presencia de comorbilidades, estado de inmunocompromiso, asistencia rutinaria a instituciones de salud, necesidad de acompañante durante la TSR, baja adherencia a medidas de prevención pueden ser factores de riesgo de infección por SARS-CoV-2.¹⁴ Respecto al estado de inmunosupresión se sugirió la estratificación en tres grupos de riesgo, teniendo en cuenta la individualidad del paciente: su edad y la comorbilidad general, la inmunosupresión actual y pasada y las manifestaciones clínicas previas de susceptibilidad a la infección; se dan recomendaciones de medidas preventivas.²⁹

Recomendaciones

- Se recomienda considerar la enfermedad renal y la terapia de soporte renal como factores de riesgo para COVID-19 en población pediátrica.

Fuerte a favor

- Se recomienda considerar el estado de inmunosupresión y seguir las pautas internacionales de estratificación del riesgo de COVID-19 en población pediátrica con ERC inmunocomprometida.

Fuerte a favor

Curso clínico

¿Cuál es el comportamiento clínico en los pacientes pediátricos asociado a la infección por COVID-19 con enfermedad renal crónica?

Es escasa la información al respecto. En la serie de casos de Melgosa y cols, se reportaron 16 pacientes pediátricos con enfermedad renal previa. El 19% fueron sintomáticos, los demás cursaron con tos y rinorrea (62,5%), fiebre (50%) y síntomas

gastrointestinales (25%). Cuatro casos presentaron linfopenia y en todos los pacientes los hallazgos de imágenes pulmonares fueron típicos incluyendo infiltrados difusos o focalizados. El 37% de los niños que requirieron hospitalización presentaron LRA por baja ingesta de líquidos. Todos los pacientes tuvieron buen pronóstico.²³

Recomendaciones

- Pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica parecen cursar con infección por SARS-CoV-2 de manera semejante a niños de la población general.

Fuerte a favor

- Se sugiere realizar vigilancia de líquidos para prevenir complicaciones de la enfermedad.

Fuerte a favor

- Se sugiere remitir paciente pediátrico a servicio de urgencias en caso de presentar fiebre sin causa aparente, para diagnóstico y manejo temprano de COVID-19.

Débil a favor

BIOSEGURIDAD

¿Qué recomendaciones de bioseguridad en general se deben tener en cuenta ante la pandemia por COVID-19 en las unidades de diálisis pediátrica?

En general las medidas de prevención orientadas a evitar el contagio por SARS-CoV-2 en unidades de diálisis pediátricas, son las mismas consignadas en el capítulo I de este documento. Sin embargo, vale la pena rescatar información específica para esta población. Algunos autores sugieren evitar el uso de respiradores N95 puesto que podría generar hipoxia en los niños; la terapia de soporte renal y las máquinas, idealmente deberían ser las mismas en cada sesión de diálisis. Deben mantenerse medidas de aislamiento de al menos 1 metro en todas las direcciones, se debe evitar el contacto entre niños durante la diálisis (las cortinas podrían ser útiles); debido a que el potencial modo de contagio de esta población es a través de familiares o cuidadores, es necesario que

el acompañante a las unidades de diálisis sea fijo y ante sospecha o confirmación de COVID-19, estas personas deban aislarse de los niños.^{14,29}

Recomendaciones

- Se recomienda implementar las medidas preventivas de infección por SARS-CoV-2 presentadas en el capítulo I.

Fuerte a favor

- Se recomienda evitar el uso de respiradores N95 en población pediátrica por riesgo de hipoxia.

Débil a favor

- Se recomienda continuar la modalidad de soporte renal instaurada para pacientes pediátricos con ERC.

Fuerte a favor

- Se recomienda mantener la distancia entre pacientes en diálisis de al menos un metro en todas las direcciones.

Fuerte a favor

- Se recomienda realizar las diálisis de pacientes pediátricos con ERC sospechosos o confirmados con COVID-19 en áreas aisladas o en los últimos turnos.

Fuerte a favor

- Se recomienda que el acompañante a las TSR sea fijo.

Fuerte a favor

- Se recomienda que familiares o cuidadores con sospecha o confirmación de COVID-19 se aislen de los niños con ERC.

Fuerte a favor

Pronóstico

¿Cuál es la mortalidad y qué factores se asocian a esta o a una evolución grave en los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica asociado a la infección por COVID-19?

La mortalidad por COVID-19 en población pediátrica es un evento raro. En pacientes menores de 18 años con ERC estadio 5, se ha descrito que comorbilidades crónicas como enfermedad pulmonar, infección, medicación con inmunosupresores, terapia de soporte renal con diálisis, inciden en los desenlaces de estos pacientes.¹⁴

Recomendaciones

- Se recomienda considerar comorbilidades crónicas como enfermedad pulmonar, infección, medicación con inmunosupresores, terapia de soporte renal con diálisis, como potenciales factores pronóstico en los desenlaces de pacientes pediátricos con ERC que cursen con COVID-19.

Fuerte a favor

TRATAMIENTO ERC

¿Cuáles son las recomendaciones con relación a la continuidad o ajustes del tratamiento farmacológico rutinario en pacientes pediátricos con ERC por una glomerulopatía, según el curso de síntomas leve - moderada - severas por enfermedad COVID-19, se deben tener en cuenta?

La información disponible respecto al manejo farmacológico rutinario de pacientes con ERC durante el curso de la pandemia por SARS-CoV-2 es controvertido. En el caso de pacientes con infección por SARS-CoV-2 se sugiere considerar la suspensión o modificación transitoria de esquemas con micofenolato mofetilo, micofenolato sódico, azatioprina, ciclofosfamida (oral e intravenoso), ciclosporina, tacrolimus y rituximab.²⁹ La suspensión de micofenolato mofetilo o la azatioprina se ha sugerido también en pacientes con remisión de la enfermedad de por lo menos 12 meses.³⁰

En el reporte de Melgosa y cols, el 56% de los pacientes con SARS-CoV-2 leve tenían esquemas de inmunosupresión crónica, en quienes se consideró la suspensión (micofenolato, azatioprina) o modificación de la terapia (micofenolato, tacrolimus). El everolimus no fue modificado.²³

Los aspectos a considerar como modificables dependen de características del paciente y tipo de medicamento. La vía de administración, dosis y frecuencia de administración son aspectos de la terapia que podrían ser susceptibles de modificación para evitar exposición del paciente a instituciones hospitalarias, sin embargo, la información disponible sugiere que la decisión de continuar, modificar o

suspender la terapia de inmunosupresión sea evaluada de cara al riesgo beneficio, informando al paciente el impacto potencial de la decisión tomada.³⁰

Para pacientes en esquemas de inmunosupresión asintomáticos sin sospecha de COVID-19, la información disponible sugiere mantener tratamientos instaurados y seguir protocolos habituales²⁹ y para aquellos con alto riesgo de progresión a ERC estadio 5 sin terapia inmunosupresora se ha recomendado su inicio.³⁰

Para pacientes programados para tratamientos intravenosos con metilprednisolona podrían pasar a altas dosis de prednisona oral o metilprednisolona oral. En casos de remisión prolongada de la enfermedad con esteroides a dosis bajas y en días alternos, se sugiere suspensión, de lo contrario podría ser titulada la dosis cada dos semanas. Ante la necesidad de hospitalización, algunos autores respaldan las dosis de estrés de corticoesteroides cuando los pacientes se encuentran en un régimen de esteroides a largo plazo.³⁰

Recomendaciones

- Se sugiere mantener tratamientos instaurados y seguir protocolos habituales en pacientes asintomáticos, sin sospecha de COVID-19 que se encuentren en esquemas de inmunosupresión

Fuerte a favor

- En caso de paciente con infección por SARS-CoV-2 se sugiere considerar la suspensión o modificación transitoria de esquemas con antime-tabolitos, teniendo en cuenta el potencial riesgo beneficio de la decisión, edad del paciente, estado actual de salud, esquema instaurado y acceso a la terapia.

Fuerte a favor

- Se recomienda informar al paciente y familia, la decisión de suspensión o modificación del tratamiento y el impacto potencial.

Fuerte a favor

- Se sugiere que los pacientes en tratamientos intravenosos con metilprednisolona pasen a altas dosis de prednisona oral o metilprednisolona oral.

Fuerte a favor

TRATAMIENTO COVID-19

Actualmente no existe un medicamento para el tratamiento de COVID-19. La eficacia y seguridad de medicamentos con potencial efecto sobre esta enfermedad están siendo explorados. En general, el manejo sugerido para COVID-19 hasta ahora incluía antiviral y antimalarico independientemente de la población.³¹

Publicaciones recientes de estudios observacionales y resultados preliminares de ensayos clínicos, han llamado la atención sobre el perfil de seguridad de medicamentos usados en COVID-19, dada la presentación de eventos adversos de terapias con hidroxyclo-roquina, azitromicina y lopinavir/ritonavir.^{32,33} Dentro de los reportes de eventos adversos serios en población adulta se encuentran la prolongación del intervalo QT y riesgo de paro cardiaco.^{34,35}

Basado en últimos hallazgos de seguridad de hidroxyclo-roquina, la Organización Mundial de la Salud, el 27 de mayo de 2020 suspendió temporalmente el brazo de tratamiento con este medicamento en el ensayo clínico solidario.³⁶

¿Cuáles son las dosis de los medicamentos utilizados para el tratamiento de COVID-19 en pacientes pediátricos en terapia de reemplazo renal (diálisis peritoneal/hemodiálisis)?

Las terapias reportadas para el manejo de COVID-19 en población pediátrica incluyen hidroxyclo-roquina, azitromicina, remdesivir, tocilizumab, oseltamivir, interferón, glucocorticoides e inmunoglobulinas.^{15,24,37} En población pediátrica con enfermedad renal se ha reportado el uso de hidroxyclo-roquina, lopinavir/ritonavir, el cual fue suspendido por eventos gastrointestinales secundarios.²³ No se encontró información de dosificación en la población de interés.

Recomendaciones

- Se recomienda que el nefrólogo pediatra, en conjunto con especialidad tratante, evalúe la necesidad de modificación de la dosificación de esquemas de manejo de COVID-19 en niños con ERC.

Fuerte a favor

- Se recomienda tener precaución en la prescripción de lopinavir/ritonavir en paciente con ERC con COVID-19, teniendo en cuenta potenciales eventos adversos asociados.

Fuerte a favor

- No se recomienda el tratamiento con hidroxiquina como terapia para COVID-19.

Fuerte en contra

- Se recomienda limitar el uso de medicamentos nefrotóxicos en el manejo de paciente con COVID-19. En caso de ser necesario, ajustar la dosis según la tasa de filtración glomerular.

Fuerte a favor**VITAMINA D****¿Está justificado la suplementación de vitamina D a todos los pacientes con enfermedad renal crónica ante la pandemia COVID-19?**

Se ha sugerido que la vitamina D puede influir en los desenlaces por SARS-CoV-2 en pacientes con ERC, teniendo en cuenta hallazgos reportados para pacientes en condiciones críticas con deficiencia de la vitamina.^{38,39} Sin embargo, la evidencia en el contexto de la epidemia por COVID-19 es escasa.

Recomendaciones

- No se recomienda la suplementación de vitamina D en pacientes pediátricos con ERC y COVID-19, al menos hasta que nueva evidencia esté disponible.

Fuerte en contra**REFERENCIAS**

1. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020.
2. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(5):533–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
3. Instituto Nacional de Salud (INS). Coronavirus (COVID - 2019) en Colombia [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 28;382(18):1708–20. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. Chen J, Zhang ZZ, Chen YK, Long QX, Tian WG, Deng HJ, et al. The clinical and immunological features of pediatric COVID-19 patients in China. *Genes Dis* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.03.008>
6. Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12–April 2, 2020. Vol. 69, US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. 2020.
7. Accini Mendoza J, Beltrán N, Estrada VHN, Bolaños ER, Gómez CP, Rebolledo M CE, et al. Declaración De Consenso En Medicina Crítica Para La Atención Multidisciplinaria Del Paciente Con Sospecha O Confirmación Diagnóstica De Covid-19. *Asoc Colomb Med Crítica y Cuid Intensivo*. 2020;(55):1-13.
8. Li H, Chen K, Liu M, Xu H, Xu Q. The profile of peripheral blood lymphocyte subsets and serum cytokines in children with 2019 novel coronavirus pneumonia. *J Infect* [Internet]. 2020 Apr 20;S0163-4453(20)30207-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325129>
9. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Asociación colombiana de Infectología. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19. *Rev Colomb infectología*. 2020;24:47.
10. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Mar 31;92:747–54. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25807>
11. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702.
12. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr14;382(24):2302–15.

- Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
13. Organización Panamericana de la Salud. Lista de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. 2020;19:15. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/lista-medicamentos-esenciales-para-manejo-pacientes-que-ingresan-unidades-cuidados>
 14. Shen Q, Wang M, Che R, Li Q, Zhou J, Wang F, et al. Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic. *Pediatr Nephrol*. 2020 Apr;35(7):1351-7.
 15. Streng A, Hartmann K, Armann J, Berner R, Liese JG. COVID-19 in hospitalized children and adolescents TT - COVID-19 bei hospitalisierten Kindern und Jugendlichen: Ein systematischer Review zu publizierten Fallserien (Stand 31.03.2020) und erste Daten aus Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* [Internet]. 2020 Apr 21;1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32317808>
 16. Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación de la enfermedad renal crónica. 2019.
 17. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Recomendaciones para el manejo de pacientes portadores de enfermedad renal frente a la epidemia de coronavirus (COVID-19). 2020;(15).
 18. Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Scientific Writer Handbook. 2018;29. Available from: http://joannabriggs-webdev.org/assets/docs/scientificWriters/JBI_Scientific_Writer_Handbook_July_2018.pdf
 19. Wang D, Xiuli J, Feng X, Jing LY. First case of severe childhood novel coronavirus pneumonia in China. *Chin J Pediatr*. 2020;58(3):179-82.
 20. National Health Service - NHS. Clinical guide for acute kidney injury in hospitalised patients with COVID-19 outside the intensive care unit during the coronavirus pandemic. 2020.
 21. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, Troost JP, Ehrmann BJ, Lombel RM, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med*. 2014 Oct;40(10):1481-8.
 22. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. United States; 2020.
 23. Melgosa M, Madrid A, Álvarez O, Lumbreras J, Nieto F, Parada E. SARS-CoV-2 infection in Spanish children with chronic kidney pathologies. 2020;6–9.
 24. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2020 May 11; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>
 25. Staico MF, Zaffanello M, Di Pietro G, Fanos V, Marcialis MA. The kidney in COVID-19: protagonist or figurant? *Panminerva Med* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32432445>
 26. Vijayan A. Advice for Managing Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients. 2020;25-7.
 27. Carlotti AP de CP, Carvalho WB de, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19. Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet] 2020 Apr 17;75:e1894–e1894. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32321116>
 28. Cuenta de Alto Costo (CAC). Boletín de información técnica especializada. 2018.
 29. The Renal Association. Stratified Risk for Prolonged Self Isolation for Adults and Children who are Receiving Immunosuppression for Disease of Their Native Kidneys [Internet]. 2020. Available from: <https://renal.org/stratified-risk-prolonged-self-isolation-adults-children-receiving-immunosuppression-disease-native-kidneys/>
 30. Bomback AS, Canetta PA, Ahn W, Ahmad SB, Radhakrishnan J, Appel GB. How COVID-19 Has Changed the Management of Glomerular Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Apr;15:1-4.
 31. Ong JSM, Tosoni A, Kim Y, Kissoon N, Murthy S. Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 9000; Online Fir. Available from: https://journals.lww.com/pccmjournal/Fulltext/9000/Coronavirus_Disease_2019_in_Critically_Ill.98057.aspx
 32. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With

- In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* [Internet]. 2020 May 11;323(24):2493–502. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
33. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1; Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/23/2020.04.16.20065920.abstract>
 34. Bessi re F, Roccia H, Delini re A, Charri re R, Chevalier P, Argaud L, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 May 1; Published. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1787>
 35. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 May;published:e201834.
 36. World Health Organization (WHO). “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
 37. Sun D, Li H, Lu X-X, Xiao H, Ren J, Zhang F-R, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center’s observational study. *World J Pediatr* [Internet]. 2020 Mar 19;1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32193831>
 38. The National Heart, Lung and BIPCTN. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D–Deficient Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Dec 11;381(26):2529–40. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911124>
 39. Kalantar-Zadeh K, Moore LW. Impact of Nutrition and Diet on COVID-19 Infection and Implications for Kidney Health and Kidney Disease Management. *J Ren Nutr*. 2020;30(3):179-81.

ANEXO A: CALIDAD DE EVIDENCIA POR TIPO DE DOCUMENTO INCLUIDO

Documento	Tipo de documento	Evaluación de calidad
Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. <i>N Engl J Med</i> [Internet]. 2020 Feb 28;382(18):1708–20. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032	Serie de casos	Cumple reporte JBI
Chen J, Zhang ZZ, Chen YK, Long QX, Tian WG, Deng HJ, et al. The clinical and immunological features of pediatric COVID-19 patients in China. <i>Genes Dis</i> [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.03.008	Serie de casos	Cumple reporte JBI
Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. Vol. 69, US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. 2020.	Informe	N/A
Accini Mendoza J, Beltrán N, Estrada VHN, Bolaños ER, Gómez CP, Rebolledo M CE, et al. Declaración de consenso en medicina crítica para la atención multidisciplinaria del paciente con sospecha o confirmación diagnóstica de Covid-19. <i>Asoc Colomb Med Crítica y Cuid Intensivo</i> . 2020;(55):1-13.	Consenso informal	N/A
Li H, Chen K, Liu M, Xu H, Xu Q. The profile of peripheral blood lymphocyte subsets and serum cytokines in children with 2019 novel coronavirus pneumonia. <i>J Infect</i> [Internet]. 2020 Apr 20;S0163-4453(20)30207-3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325129	Serie de casos	Cumple reporte JBI
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Asociación colombiana de Infectología. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS- COV-2/COVID-19. <i>Rev Colomb infectología</i> . 2020;24:47.	Consenso de expertos	N/A
She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. <i>J Med Virol</i> [Internet]. 2020 Mar 31; Available from: https://doi.org/10.1002/jmv.25807	Revisión narrativa	N/A
Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. <i>Pediatrics</i> . 2020;145(6):e20200702.	Serie de casos	Cumple reporte JBI
Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. <i>N Engl J Med</i> [Internet]. 2020 Apr 14; Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100	Estudio poblacional	N/A

Organización Panamericana de la Salud. Lista de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 - OPS/OMS Organización Panamericana de la Salud. 2020;19:15. Available from: https://www.paho.org/es/documentos/lista-medicamentos-esenciales-para-manejo-pacientes-que-ingresan-unidades-cuidados	Reporte técnico	N/A
Shen Q, Wang M, Che R, Li Q, Zhou J, Wang F, et al. Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2020 Apr;	Consenso de expertos	N/A
Streng A, Hartmann K, Armann J, Berner R, Liese JG. COVID-19 in hospitalized children and adolescents TT - COVID-19 bei hospitalisierten Kindern und Jugendlichen: Ein systematischer Review zu publizierten Fallserien (Stand 31.03.2020) und erste Daten aus Deutschland. <i>Monatsschr Kin derheilkd</i> [Internet]. 2020 Apr 21;1–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32317808	Revisión sistemática de la literatura	Baja
National Health Service - NHS. Clinical guide for acute kidney injury in hospitalised patients with COVID-19 outside the intensive care unit during the coronavirus pandemic. 2020.	Recomendaciones	N/A
Selewski DT, Cornell TT, Heung M, Troost JP, Ehrmann BJ, Lombel RM, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. <i>Intensive Care Med.</i> 2014 Oct;40(10):1481–8.	Validación escala	N/A
Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle. <i>American journal of kidney diseases</i> : the official journal of the National Kidney Foundation. United States; 2020.	Editorial	N/A
Melgosa M, Madrid A, Álvarez O, Lumbreras J, Nieto F, Parada E. SARS-CoV-2 infection in Spanish children with chronic kidney pathologies. 2020;6-9.	Serie de casos	Cumple reporte JBI
Vijayan A. Advice for Managing Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients. 2020;25–7.	Punto de vista	N/A
Carlotti AP de CP, Carvalho WB de, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. <i>Clinics (Sao Paulo)</i> [Internet]. 2020 Apr 17;75:e1894–e1894. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32321116	Revisión narrativa	N/A
Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. <i>JAMA Pediatr</i> [Internet]. 2020 May 11; Available from: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948	Serie de casos	Cumple reporte JBI

Cuenta de Alto Costo (CAC). Boletín de información técnica especializada. Colombia. 2018.	Informe	N/A
The Renal Association. Stratified Risk for Prolonged Self Isolation for Adults and Children who are Receiving Immunosuppression for Disease of Their Native Kidneys.Vol. 1. 2020.	Recomendaciones	N/A
Bomback AS, Canetta PA, Ahn W, Ahmad SB, Radhakrishnan J, Appel GB. How COVID-19 Has Changed the Management of Glomerular Diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Apr.	Punto de vista	N/A
Ong JSM, Tosoni A, Kim Y, Kissoon N, Murthy S. Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature. Pediatr Crit Care Med [Internet]. 9000;Online First.Available from: https://journals.lww.com/pccmjournal/Fulltext/9000/Coronavirus_Disease_2019_in_Critically_Ill.98057.aspx	Revisión narrativa	N/A
Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al.Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. JAMA [Internet]. 2020 May 11;Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630	Estudio de cohorte	Baja
Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.16.20065920. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/04/23/2020.04.16.20065920.abstract	Estudio de cohorte	Baja
Bessière F, Rocchia H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, et al.Assessment of qt intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. JAMA Cardiol [Internet]. 2020 May 1;Available from: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1787	Serie de casos	Cumple reporte JBI
Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients	Estudio de cohorte	Baja
Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 May; Sun D, Li H, Lu X-X, Xiao H, Ren J, Zhang F-R, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. World J Pediatr [Internet]. 2020 Mar 19;1-9.Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32193831	Serie de casos	Cumple reporte JBI
Hoffmann C. COVID Reference. 2020.Ye Q, Wang B, Mao J. Cytokine Storm in COVID-19 and Treatment. J Infect. 2020 Apr 1;	Revisión narrativa	N/A

Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. <i>Lancet Respir Med</i> [Internet]. 2020;8(5):506–17. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2	Revisión narrativa	N/A
Tezer H, Bedir Demirdag T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. <i>Turkish J Med Sci</i> [Internet]. 2020 Apr 21;50(SI-1):592-603. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304191	Revisión narrativa	N/A
The National Heart, Lung and BIPCTN. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D–Deficient Patients. <i>N Engl J Med</i> [Internet]. 2019 Dec 11;381(26):2529-40. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911124	Ensayo clínico	Alto riesgo de sesgo
Kalantar-Zadeh K, Moore LW. Impact of Nutrition and Diet on COVID-19 Infection and Implications for Kidney Health and Kidney Disease Management. <i>J Ren Nutr</i> . 2020;30(3):179-81.	Editorial	N/A

ANEXO B: RESULTADOS DE LA CONSULTA POR CADA RECOMENDACIÓN

Recomendación	Resultado consulta (%)
En población pediátrica se sugiere: [Emplear la definición de LRA como el aumento de la creatinina sérica por encima de 0.3 mg/dL en 48 horas a pesar de adecuada reanimación o un aumento de más del 50% respecto al valor de base en los últimos 7 días o un volumen de orina menor a 0.5 ml/kg/hora durante 8 horas, según la validación de los criterios KDIGO AKIN para esta población.]	94,7
Se recomienda: [Realizar seguimiento de creatinina en suero, hematuria y proteinuria (microalbuminuria) en población pediátrica con COVID-19 grave o severo.]	84,2
Se recomienda: [Realizar seguimiento de electrolitos (sodio, potasio y fósforo), ácido úrico, urea y bicarbonato, al menos una vez cada 48 horas e idealmente cada día como medida de prevención de hipovolemia.]	84,2
Se recomienda: [Considerar la enfermedad renal crónica como factor de riesgo de LRA en pacientes pediátricos con COVID-19.]	100,0
Se recomienda: [Que el nefrólogo pediatra determine la necesidad, el momento y la modalidad del reemplazo renal evaluando cada paciente de manera aislada basado en los estándares de soporte renal vigente.]	100,0
Se recomienda: [Considerar las indicaciones habituales de soporte renal para pacientes con COVID-19.]	100,0
Se recomienda: [El inicio de TSR en paciente con LRA con COVID-19 con complicaciones como hiperpotasemia, acidemia metabólica, sobrecarga de volumen y manifestaciones urémicas.]	100,0
Se sugiere: [Iniciar TSR en pacientes COVID-19 con LRA estadio 3 según criterios KDIGO AKIN, considerando el contexto clínico más amplio: como la presencia de afecciones modificables con la terapia, y las tendencias de los laboratorios, más allá de un valor de creatinina o BUN.]	84,2
Se recomienda: [Que el nefrólogo determine la necesidad, el momento y la modalidad del reemplazo renal evaluando cada paciente de manera aislada basado en los estándares de soporte renal vigente.]	100,0
Se recomienda: [Considerar las indicaciones habituales de soporte renal para pacientes con COVID-19.]	100,0
Se recomienda: [El inicio de TSR en paciente con LRA con COVID-19 y con complicaciones como hiperpotasemia, acidemia metabólica, sobrecarga de volumen y manifestaciones urémicas.]	100,0
Se recomienda: [La terapia de reemplazo renal continua (TRRC) o terapia de reemplazo renal intermitente prolongada (TRRIP) en el manejo de pacientes con LRA y COVID-19, de acuerdo con la experiencia de la institución y disponibilidad.]	100,0
Se recomienda: [En pediatría utilizar flujos sanguíneos altos (5 ml/kg/min), máximo entre 120 y 150 cc/min.]	94,7

Se recomienda: [En pacientes pediátricos con peso menor a 8Kg o con limitación para accesos vasculares y/o contraindicación de TSR (TRRC - HDI) sin disponibilidad del recurso, el uso de la diálisis peritoneal aguda como alternativa de TSR.]	100,0
Se recomienda: [La implantación de catéter peritoneal o de hemodiálisis en población pediátrica sea realizada por el personal más experimentado en dicho procedimiento para prevenir y manejar complicaciones potenciales.]	100,0
Se recomienda: [En pacientes pediátricos con peso corporal menor a 3 Kg con LRA por COVID-19 preferir el uso de diálisis peritoneal aguda.]	100,0
Se sugiere: [Inicio de TRRC a tasas de flujo entre 40 y 50 ml/kg/h durante 10 horas o inicio de diálisis peritoneal de preferencia automatizada, en caso de no disponer de TRRC, en pacientes graves con síndrome de disfunción orgánica múltiple.]	84,2
Se sugiere: [Usar protocolo de anticoagulación con citratos como estrategia de primera línea en la prevención de coagulación del circuito, de acuerdo con la experiencia de cada centro y su disponibilidad.]	89,5
Se sugiere: [Considerar creatin-kinasa, dímero-D, ferritina y citoquinas (IL-10, IL-6) como marcadores de pronóstico en niños con COVID-19, según la disponibilidad.]	94,7
Se sugiere: [Realizar seguimiento de creatin-kinasa, dímero-D, ferritina y citoquinas (IL-10, IL-6), en niños en estadio moderado a severo de COVID-19, de acuerdo con la disponibilidad.]	100,0
Se recomienda: [Considerar la edad, comorbilidades como enfermedad renal, cardiopatía congénita, hipoplasia pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, enfermedades neuromusculares, desnutrición grave, anemia, hemoglobinopatías, inmunodeficiencia congénita o adquirida, cáncer y obesidad, como factores de riesgo de progresión a COVID-19 grave.]	94,7
Se recomienda: [Considerar la enfermedad renal y la terapia de soporte renal como factores de riesgo para COVID-19 en población pediátrica.]	100,0
Se recomienda: [Considerar el estado de inmunosupresión y seguir las pautas internacionales de estratificación del riesgo de COVID-19 en población pediátrica con ERC inmunocomprometida.]	100,0
Paciente pediátricos con enfermedad renal crónica parecen cursar con infección por SARS-CoV-2 de manera semejante a niños de la población general.	89,5
Se sugiere: [Realizar vigilancia de líquidos para prevenir complicaciones de la enfermedad.]	89,5
Se sugiere: [Se sugiere remitir paciente pediátrico a servicio de urgencias en caso de presentar fiebre sin causa aparente, para diagnóstico y manejo temprano de COVID-19.]	78,9
Se recomienda: [Implementar las medidas preventivas de infección por SARS-CoV-2 presentadas en el capítulo I.]	94,7

Se recomienda: [Evitar el uso de respiradores N95 en población pediátrica por riesgo de hipoxia.]	94,7
Se recomienda: [Continuar la modalidad de soporte renal instaurada para pacientes pediátricos con ERC.]	94,7
Se recomienda: [Mantener la distancia entre pacientes en diálisis de al menos un metro en todas las direcciones.]	89,5
Se recomienda: [Realizar las diálisis de pacientes pediátricos con ERC sospechosos o confirmados con COVID-19 en áreas aisladas o en los últimos turnos.]	100,0
Se recomienda: [Que el acompañante a las TSR sea fijo.]	100,0
Se recomienda: [Que familiares o cuidadores con sospecha o confirmación de COVID-19 se aislen de los niños con ERC.]	100,0
Se recomienda: [Considerar comorbilidades crónicas como enfermedad pulmonar, infección, medicación con inmunosupresores, terapia de soporte renal con diálisis, como potenciales factores pronóstico en los desenlaces de pacientes pediátricos con ERC que cursen con COVID 19.]	100,0
Se sugiere: [Mantener tratamientos instaurados y seguir protocolos habituales en pacientes asintomáticos, sin sospecha de COVID-19 que se encuentren en esquemas de inmunosupresión.]	94,7
Se sugiere: [Que pacientes en tratamientos intravenosos con metilprednisolona pasen a altas dosis de prednisona oral o metilprednisolona oral.]	94,7
En caso de: [Paciente con infección por SARS-CoV-2 se sugiere considerar la suspensión o modificación transitoria de esquemas con antimetabolitos, teniendo en cuenta el potencial riesgo beneficio de la decisión, edad del paciente, estado actual de salud, esquema instaurado y acceso a la terapia.]	100,0
Se recomienda: [Informar al paciente y familia, la decisión de suspensión o modificación del tratamiento y el impacto potencial.]	100,0
Se recomienda: [Que el nefrólogo pediatra, en conjunto con especialidad tratante, evalúen la necesidad de modificación de la dosificación de esquemas de manejo de COVID-19 en niños con ERC.]	100,0
Se recomienda: [Tener precaución en la prescripción de lopinavir/ritonavir en paciente con ERC con COVID-19, teniendo en cuenta potenciales eventos adversos asociados.]	100,0
Se recomienda: [No se recomienda tratamiento con hidroxicloroquina como terapia para COVID-19.]	100,0
Se recomienda: [Limitar el uso de medicamentos nefrotóxicos en el manejo de paciente con COVID-19. En caso de ser necesario, ajustar la dosis según la tasa de filtración glomerular.]	100,0
No se recomienda: [La suplementación de vitamina D en pacientes pediátricos con ERC y COVID-19, al menos hasta que nueva evidencia esté disponible.]	94,7

ANEXO C. GRUPO DESARROLLADOR YOMAYUSA

Dirección del Consenso: Nancy Yomayusa

Comité Directivo Consenso: Nancy Yomayusa, Gustavo Aroca, Richard Baquero, Erica Yama, Camilo González, Adriana Robayo, Amaury Ariza, Juan Guillermo Vargas, Jorge Rico, Roberto Ramírez, Rodolfo Torres

Comité Metodológico: Kelly Chacón

Comités de Expertos Clínicos: Capítulo I: Diálisis

Coordinadores: Erika Yama, Amaury Ariza, Erica Yama, Amaury García, Jorge Coronado, Javier Galeano, Luis Barros, Alfonso Brunch Mauricio Sanabria, Jesús Muñoz, Benjamín Wancjer, Juan Carlos Alarcón, Rafael Gómez, Freddy Ardila, Alfonso Bunch, Luis Alfonso Valderrama, Leonardo Hernández, María Inés Gómez, Huber Sánchez, Diego Benavides, Francisco López, Andrés Díaz, Alberto Yunez, Marco Anaya, Huber Sánchez, Mauricio Ruiz

Capítulo II: Lesión Renal Aguda

Coordinadores: Camilo González, Juan Guillermo Vargas, Jorge Rico.

Camilo González, Jorge Echeverri, Jorge Rico, Juan Guillermo Vargas, David Ballesteros, Manuel Huérfano, Mauricio Guerrero, Guillermo Pinzón, Greissy Gonzales, Leonardo Marín, Carlos Lozano, Helman Benavides, Alejandra Molano, Andrea Caicedo, Manuel Huérfano, Richard Baquero, Adalberto Peña, Alexandra Lizarazo, Andrés Díaz, David Ballesteros, Diana Vargas, Jhon Serna, Emir Ortiz, Enrique Benavidez, Jorge Pulido, Jorge Mora, María José Vargas, Paula Rodríguez, Kateir Contreras, Mauricio Guerrero, Rodrigo Daza, Sandra Juliana Jiménez, Adriana Robayo, Gabriel Cantor.

Capítulo III: Nefrología Pediátrica:

Coordinador: Richard Baquero.

Natalia Mejía, Jimena Cáceres, Diana Carolina Chacón Jaimes, Ehimy Suarez Barajas, Richard Baquero, Natalia Mejía, Jimena Cáceres, Ehimy Suarez Barajas, Angélica María Calderón Ortiz, Adriana Isabel Meza Martínez, Carolina Lucia Ochoa, Douglas Ramón Villafañe Bermúdez, Zilac Espitaleta, Gustavo Guerrero Tinoco, Martha Isabel Carrascal.

Capítulo IV: Adulto mayor y Multimorbido:

Coordinador: Roberto Ramírez.

Joaquín Rodelo, Héctor Mauricio Cárdenas, Álvaro Mercado, Hernando Altahona, Sandra Castelo, Mercedes Alfaro, Inge Arroyabe, Viviana Raoch, Elizabeth Ardila, Claudia Acosta, Roberto Ramírez, Ignacio Villanueva.

Capítulo V: Trasplante y Enfermedad Glomerular:

Coordinador: Rodolfo Torres.

Camilo Montero, Paola García, Andrés Acevedo, Rodolfo Torres, Gustavo Aroca, Astrid Hernández, Orlando Olivares, Natalia Malaver, Jessica Pinto, Sandra Juliana Jiménez, Gustavo Aroca, Marco Anaya, Sonia Celi.

Capítulo VI: Enfermería Nefrológica

Coordinadores: Diana Gayón, Jorge Pérez

Ingrid Torres, Carolina Pedraza, Natalia Carolina Tobón, Betty Zambrano, Jeniffer Fordon, Liseth Rincón, María Fernanda Pérez, Luisa Fernanda Grajales, Luis Chaparro Quiroz

Equipo Técnico-científico Multidisciplinar

Geriatría: Héctor Mauricio Cárdenas. Asociación Colombiana de Geriatría

Nefrogeriatría: Carlos Guido Musso. Argentina

Cuidado Paliativo: Sandra Liliana Parra, Paola Marcela Ruiz, María Victoria Mera, Gabriela Sarmiento. Asociación Colombiana de Cuidado Paliativo, Asociación Cuidado Paliativo Colombia.

Infectología Pediátrica: Sandra Beltrán

Ministerio de Salud: Álvaro Burgos

PROCURACIÓN Y TRASPLANTE EN PANDEMIA: PERSPECTIVA BIOÉTICA

Comité de Bioética INCUCAI

RESUMEN

El Comité de Bioética del INCUCAI, frente a la actual situación de pandemia, y atendiendo a su impacto en la actividad sanitaria de procuración y trasplante, analizó los nuevos dilemas que se generan a través de un documento que contempla la mirada de los pacientes en lista de espera y trasplantados; la comunicación en donación; el consentimiento informado; la confidencialidad y la justicia y equidad.

En el mismo se ponderan los grupos de riesgo, los cuidados, el temor frente a nueva situación como así también el escenario de incertidumbre en la comunicación de donación con los familiares y la administración del consentimiento informado.

Se realiza una consideración especial en el enfoque de la confidencialidad ya que, en situación de pandemia, no está específicamente incluida como excepción del secreto médico.

Por último, el documento profundiza en la justicia y equidad al consensuar cómo habría que coordinar, en época de pandemia, los trasplantes, ponderando en esta situación el riesgo-beneficio de los mismos, la utilización de los recursos sanitarios y el rol de los comités de bioética, en la búsqueda del justo equilibrio entre el interés colectivo y la salud individual.

INTRODUCCIÓN

La irrupción de un virus nuevo, SARS-COV 2, en el mundo ha generado una pandemia con devastadoras consecuencias ya conocidas por todos. En ese contexto, la actividad sanitaria de procuración y trasplante de órganos también ha sido profundamente impactada. No solo en nuestro país sino en aquellos que han ostentado el mayor número de

Coordinadoras:

María Elisa Barone, Roxana Fontana.

Integrantes:

Ramón Exeni, Mirta Fernández, Sergio Madera, Evangelina Mollar, Romina Pérez Manelli, Eduardo Tanús, Roberto Tanús, Alejandro Yankowski.

Secretaria: *Andrea Calicchio.*

trasplantes del mundo, con el consecuente desmedro de la posibilidad y oportunidad para los pacientes que esperan un trasplante.

Esto obedece, sin duda, a diversas causas, entre ellas la disminución del número de donantes, los numerosos problemas logísticos a subsanar en el marco del aislamiento social preventivo y obligatorio -ASPO- y el contexto de incertidumbre en el que se realizan los trasplantes en el escenario actual de pandemia. Asimismo, el propio sistema de salud que, frente al potencial colapso, se ha focalizado en organizarse para atender a los pacientes afectados por esta nueva patología.

Esta pandemia también ha irrumpido y desafiado a la reflexión bioética, a fin de dar respuesta a nuevos dilemas que se han suscitado en el ámbito de la atención de la salud y de la vida. La particular actividad de procuración-trasplante, no ha escapado a ello, sostenerla en el marco de una pandemia, se ha sumado a los conflictos ya conocidos y discutidos desde hace décadas.

Considerando la problemática específica de los pacientes en lista de espera y trasplantados, como así también del personal de salud involucrado en la procuración y trasplante, este Comité de Bioética se propuso como objetivo del presente trabajo, abordar en un breve documento las cuestiones éticas vinculadas a procuración y trasplante en épocas de pandemia, considerando los siguientes aspectos:

- La mirada de los pacientes en lista de espera y trasplantados.
- La comunicación de la donación.
- El consentimiento informado para el trasplante.
- La confidencialidad y el trasplante en época de pandemia.
- Justicia y equidad en el trasplante y COVID19.

LA MIRADA DE LOS PACIENTES

Los pacientes en lista de espera y trasplantados atraviesan una problemática particular en la pandemia, dado que ellos están incluidos dentro de los grupos de riesgo, por ello su mirada cobra especial relevancia, en estos párrafos que siguen recogemos su voz y experiencia.

Sabemos que cuentan con una gran ventaja, para nada menor: los cuidados de higiene personal y las medidas preventivas que se han recomendado insistentemente en consonancia con las recomendaciones del Ministerio de Salud, están ya aprendidas e incluidas dentro de su conducta habitual desde hace largo tiempo. Los pacientes trasplantados aprenden estas medidas de higiene al comienzo de su enfermedad, luego las refuerzan cuando hacen su evaluación pre-trasplante, durante la espera en la lista de espera y las marcan a fuego con el trasplante.

Ellos, más que nadie, conocen la importancia de cuidarse, de aislarse, de no estar en contacto con personas que pueden llegar a contagiarlos o enfermarlos. Sus familias también conocen estas medidas, por mucho tiempo las casas de estos pacientes se convirtieron en lugares libres de visitas que posiblemente estén cursando un resfriado, una gripe o cualquier enfermedad que pudiera contagiar al paciente. ¿Tapabocas, barbijos? ¿Incómodos? ¿Para qué usarlos? Ellos conocen las respuestas, salen de alta de su trasplante con un barbijo que los acompaña a todos lados. Lo usaron para entrar a los centros de salud, en los colectivos, en los subtes, en el colegio, en la facultad y en algún que otro evento donde había mucha gente desconocida. ¡Saben que es importantísimo usarlo, que los protege! No se quejan porque saben que es algo que los cuida los primeros meses después de ese tan ansiado trasplante que les dio una nueva oportunidad de vivir. Conocen la importancia de hacer caso a las directivas que les dan sus médicos. Por todo esto, en estas nuevas costumbres de higiene generalizada, tienen la ventaja de la práctica.

Pero así como tienen estas ventajas hay algo que los tiene muy preocupados. Sus defensas no son iguales que las de la población general. Sus defensas están bajas, son pacientes inmunosuprimidos. Tienen más miedo. “Es un virus nuevo y que puede causar mucho daño” se escucha, a cualquier hora, en cualquier programa de los medios de comunicación. Ellos sabían que cualquier virus les puede hacer mucho daño pero sus médicos saben cómo manejarlos. Y este nuevo virus ¿saben cómo manejarlo? Aún no. Y ¿cómo afecta a los pacientes trasplantados el COVID19? Hay poca bibliografía disponible, el virus

lleva apenas 5 meses entre nosotros... y en Argentina solo lleva 3. No hay cura para la población general todavía, imagínense para un paciente trasplantado: la angustia y ansiedad es mayor que para el resto.

Pero el largo camino que han transitado, los ha dotado de paciencia, y en muchos casos de una fe inquebrantable, la voz que ellos enarbolan así lo asegura y los que los conocemos de cerca podemos dar cuenta de ello.

Sin embargo, también tienen preocupaciones adicionales durante el aislamiento social preventivo y obligatorio -ASPO-, entre ellas el acceso permanente a su medicación inmunosupresora que deben consumir sin interrupción, la que debe ser entregada por las obras sociales luego de una cantidad exagerada de requisitos administrativos, que muchas veces incluyen, análisis de sangre actualizados, resumen de historia clínica actualizado y los formularios completos por su médico de cabecera.

Todo este papelerío resulta muy engorroso para ellos, o sus familiares cuando los pacientes no pueden valerse por sí mismos pero lo hacen porque es *la llave que abrirá el cofre* de su medicación cada mes. Con la abrupta llegada de la prohibición de salir nadie pudo prepararse para los días que vendrían, mucho menos ellos. Las obras sociales no contestaban, los médicos lo hacían con lentitud.

Es nuevamente el estado, en esta oportunidad representado por el área social del INCUCAI, la que ayudó a resolver las dificultades que provocó la pandemia, no solo respecto a la medicación sino también con la prórroga en el vencimiento de las situaciones clínicas y evaluaciones anuales para los pacientes que están en lista de espera; la renovación automática para las credenciales de los pacientes trasplantados y en lista de espera como así también permitiendo que los pacientes trasplantados pudieran acceder a la vacuna de la gripe con la sola presentación de la credencial ya que muchos no contaban con la orden en papel, entre otras intervenciones que hicieron por los pacientes.

Estamos seguros de que esta pandemia trajo avances que redundan en la simplificación de trámites engorrosos y esperamos que estas mejoras puedan quedarse ya que alivian la agotadora burocracia

por la que pacientes y familiares pierden un tiempo considerable de sus jornadas. Ejemplos de estas mejoras podemos verlas en las recetas electrónicas y la utilización más activa de la credencial que plasma los derechos de la Ley 26.928 de protección integral para personas trasplantadas y en lista de espera.

La segunda mejora que vemos es la teleconsulta. Para muchos pacientes del interior que tienen que trasladarse a otras provincias para sus controles post trasplante la teleconsulta, y la telemedicina en general, puede ser una gran ayuda. Tengamos en cuenta que estos pacientes pierden días de trabajo, deben planificar su semana con el cuidado de sus hijos, pierden días de clase en el caso de los menores en edad escolar y los mayores que asisten a la universidad.

Con la telemedicina, los análisis de sangre en un centro cercano al domicilio y un par de mails se logran evitar viajes en micro o avión de muchas horas con el consecuente desajuste en la vida de pacientes y de sus acompañantes. Tengamos en cuenta que hay pacientes que solo viajan una vez por año pero hay otros que tiene que hacerlo dos o tres veces por año.

Un detalle que debemos tener en cuenta es el manejo de las nuevas tecnologías de comunicación por parte de los pacientes. Algunos serán capaces de enviar y recibir correos electrónicos o mensajes por redes sociales pero otros no sabrán cómo hacerlo. Estos últimos encontrarán un obstáculo adicional al acceso a la atención.

Los pacientes trasplantados y en lista de espera son parte del grupo de riesgo por su inmunosupresión y sus patologías. Tienen una ventaja con respecto al resto de la comunidad: saben la importancia de las medidas preventivas. El virus COVID19 es nuevo, poco se sabe en la comunidad en general pero los pacientes trasplantados y en lista de espera están en desventaja porque hay todavía menos bibliografía disponible. Esperamos que la implementación de la tecnología aplicada se quede entre nosotros, baje la burocracia para los trámites que deben realizar los pacientes y de esta manera se haga menos tedioso conseguir la medicación o sacar un turno en un centro médico.

LA COMUNICACIÓN DE LA DONACIÓN

Nos referiremos en este punto al proceso de comunicación que se establece con familiares de pacientes críticos y, fundamentalmente, mediado por la noticia de la muerte, siempre previa a la comunicación de la donación. Esta instancia siempre ha sido identificada como uno de los nudos críticos entendiéndose que puede resultar un condicionante facilitador o bien obstaculizador dependiendo de cómo se desarrolle.

Una comunicación eficaz en el proceso de donación tiene como objetivo primordial la obtención de órganos y tejidos para trasplante interviniendo para reducir el impacto de la noticia de la muerte en favor del proceso de duelo y generando un contexto emocional adecuado para comunicar la donación, ya sea en el marco de un régimen con consentimiento presunto como así también para el caso de que los familiares deban prestar su conformidad.

Se espera que el profesional a cargo pueda identificar los momentos oportunos para cada instancia de comunicación respetando los tiempos de asimilación de la familia, facilitando alivio emocional y favoreciendo un contexto adecuado para la expresión de las emociones.

Estas consideraciones, en línea con el concepto de humanización de la medicina, no son exclusivas para la temática de la donación de órganos sino que son esperables y deseables en el ámbito de la salud en todas las instancias. Se tornan imprescindibles en unidades de cuidados críticos en las cuales la comunicación de malas noticias es cotidiana y, es por ello, que impacta de manera positiva en la prevención del estrés del equipo de salud.

El escenario actual en el marco de la pandemia representa un desafío de adecuación de lo aprendido en materia de comunicación. En este contexto, más que nunca, la buena comunicación y la intención de dar ayuda emocional se verán altamente valoradas.

Los equipos de salud vinculados al proceso de donación han recibido, en mayor o menor medida, capacitación y entrenamiento al respecto y, en este sentido, contarán con una *expertise* específica en la materia. Las herramientas de comunicación

aprendidas para generar empatía, tener una escucha activa, valorar las emociones y generar una relación de ayuda, no deberían cambiar.

Lo nuevo se presentará en el contexto y ciertos condicionantes vinculados al entorno institucional y al encuadre. Nos referimos a cuestiones como, por ejemplo:

- El régimen de visitas y el tiempo limitado de estancia de los familiares en el hospital que podría resultar en desmedro del espacio necesario para la despedida del ser querido y la consecuente aceptación de la pérdida.
- La distancia e imposibilidad de contacto físico y el uso de barbijos que pueden constituirse en una limitante en la comunicación y el lenguaje no verbal.
- El clima hospitalario impactado por lo desconocido, la incertidumbre y la crisis, con una mayor propensión al estrés laboral.
- El uso del teléfono y tecnologías para facilitar la comunicación como videollamadas, whatsapp, cuando siempre hemos valorado la necesidad de lo presencial.

Sin embargo, estas y otras cuestiones que puedan identificarse como lo nuevo y que podrían hacer tambalear la seguridad y confianza en las propias capacidades, representan un desafío para la reinención de la comunicación a partir de las destrezas ya adquiridas. Será necesario apelar a la creatividad en innovación en los procesos de pensamiento a la hora de brindar respuestas a las familias.

Algunas primeras recomendaciones son: conocer las reglas y protocolos de cada hospital en donde se va a desarrollar la comunicación, explicitar este nuevo encuadre con la familia, no dar por hecho que las familias entienden o saben por qué realizaremos una comunicación a distancia o por qué limitaremos los participantes, tratar de acordar los canales de comunicación que utilizaremos como así también optimizar los recursos de técnicas y herramientas de comunicación verbal.

Este nuevo desafío comunicacional que se plantea nos interpela a recordar que el deber de cuidado que siempre tuvimos con los pacientes fallecidos y posibles donantes y sus familias, extensivo a los pacientes en lista de espera para trasplante, no cesa con

la pandemia sino que, más bien, desafía -nos desafía- a poder adecuar todas las herramientas aprendidas al contexto actual de emergencia sanitaria.

El escenario actual no nos debe hacer preguntarnos si podemos sino que nos debe hacer afirmar que debemos seguir haciéndolo. El principio ético de responsabilidad y de beneficencia deben ser nuestras guías normativas para continuar estableciendo las nuevas modalidades de comunicación de la donación que las circunstancias requieren.

EL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRASPLANTE

El consentimiento informado constituye el reflejo y la puesta en práctica del principio de autonomía de la voluntad y, desde la perspectiva bioética, no es un mero documento que se hace suscribir al paciente sino que refleja el espacio comunicacional de intercambio de información en el marco de la relación médico paciente, en el cual el paciente recibe por parte del profesional del equipo de salud, toda la información sobre su salud y su tratamiento, a fin de tomar una decisión verdaderamente informada y por ende, libre.

Tiene una larga historia en la bioética, desde su inclusión en el Código de Núremberg en adelante, no solo para la investigación sino para la toma de decisiones en ética clínica. Se lo ha incluido en numerosos códigos y declaraciones éticas internacionales, como así también en las legislaciones de diversos países, incluido el nuestro reflejando con este instituto el respeto por la dignidad humana.

La Ley Nacional N° 26.529 “Derechos del paciente en su relación con los profesionales e instituciones de salud”, define el consentimiento informado en su artículo 5°.

Asimismo, se lo define en el Código Civil y Comercial de la Nación vigente, en su artículo 58 para investigaciones con seres humanos y en el artículo 59 tanto para la práctica clínica como para investigación.

La información recibida debe resultar completa, integral y adecuada. El Dr. Diego Gracia Guillén,

experto internacional en bioética, hace referencia a una revolución médico sanitaria ocurrida en las últimas décadas: “en ninguna otra época como en la nuestra se han planteado tantos y tan complejos problemas morales a los médicos, y nunca como ahora se ha requerido una adecuada formación ética de los profesionales sanitarios”. El autor cita tres razones que explican esta revolución: 1) la mayor autonomía y capacidad de decisión del enfermo; 2) las profundas transformaciones tecnológicas de la práctica médica; y, 3) el modo como los poderes públicos, en particular el Estado, han diseñado y gestionado la política sanitaria”.¹

La información que se suministra debe ser toda aquella que le resulte necesaria al paciente en el proceso de la toma de decisión. Este proceso debe ser gradual, en el seno de la relación médico-paciente, en virtud del cual el paciente acepta o rechaza someterse al tratamiento o intervención sugeridos.

Actualmente, bajo el contexto de la pandemia que debemos afrontar, existen documentos que han tomado posición en relación al consentimiento informado.

A su vez, nuestra legislación ha contemplado excepciones al mismo, tal como lo menciona la Ley N° 26.529 en su artículo 9° “a) Cuando mediare grave peligro para la salud pública; b) Cuando mediare una situación de emergencia, con grave peligro para la salud o vida del paciente, y no pudiera dar el consentimiento por sí o a través de sus representantes legales”.

Si bien, como se ha mencionado precedentemente hay excepciones, siempre que exista la posibilidad de efectuar el proceso de consentimiento informado, este Comité considera que es oportuno y necesario realizarlo.

Otro tema que también nos ocupa en esta situación extrema atravesada por el COVID-19 son las **directivas anticipadas**. La ley N° 26.529, en su artículo N° 10 establece que toda persona capaz

1. Gracia D. Planteamiento general de la bioética. En: Fundamentación y enseñanza de la bioética. Bogotá DC: Ed. El Buho Ltda. 2000.

mayor de edad puede disponer directivas anticipadas sobre su salud, pudiendo consentir o rechazar determinados tratamientos médicos, preventivos o paliativos y otras decisiones relativas a su salud, lo cual incluye la posibilidad del trasplante. Las directivas anticipadas deberán ser respetadas por el equipo de salud que trata al paciente, salvo las que impliquen desarrollar prácticas eutanásicas*, las cuales se considerarán inexistentes. Esta perspectiva fue ratificada por el mismo artículo N° 59 del Código Civil y Comercial de la Nación.

En anexo se incorpora la propuesta de 1 modelo de consentimiento informado para el trasplante en el contexto de pandemia.

LA CONFIDENCIALIDAD Y EL TRASPLANTE EN ÉPOCA DE PANDEMIA

La confidencialidad, junto con la veracidad y el respeto de la intimidad son elementos esenciales constitutivos del secreto médico, al que todos los pacientes tienen derecho y el equipo de salud tiene la obligación de respetar. El fundamento ético del deber de respeto de la confidencialidad halla sus raíces en el concepto de dignidad humana, consagrada en las declaraciones sobre derechos humanos como así también en el principio bioético de autonomía de la voluntad.

El derecho a la confidencialidad que les asiste a todas las personas, genera obligaciones morales y legales a los profesionales del equipo de salud. Recor-

remos, por un lado la consagración de la autonomía de la voluntad en la Constitución Nacional, como así también la obligación de salvaguardar el secreto médico (confidencialidad) que ha sido brindado en un marco de confianza, incluido en el Código Civil y Comercial de la Nación vigente, en la Ley de Derechos del Paciente N° 26.529, como así también en el Código de Ética para el Equipo de Salud, por mencionar algunos.

Cabe preguntarse acerca de si ese deber de confidencialidad, enmarcado en el principio de autonomía, es un deber moral de respeto irrestricto, o es un deber *prima facie* y caería frente a la consideración de alguna circunstancia en que se justificaría moralmente la excepción a esa obligación. En otras palabras si se trata de un deber de obligación perfecta frente a cualquier circunstancia, o es un deber de obligación imperfecta que cede frente a determinados hechos o circunstancias.

En primer término señalaremos que la autonomía de la voluntad, si bien es un principio bioético inexcusable, en su implementación práctica no se constituye en un derecho absoluto para los pacientes sino que se consideran limitaciones cuando en pos de su ejercicio, se produce daño a terceras personas. También es sabido que el deber moral y legal de salvaguarda del secreto médico y, por lo tanto, de la confidencialidad, cede frente a determinadas circunstancias tales como el deber indirecto que tiene el equipo de salud de salvaguardar la vida, la salud y la integridad de terceros involucrados en la atención de un paciente, como ejemplo, el tomar conocimiento de abuso infantil. También puede exceptuarse frente a requerimientos judiciales o a la obligación de notificación epidemiológica de determinadas enfermedades.

Ahora bien, en el contexto de la actual pandemia producida por el SARS-COV2, si bien no se encuentra explícitamente incluida la excepción al deber de salvaguardar la confidencialidad, podría fundamentarse en que la no notificación de un caso, ya sea de un profesional o de un paciente, generaría un riesgo para la salud pública. Un riesgo potencial para seres inocentes con la consabida mayor necesidad de utilización de recursos, en el contexto de una potencial saturación del sistema. También

* Actualmente se considera a la eutanasia cuando hay una acción activa por parte del equipo de salud, que tiene como resultado inmediato la muerte del paciente, a su petición y en el contexto de una enfermedad. Es decir que es la acción directa, activa, la anteriormente denominada eutanasia activa voluntaria, como por ej. colocar una inyección letal, no se considera eutanasia el retiro de las medidas de soporte vital.

es conocida la estigmatización que han sufrido los profesionales, los pacientes o, incluso, los barrios con mayor cantidad de casos. En consecuencia, ya hemos afirmado que la obligación de mantener el secreto médico y la confidencialidad es un deber moral *prima facie* que cede y está moralmente justificado, ante determinadas circunstancias. Ahora bien, la vulneración de la confidencialidad debería considerar el establecimiento de un modo de comunicación que prevea evitar la estigmatización y discriminación de los actores involucrados.

Por lo antedicho, no podría justificarse moralmente el poner en conocimiento público o, incluso, en estos tiempos de tecnologización de la comunicación, la utilización de las redes sociales para notificación de un determinado caso. La obligación moral deviene, en consecuencia, de establecer formas y mecanismos de notificación, a los potenciales terceros involucrados, ya sea las autoridades sanitarias responsables de la salud pública, ya sea los contactos cercanos y los pacientes involucrados.

En el caso del proceso donación-trasplante la positividad de SARS-COV2 descarta la donación de órganos, al mismo tiempo que descarta a un receptor en lista de espera del trasplante.

JUSTICIA Y EQUIDAD EN TRASPLANTE Y COVID19

En la pandemia el número de donantes cadavéricos ha disminuido notablemente respecto de los últimos años lo que ha impactado notablemente en el acceso al trasplante. Esto ha hecho que se planteen diversos interrogantes acerca de si el sistema de salud ha priorizado la atención de pacientes COVID respecto a todo el universo de pacientes, incluidos los que están el lista de espera. Si bien, éste ha sido uno de los tantos planteamientos, es sabido que la disminución de donantes reales está en relación a una multiplicidad de factores, como la disminución de las muertes por trauma, que es una de las causas preponderantes de muerte en los donantes reales. Sumado a ello, el ya mencionado escenario de incertidumbre en trasplante con menor actividad y selectividad de los equipos de trasplante,

que redujeron inicialmente su actividad, motivada en el riesgo desconocido de transmisión de la enfermedad, efectuando así una ponderación clara de la díada riesgo/beneficio, en términos bioéticos principialistas, no maleficencia/ beneficencia y finalmente, los problemas logísticos en la propia operatividad, como consecuencia de las medidas de prevención con restricciones al transporte.

La realidad es que Argentina y su Sistema Nacional de donación trasplante ha podido abordar éstas nuevas problemáticas, gestionando en la incertidumbre y poniendo en juego todos los recursos necesarios para dar respuesta a pacientes, sobre todo a aquellos en situación de urgencia o emergencia, logrando concretar numerosos trasplantes en pandemia.

Sin embargo, se ha producido un giro en la reflexión bioética en la pandemia, virando el deber de cuidado centrado en el paciente, al deber de cuidado centrado en la comunidad, específicamente enfocándose en la salud como un bien social. Se suma a ello, la necesidad de administrar los recursos sanitarios disponibles para atención de la pandemia, en muchas ocasiones con necesidad de racionalizarlos. Se plasman aquí las denominadas circunstancias de justicia, que pueden describirse, al decir de John Rawls² *como las condiciones normales bajo las cuales la cooperación humana es tan posible como necesaria: muchos individuos coexisten en un determinado territorio geográfico. Estos individuos son vulnerables a los ataques y están sujetos a la posibilidad de ver bloqueados sus planes por la fuerza conjunta de los otros.* En este momento, la fuerza de “los otros” estaría representada por la pandemia y nosotros -todos los ciudadanos- potenciales pacientes, afectados por ella.

En este contexto cabría reflexionar acerca de cómo deberían coordinarse y gestionarse los trasplantes en épocas de pandemia, analizar riesgo-beneficio, tratamientos proporcionados y desproporcionados aplicados específicamente al trasplante, la utilización

2. Rawls, J. Teoría de la Justicia. Ed. Fondo de Cultura Económica. 1993. Buenos Aires. pp.152.

de recursos sanitarios en situaciones en que podría postergarse, por ejemplo, el trasplante de un paciente en situación electiva. Brindar sustento y apoyo a las decisiones del personal de salud, no debiendo ser solo de ellos la decisión del trasplante sino que es necesario, en el contexto de incertidumbre y más que nunca, la participación de los pacientes en la toma de decisión, como así también fortaleciendo el rol de las recomendaciones de los Comités de Bioética buscando el justo equilibrio entre el interés colectivo y la salud individual de quienes están en lista de espera. Para ello, y apelando a la propuesta rawlsiana del equilibrio reflexivo,³ es necesario que se armonicen los intereses en juego, promoviendo la igualdad y equidad en el acceso a la atención de la salud y al trasplante, en este escenario de incertidumbre y vulnerabilidad, que afecta no solo a los pacientes afectados con COVID, a los afectados por otras patologías, en definitiva, a toda la ciudadanía pero muy especialmente al personal de salud.

Tomar este principio formal, justicia como igualdad y equidad, y traducirlo a un concepto operativo en procuración y trasplante, en el contexto de la pandemia, implicaría que el sistema de salud y específicamente la red nacional de procuración trasplante, bregará por continuar la tarea de procuración de órganos, en la medida en que la situación objetiva de pandemia lo permita en las unidades de cuidados críticos. En la post pandemia, habrá que generar los mecanismos para asegurar que se den los pasos necesarios para retornar el ritmo tendiente a lograr la autosuficiencia en trasplante y esto es tarea de todos los actores involucrados.

CONCLUSIÓN

El contexto actual ha hecho resurgir nuevamente la reflexión bioética como una fuente de la cual abreviar las respuestas a los dilemas actuales nacidos en la coyuntura de esta pandemia. Este documento ha planteado las principales cuestiones que se han suscitado producto de la emergencia sanitaria y ha esbozado algunas respuestas como puntapié inicial a una discusión que se irá profundizando a medida que avance la crisis que estamos atravesando.

BIBLIOGRAFÍA

- Beauchamp T. Y Childress J. Principios de Ética Biomédica. Barcelona. España. Ed. Masson. 1999.
- Código Civil y Comercial de la Nación. Ley Nacional N° 26994. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/235000-239999/235975/norma.htm>
- Código de Nüremberg. http://www.leloir.org.ar/cbfil/wp-content/uploads/sites/57/2016/07/tribunal-de-nuremberg_C%C3%B3digo-de-Nuremberg_1947.pdf
- Gracia D. Planteamiento general de la bioética. En: Fundamentación y enseñanza de la bioética. Bogotá DC: Ed. El Buho Ltda. 2000.
- INCUCAI. Comité de Bioética. Ética y Trasplante: selección de documentos a 20 años del comité, https://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/Materiales/profesionales/Etica_y_Trasplante.pdf
- INCUCAI. Comunicación de donación. <https://www.incucai.gov.ar/index.php/materiales-y-recursos/profesionales>
- Ley Nacional N° 26529, Derechos del paciente en su relación con los profesionales e instituciones de la Salud. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/160000-164999/160432/norma.htm>
- Ley Nacional N° 25326, Protección de datos personales. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/60000-64999/64790/norma.htm>
- Ley 26.928 de Protección integral para personas trasplantadas y en lista de espera. <https://www.argentina.gob.ar/salud/incucai/ley-trasplantados>
- Maglio I. y col. "Guías éticas para la atención durante la pandemia covid-19. recomendaciones multisocietarias para asignación de recursos. . Artículo Especial". Medicina.2020; 80. (Buenos Aires).

.....

3. Rawls, J. Teoría de la Justicia. (op. cit)

- OMS-WHO. Guidance For Managing Ethical Issues In Infectious Disease Outbreaks. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250580/9789241549837-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- OPS. Modelo y pautas operativas para la revisión y supervisión éticas de las investigaciones relacionadas con COVID-19. <https://www.paho.org/es/documentos/modelo-pautas-operativas-para-revision-supervision-eticas-investigaciones-relacionadas>
- Rawls, J. Teoría de la Justicia. Ed. Fondo de Cultura Económica de Argentina. 1993. Buenos Aires. (Título original A theory of justice 1971. President and fellows of Harvard College)
- Rubio, O., Estella, A., Cabre, L., Saralegui-Reta, I., Martín, M. C., Zapata, L., Esquerda, M., Ferrer, R., Castellanos, A., Trenado, J., & Amblas, J. (2020). Recomendaciones éticas para la toma de decisiones difíciles en las unidades de cuidados intensivos ante la situación excepcional de crisis por la pandemia por covid-19: revisión rápida y consenso de expertos. In Medicina Intensiva. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.006>
- Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. SEMICYUC. Recomendaciones éticas para la toma de decisiones en la situación excepcional de crisis por pandemia covid-19 en las unidades de cuidados intensivos. https://sati.org.ar/images/Etica_SEMICYUC-COVID-19.pdf
- ONU: Asamblea General, Declaración Universal de Derechos Humanos, 10 Diciembre 1948, 217 A (III), disponible en esta dirección: <https://www.refworld.org/es/docid/47a080e32.html>

ANEXO 1.

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRASPLANTE

Se propone un modelo de consentimiento informado para trasplante en pandemia y la posibilidad de tratamientos posteriores en infección por SARS-COV2 que provoca el COVID19

Modelo

Se deberá incluir en el consentimiento informado todos los ítems incluidos en el artículo N° 59 del Código Civil y Comercial de la Nación:

- a. su estado de salud;
- b. el procedimiento propuesto, con especificación de los objetivos perseguidos con el trasplante
- c. los beneficios esperados del procedimiento;
- d. los riesgos, molestias y efectos adversos previsibles;
- e. la especificación de los procedimientos alternativos y sus riesgos, beneficios y perjuicios en relación con el procedimiento propuesto; (trasplante)
- f. las consecuencias previsibles de la no realización del procedimiento propuesto o de los alternativos especificados,
- g. en caso de padecer una enfermedad irreversible, incurable, o cuando se encuentre en estado terminal, o haya sufrido lesiones que lo coloquen en igual situación, el derecho a rechazar procedimientos quirúrgicos, de hidratación, alimentación, de reanimación artificial o al retiro de medidas de soporte vital, cuando sean extraordinarios o desproporcionados en relación a las perspectivas de mejoría, o produzcan sufrimiento desmesurado, o tengan por único efecto la prolongación en el tiempo de ese estadio terminal irreversible e incurable,
- h. el derecho a recibir cuidados paliativos integrales en el proceso de atención de su enfermedad o padecimiento.

y se propone agregar los siguientes párrafos:

1. Dejo constancia que he sido correctamente informado por mi médico/a tratante sobre el contexto actual de la pandemia, las particularidades del virus (infección por el SARS-COV2, conocido como nuevo Coronavirus). También se me han informado las medidas de bioseguridad adoptadas en _____ y las que debo seguir en forma personal (distancia social, lavado de manos, uso de alcohol en gel, tapabocas, etc.)

2. Asimismo se me ha explicado que diferentes sociedades científicas y organismos internacionales han publicado informes en relación a la enfermedad, indicando que se desconoce el potencial de transmisión del SARS-COV2, mediante el trasplante de órganos, tejidos, células y la transfusión de sangre. No obstante ello, se han realizado todas las medidas de detección y relevamiento de los órganos a trasplantar por medio de los estudios de laboratorio y serología a fin de asegurar la viabilidad y seguridad de los órganos, tejidos y células a trasplantar.

3. Me han informado que este equipo de trasplante sigue las normativas y recomendaciones vigentes al respecto, dictadas por el INCUCAI y la Sociedad Argentina de Trasplantes.

Buenos Aires, __ de _____ de 202__

Hora: __: __

PACIENTE

DNI

Firma

Aclaración

MÉDICO

Firma

Aclaración y sello

En caso de que el paciente no esté en condiciones de brindar consentimiento, la aceptación al tratamiento es brindada por:

Nombre y Apellido:

DNI:

Vínculo con el paciente:

Firma:

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica es la publicación oficial de la **Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE)**.

Acepta para su publicación Artículos Originales en español, portugués e inglés. Artículos de Investigación Clínica o Experimental, Medicina Social, Salud Pública y Bioética relacionados con la Nefrología Pediátrica.

ALANEPE se reserva todos los derechos sobre los manuscritos presentados.

Las decisiones editoriales finales son tomadas por el Comité Editorial, y la responsabilidad final corresponde al Director Editor de la Revista. Se reservan el derecho de rechazar artículos por razones éticas técnicas o científicas, así como sugerir modificaciones.

El manuscrito debe ser presentado por medios electrónicos, a doble espacio, Fuente 12, MS Word o equivalente

Cada presentación debe ser enviada con un **consentimiento de autoría y divulgación de potencial conflicto de interés**, forma que se puede encontrar en la página de ALANEPE y el consentimiento del Comité de Ética correspondiente y debe ser enviado por correo electrónico a: raexeni@gmail.com

LA PUBLICACIÓN MÚLTIPLE

El Comité Internacional de Revistas Médicas (Grupo de Vancouver) aprobó una declaración de la publicación múltiple en mayo de 1983, como una guía para los autores y editores.

Publicaciones Múltiples son aquellas que se centran en la misma información, el contenido y el análisis, aunque su edición y presentación pueden ser diferentes. Las publicaciones múltiples pueden ser paralelas o repetidas; **publicación paralela** es que se produjo para los lectores cuya lengua princi-

pal es diferente de la publicación primaria, y por lo tanto no tendrían acceso a la publicación primaria; esto también se llama la **publicación bilingüe**.

Esta clasificación incluye publicaciones secundarias dirigidas a médicos que no utilizan habitualmente métodos de indexación en su metodología actualización periódica. **Repetido o publicación duplicada** se refiere a la publicación múltiple para los lectores que son compartidos por fuentes primarias y secundarias y, posiblemente, utilizan métodos de indexación similares.

La política Editorial respecto a publicaciones múltiples es la siguiente:

Publicación en paralelo se acepta si:

- Los editores de ambas revistas se les informa, y el editor de la segunda revista tiene una reproducción de la primera versión;
- La prioridad de la primera publicación se respeta en un intervalo de al menos 2 semanas;
- El contenido de la segunda versión está escrita para un grupo diferente de lectores; en otras palabras, se trata de una simple traducción de la primera de la que a veces una versión condensada será suficiente;
- La segunda versión refleja fielmente la información y de la interpretación de la en primer lugar;
- Una nota al pie en la primera página de la segunda versión informa a los lectores y agencias de documentación que el trabajo fue editado y se publica para un público paralelo, utilizando la misma información. La primera página de la nota debe dar referencia suficiente y adecuada a la primera versión,
- En el curriculum vitae y los informes de productividad, las publicaciones paralelas se debe indicar de manera inequívoca.

La revista no acepta repetida o duplicada.

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica se adhiere a los principios definidos por el Consejo de Editores Científicos (CSE) disponible en http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

Todos los manuscritos recibidos son revisados por dos expertos que pertenecen a una institución diferente a la que se originó el manuscrito. Los originales serán devueltos al autor para incorporar las sugerencias de los revisores. Los autores tienen 45 días para presentar la versión corregida. En caso de un conflicto de intereses entre autores y expertos, se debe agregar una nota a la sección de “Comentarios del Editor”. Esta información se mantendrá confidencial.

CUESTIONES ESPECÍFICAS

Las contribuciones se clasifican de la siguiente manera:

1. Editoriales

Los editoriales son ensayos breves que expresan el punto de vista del autor sobre un tema de Nefrología Pediátrica o sobre una publicación de investigación o revisión publicada en la misma edición. En general, son solicitados por el Comité Editorial a un autor o grupo de autores que se especializan en un tema.

Su contenido puede estar relacionado con un tema de puesta al día, o puede presentar el punto de vista de la Revista con respecto a un tema, sino que también podría referirse a las políticas editoriales, en cuyo caso, será firmada por los responsables de la editorial.

La longitud máxima recomendada es de 5 páginas de texto, con 10 o menos referencias bibliográficas; no hay tablas o figuras, y tampoco Resumen.

2. Caso Clínico

El objetivo de la publicación de casos clínicos es informar y educar sobre aspectos específicos no descritas de una condición clínica específica o síndrome, para presentar un caso ilustrativo de una condición de baja prevalencia, o para informar de aspectos poco conocidos o de reciente desarrollo en los procedimientos de diagnóstico o terapéuticos.

La estructura debe ser similar a un artículo original y denominado “Casos Clínicos”. Debe incluir una introducción, objetivos, Caso Clínico en detalle, y una conclusión.

La longitud máxima recomendada es de 5 páginas de texto (1.500 palabras), con máximo de 15 referencias bibliográficas, y un número máximo de 2 tablas o figuras.

3. Artículo Original

Los artículos originales informan los resultados de los estudios de investigación en ciencias básicas o clínicas. Debe contener suficiente información para que el lector pueda evaluar los resultados, repetir los experimentos y evaluar los procesos intelectuales que se contienen en el artículo.

Este tipo de manuscrito debe ser muy estructurado. Se debe incluir un Título, Resumen en español/portugués e inglés, Introducción, Pacientes/Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones. Esta estructura debe aplicarse también a los resúmenes, que debe ser presentado en español/portugués e inglés. La longitud máxima recomendada es de 3.000 palabras, con 30 o menos referencias bibliográficas, se pueden incluir un número máximo de 4 tablas o figuras.

Los artículos de informes de ensayos clínicos de intervención terapéutica deben estar registrados en uno de los registros de ensayos clínicos recogidos por la Organización Mundial de la Salud y el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. En la ausencia de un registro latinoamericano, se sugiere que los autores utilicen el registro www.clinicaltrials.gov, de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). La identificación debe ser presentada al final del resumen.

Las instrucciones detalladas para las secciones siguen:

3.1. Página de título

Debe contener el nombre de los autores, profesión, especialidad y afiliación institucional.

3.2. Resumen

El resumen debe ser en español/portugués e inglés, y debe contener un resumen de menos de 250 palabras que describen: a) Objetivo, b) Pacientes y métodos, c) Principales resultados en forma cuantitativa si corresponde, y d) las conclusiones.

3.3. Pacientes y métodos

En esta sección se describe claramente la selección de sujetos para el estudio. Métodos, instrumentos y procedimientos se identifican con suficiente precisión para permitir a otros observadores a reproducir los resultados. Al utilizar los métodos establecidos y de uso frecuente, es suficiente con nombrar y citar referencias.

Cuando se publiquen métodos poco conocidos se debe proporcionar una breve descripción. Cuando los métodos son nuevos, o los métodos anteriores se modifican, deben incluirse descripciones precisas, con la justificación de su uso y la explicación de las limitaciones.

Cuando los experimentos se llevan a cabo en seres humanos o animales, es fundamental que se haga una declaración de que el proceso se revisará en función de la Declaración de Helsinki (1975) por una “ad hoc” Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación. El Consentimiento informado es imprescindible debiendo agregarse una copia junto con la carta de aceptación del Comité de Ética.

Todos los fármacos y compuestos químicos deben ser identificados por su nombre genérico, dosis y forma de administración. Siempre que sea posible, los pacientes deben ser identificados mediante números correlativos, no por sus, iniciales, o nombres. El número de sujetos y observaciones debe ser detallado, también el tamaño de la muestra, los métodos estadísticos y el nivel de significación estadística utilizada.

3.4. Resultados

Los resultados deben ser presentados secuencialmente, en concordancia con el texto, tablas y figuras. Los datos pueden ser mostrados en tablas o figuras, pero no ambos. Los resultados no deben ser descritos, así como se muestra en una tabla o figura. El texto sólo debe resumir o resaltar las observaciones más importantes. La presentación de los resultados obtenidos en esta investigación no se debe mezclar con la discusión del tema.

3.5. Discusión

En esta sección se debe poner de relieve los aspectos nuevos e importantes del sujeto proporcionadas por su investigación y las conclusiones. Los datos de los resultados no deben ser repetidos. La implicancia de los hallazgos deben ser explícitos, sus limitaciones explicadas, y la relación con otros estudios deben ser exploradas en cada estudio e identificadas a través de la respectiva citación.

Las conclusiones deben ser sólidamente respaldadas por datos.

Los estudios que no hayan finalizado por el autor o de otros autores no deben ser utilizados como soporte o puntos de discusión. Nuevas hipótesis

pueden ser ofrecidos en su caso, y claramente identificados como tales.

Esta sección termina con conclusiones obtenidas por los autores a partir de la experiencia.

3.6. Agradecimientos

Sólo las personas e instituciones que aportaron importantes contribuciones al trabajo pueden ser acusados.

3.7. Referencias

Las citas deben aparecer en el orden mencionado en el texto, las referencias deben ser identificados en el texto con números arábigos entre paréntesis, colocado al final del párrafo en el que se alude a. Deben ser numeradas Las referencias en cuadros o gráficos deben ser colocadas en el primer lugar en el que el texto alude a la tabla o gráfico correspondiente. Los nombres de las revistas deben abreviarse según la convención Index Medicus. Ninguna referencia se debe dar a las “observaciones no publicadas” ni “comunicación personal”, que pueden ser insertadas entre paréntesis en el texto. Los trabajos oficialmente aceptados para publicación pueden ser incluidos; en ese caso, la referencia debe incluir, entre paréntesis, las palabras “en prensa”. Los trabajos enviados para su publicación pero no aceptados oficialmente no se pueden añadir a las referencias, pero pueden ser citados en el texto entre paréntesis como “observaciones no publicadas”.

El orden para cada cita debe ser la siguiente:

a) Artículos de revistas:

Apellido e inicial del autor (s). Mencione todos los autores cuando sean menores de seis, si tiene más de siete autores, citar los tres primeros, añadiendo ‘et.al’.

El título, en su idioma original.

El nombre de la revista o la publicación del artículo debe ser abreviado según la nomenclatura internacional (Index Medicus), año de publicación, volumen, página inicial y final del artículo.

Ejemplo: 16. Guzmán S, Nervi F, Llanos O, et al. Despeje líquido alterada en los pacientes con pancreatitis aguda anterior. Gut. 1985; 26:888-891.

b) Capítulos de libros

Ejemplo: 18. Fine RN, Nissenson AR (2005). La diálisis clínica, cuarta edn. Appleton & Lange, Nueva York, pp 611-651.

c) Referencias electrónicas

3.8. Tablas

Cada tabla debe presentarse en hoja aparte, no en el texto. Los cuadros irán numerados en orden consecutivo, con un breve título. Cuando se requieran notas para aclarar el contenido, deben añadirse a los pies, no en la cabeza de la tabla. Las aclaraciones al pie de la tabla se deben añadir siempre que se utilicen abreviaturas no estándar. Cada tabla debe ser citada en forma consecutiva en el texto.

3.9. Figuras

Las figuras incluyen cualquier tipo de ilustración que no sea tabla (radiografías, electrocardiogramas, gráficos, ecos, etc.). Las reproducciones fotográficas son aceptadas. Las imágenes y tablas deben ser enviados como un archivo en formato .JPG o .TIFF, con una resolución mínima de 300 dpi o superior.

Las letras, números y símbolos deben ser claramente visibles en toda la superficie de la fotografía, y tener el tamaño suficiente para ser legible cuando está reducido para su publicación. Los símbolos, flechas o letras utilizadas para identificar las imágenes en las fotografías de preparaciones microscópicas deben ser de tamaño y contraste suficiente para ser detectado desde el medio ambiente. Cada figura debe ser citada en el texto de forma consecutiva.

Si una figura se reproduce a partir de material publicado, la fuente debe ser identificada, y el permiso por escrito del autor o editor debe obtenerse para reproducirlo.

3.10. Medidas

Las unidades de medida deben corresponder al Sistema Métrico Decimal (Annals of Internal Medicine 1979; 90:98-99). En español, los decimales se marcan con una coma, y miles y múltiplos de mil están separados por un punto.

3.11. Las reimpressiones

Los artículos deben ser solicitados por escrito después de recibir la aceptación de la publicación. El costo se paga directamente a la prensa por el autor.

3.12. Autores

Debe enviarse una lista de autores. Se debe incluir sólo aquellos individuos que han participado de manera significativa en la obra publicada, por lo

que deben ser responsables de su contenido. Colaboradores son aquellos que han contribuido de manera efectiva en el estudio: a) diseño, b) la recopilación de datos, c) el análisis de datos, d) el análisis estadístico, e) la edición de manuscritos, f) otros (se debe especificar).

Los autores deberán ser profesionales debidamente identificados por su nombre, inicial del segundo nombre y apellido o apellidos. También deben identificar su especialidad y subespecialidad, y el Instituto al que pertenecen. En el caso de los estudiantes, ellos podrán participar como co-autores,

3.13. Agradecimientos y diversas contribuciones

Como apéndice al texto, lo siguiente se debe añadir las siguientes contribuciones: a) reconocidas que no son autoría; b) el reconocimiento de la asistencia técnica; c) el reconocimiento del apoyo material y financiero, y d) las relaciones financieras que puedan constituir un conflicto de intereses.

El apoyo financiero o material de cualquier naturaleza debe ser especificado. Si se acepta el papel, todas las demás relaciones financieras que puedan constituir un conflicto de intereses deben ser incluidos como se especifica en la carta adjunta.

4. Up to date

Este tipo de artículo es generalmente solicitado por el Comité Editorial de la Revista. Está escrito por reconocidos expertos en el tema, y contiene una visión general, los aspectos descritos recientemente, la experiencia personal del autor (s), y una propuesta para el futuro clínico y experimental en la zona.

5. Revisiones

Los artículos de revisión se resumen y analizan la información disponible sobre un tema específico sobre la base de una búsqueda cuidadosa de la literatura médica. Dado que los estudios individuales pueden ser afectadas por muchos factores, la combinación de sus resultados puede ser útil para llegar a conclusiones sobre la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad específica.

Deben incluir un resumen estructurado que contiene los principales aspectos examinados, las fuentes de donde se obtuvo la información, la metodología para la búsqueda y selección de artículos utilizados para la revisión.

La longitud máxima recomendada es de 6.000

palabras, con 30 o menos referencias bibliográficas recientes, un número máximo de 4 tablas o figuras se puede incluir.

6. Cartas al Editor

Cartas al Editor son una manera de que los lectores envíen preguntas o críticas de los sobre los artículos publicados. Los informes de investigación y casos breves también pueden ser publicados como cartas al Editor.

Pueden ser no más de 1.000 palabras de extensión, y contener más de cinco referencias. Se debe incluir un título que permita identificarlo.



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE
**NEFROLOGÍA
PEDIÁTRICA**

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)