

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN SITUACIONES ESPECIALES

El presente artículo es una actualización al mes de agosto del 2006 del Capítulo de los Dres. H. Daniel Sarano y Claudio Mascheroni, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una acompañante habitual de los pacientes en terapia intensiva. Si bien su manejo presenta aspectos comunes a todas las formas de fallo renal, una serie de etiologías particulares hacen necesaria una aproximación diagnóstica y terapéutica orientada, que se definen en el presente capítulo.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INDUCIDA POR DROGAS

Una función mayor del riñón es la concentración y excreción de metabolitos y drogas tóxicas, constituyéndose en un lugar frecuente de toxicidad por drogas. La nefrotoxicidad contribuye al 8 al 60% de todos los casos de IRA adquirida en el hospital, dependiendo de la población de pacientes y de la definición de IRA. Entre 1983 y 2002, la contribución de la nefrotoxicidad a la lesión renal aumentó del 8 al 18% en la serie de Nash y col. En un estudio de 104 pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, alrededor del 35% parecieron estar relacionadas con drogas (Zhang y col.). En terapia intensiva, la IRA es multifactorial, y si bien la alta incidencia de trastornos hemodinámicos y de sepsis parecen justificar la mayoría de ellas, no es despreciable el rol contribuyente de los múltiples fármacos utilizados en los pacientes críticos.

El número de sustancias que pueden provocar daño renal tóxico es muy extenso. En el presente capítulo se describirán los efectos patológicos que pueden producir distintas drogas y tóxicos (Tabla 1).

Tabla 1. Daño renal inducido por tóxicos y drogas

<i>Necrosis tubular aguda</i>	<i>Nefritis intersticial aguda</i>
Antibióticos	Antibióticos
Aminoglucósidos	Penicilinas
Cefalosporinas	Rifampicina
Polimixina	Sulfonamidas
Vancomicina	Quinolonas
Sulfonamidas	DAINEs
Agentes antivirales	Omeprazol
Aciclovir	Alopurinol
Foscarnet	Cimetidina
Didanosine	Difenilhidantoína
Interferón alfa	Sulfinpirazona
Medios de contraste radiológico	Tiacidas
Manitol	<i>Lesiones vasculares agudas</i>
Inmunoglobulinas	Penicilinas
<i>Síndrome urémico hemolítico</i>	Sulfonamidas
Mitomicina	Fenindiona
Ciclosporina	Alopurinol
<i>Glomerulonefritis rápidamente progresiva</i>	Cimetidina
D-Penicilamina	Omeprazol
Hidralacina	Quinidina
	Difenilhidantoína
	Anfetaminas

Mecanismos de lesión renal inducida por drogas

Las drogas pueden lesionar el riñón por diversos mecanismos. La comprensión de estos mecanismos es importante para proveer medidas preventivas más eficaces. Si bien existen numerosas drogas potencialmente nefrotóxicas, existe sólo un número limitado de patentes de lesión renal. Por otra parte, diferentes patentes de injuria pueden asociarse con una droga particular.

1. *Vasoconstricción*. Este es el mecanismo principal de nefrotoxicidad aguda por inhibidores de la calcineurina y por vasopresores y contribuye a la nefrotoxicidad de la anfotericina y de los agentes de contraste radiológico.
2. *Alteración de la hemodinamia intraglomerular*. La alteración de la hemodinamia intraglomerular es responsable del deterioro de la función renal producido por las drogas antiinflamatorias no esteroideas (DAINEs), los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs), y los bloqueantes del receptor de angiotensina. En pacientes con inestabilidad hemodinámica y depleción de volumen, la perfusión renal se hace dependiente de prostaglandinas, lo que explica los efectos nefrotóxicos de los DAINEs. La disfunción renal que acompaña a la terapéutica antihipertensiva es el resultado del descenso exagerado de la presión

arterial. Aun sin una disminución de la presión arterial, la disminución de la resistencia eferente puede resultar en una disminución de la tasa de filtración glomerular en pacientes en los cuales la vasoconstricción de la arteriola eferente sirve para minimizar la disminución en el GFR tales como aquellos con reducción absoluta o efectiva del volumen intravascular, con enfermedad vascular renal obstructiva o que reciben drogas asociadas con vasoconstricción aferente.

3. *Toxicidad tubular.* El rol del túbulo proximal en la concentración y reabsorción del filtrado glomerular lo hace vulnerable a la injuria tóxica. La toxicidad tubular es, en parte, dosis dependiente y es la causa de la lesión renal asociada con los aminoglucósidos, anfotericina, inhibidores de la calcineurina, cisplatino, metotrexate, agentes antivirales tales como el foscarnet, cidofovir y antiretrovirales, pentamidina, cocaína y agentes de contraste.
4. *Nefritis intersticial.* Esta es mediada por la inflamación del intersticio y los túbulos. Se produce sobre una base alérgica o idiosincrásica y no es dependiente de dosis. El comienzo luego de la exposición a la droga se produce tres a cinco días después de la segunda exposición o luego de varias semanas de la primera exposición. Se ha asociado con antibióticos (β lactámicos, quinolonas, rifampicina, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas), muchos DAINES, diuréticos, anticonvulsivantes (fenitoina), cimetidina y ranitidina, allopurinol, antivirales (aciclovir, indinavir) y cocaína.
5. *Deposición de cristales.* La precipitación de cristales en los túbulos distales es dependiente del pH y explica la nefrotoxicidad que se produce con aciclovir, sulfonamidas, metotrexate, indinavir y triamterene. El ácido úrico y los cristales de fosfato de calcio producen el síndrome de lisis tumoral, más comúnmente observado luego de la quimioterapia de enfermedades malignas linfoproliferativas.
6. *Microangiopatía trombótica.* Esta se ha reportado con el empleo de mitomicina, ciclosporina, tacrolimus, OKT3, interferón, ticlopidina, clopidogrel, cocaína, indinavir y quinina.
7. *Nefrosis osmótica.* Las soluciones hiperoncóticas pueden disminuir el GFR debido a sus efectos sobre la presión de filtración glomerular o debido a un daño tubular inducido osmóticamente. La captación de moléculas no metabolizables por pinocitosis en el túbulo proximal genera un gradiente osmótico con edema y vacuolización de las células tubulares y obstrucción tubular. También puede contribuir la estimulación del feedback tubuloglomerular debido al aporte distal de solutos. La nefrosis osmótica es el mecanismo de la nefrotoxicidad asociada con altas dosis de manitol, inmunoglobulinas, dextrans y almidones.
8. *Rabdomiólisis.* La rabdomiólisis con la injuria renal resultante se ha reconocido con estatinas, anfetaminas, anfotericina, cocaína, diuréticos, vasopresina y múltiples otras drogas.

Las investigaciones recientes sobre la IRA inducida por drogas se ha focalizado en la identificación de los mecanismos subcelulares de nefrotoxicidad. Los agentes terapéuticos pueden lesionar los túbulos a través de una serie de mecanismos subcelulares tales como la inducción de disfunción mitocondrial, la disrupción de los lisosomas y de las membranas celulares, el desvío de los gradientes iónicos o la formación de radicales libres. Otras investigaciones han establecido la importancia de los mecanismos oxidativos sobre diversos transportadores. Específicamente, los aspectos moleculares de la acción de los aminoglucósidos sobre el riñón han sido objeto de intensa investigación.

A continuación se analizarán situaciones particulares de daño renal inducido por drogas de empleo habitual en los pacientes críticos.

NEFROPATIA INDUCIDA POR ANTIBIOTICOS, ANTIFUNGICOS Y ANTIVIRALES

Toxicidad por aminoglucósidos

El tratamiento con aminoglucósidos se asocia con un lento aumento de la creatinina sérica luego de varios días de uso. Los aminoglucósidos no son metabolizados y son eliminados por filtración glomerular. Su nefrotoxicidad es debida a su reabsorción parcial por las células del túbulo contorneado proximal. Estas moléculas cargadas positivamente se unen a los fosfolípidos ácidos del borde rugoso de la membrana, y son rápidamente transferidos en vacuolas endocíticas por la megalina, una proteína de transmembrana. Inmediatamente después de su administración, los aminoglucósidos pueden ser localizados en vacuolas endocíticas, lisosomas y aparato de Golgi de las células del túbulo proximal. Una vez dentro de los lisosomas, los aminoglucósidos producen una inhibición de la actividad de fosfolipasas, y consecuentemente una acumulación de cuerpos mieloides. Los aminoglucósidos también inducen alteraciones de otros sitios intracelulares tales como la membrana basolateral y la mitocondria. La gentamicina aumenta la generación de peróxido de hidrógeno y de radicales libres de oxígeno, aumentando la peroxidación lipídica en la cortical renal.

Como consecuencia de las lesiones subcelulares precedentes, se activa el sistema local de renina-angiotensina, produciendo vasoconstricción local y una disminución en el índice de filtración glomerular, el fenómeno denominado “feedback tubuloglomerular”. La reducción en el índice de filtración glomerular y el aumento de los valores de creatinina en plasma son las medidas estándar de la nefrotoxicidad. Las definiciones de nefrotoxicidad varían en los estudios clínicos, habiéndose considerado como posibles el aumento del 25% de la creatinina en plasma por encima del nivel basal o un incremento de 0,5 mg/100mL.

Las primeras lesiones observadas en la biopsia renal consisten en cambios en el ribete en cepillo del TCP con su posterior desaparición. Luego se observa el agrandamiento de los lisosomas y el edema de las mitocondrias. Finalmente se aprecia la necrosis celular alternando con áreas de regeneración.

Se han reconocido varios factores capaces de modular la nefrotoxicidad por aminoglucósidos. En los humanos, la presencia de un clearance de creatinina inicialmente bajo, un nivel sérico de creatinina inicialmente elevado, la edad, el tratamiento prolongado, la presencia de disfunción hepática y la hipoalbuminemia se han identificado como factores que aumentan la nefrotoxicidad por aminoglucósidos.

La edad influye de un modo probablemente multifactorial incluyendo la declinación del filtrado glomerular, alteración de la farmacocinética, mayor acumulación cortical de la droga y menor capacidad de reparación y regeneración del epitelio del TCP. Las mujeres y los pacientes obesos parecen tener una mayor predisposición a la nefrotoxicidad, sin que se haya establecido el mecanismo. Los enfermos con hepatopatías crónicas parecen tener una mayor acumulación cortical de la droga debido a alteraciones del volumen extracelular, estado hemodinámico y desbalance hidroelectrolítico que habitualmente sufren. La enfermedad renal previa se asocia con un riesgo mayor, habitualmente por un ajuste inadecuado de la dosis. La hipoperfusión renal de cualquier causa se asocia con un riesgo mayor de nefrotoxicidad, ya sea que se produzca un insulto isquémico antes, durante o después de la administración de la droga. Esto implica que el efecto tóxico puede persistir a pesar de haber sido suspendida su administración. La hipoperfusión renal, la endotoxemia y la fiebre son los factores identificados como predisponentes de la toxicidad renal por aminoglucósidos en la sepsis.

El riesgo de nefrotoxicidad aumenta al asociar aminoglucósidos con otras drogas y agentes farmacológicos, tales como anfotericina B, cefalotina, vancomicina, cisplatino, furosemida, bloqueantes de los canales del calcio y agentes de contraste radiológico. Si bien algunas de estas asociaciones sólo han mostrado efecto tóxico sinérgico en animales, es prudente evaluar estrictamente la necesidad de la administración conjunta de estos agentes.

El compromiso renal está caracterizado por una IRA no oligúrica, pudiendo en ocasiones ser la poliuria la primera manifestación de toxicidad, expresando un defecto de la capacidad de concentración. Esta poliuria puede acompañarse de hipomagnesemia por aumento de la pérdida renal, siendo ambas manifestaciones de la afectación distal provocada por los aminoglucósidos. Otros signos de afectación tubular con menor expresión clínica son la proteinuria, enzimuria tubular y leucocituria. La acumulación nitrogenada se evidencia entre los siete y 10 días de iniciado el tratamiento, y generalmente es reversible si se suspende la droga.

La prevención de la nefrotoxicidad por aminoglucósidos incluye medidas tales como un dosaje adecuado y adaptado a la situación clínica y a cada paciente en particular, la realización de determinaciones de los niveles plasmáticos en los pacientes y en las situaciones de alto riesgo de toxicidad, la realización de frecuentes mediciones de la función renal y el mantenimiento de un balance hidroelectrolítico adecuado evitando los episodios de hipoperfusión renal.

La dosis diaria, el intervalo de administración y la duración del tratamiento son los factores potencialmente modificables más importantes. Un estudio realizado en pacientes con función renal normal derivados para nefrectomía por cáncer renal demostró una menor acumulación cortical (30 a 50%) de gentamicina (4,5 mg/kg/d), netilmicina (5 mg/kg/d) y amikacina (15 mg/kg/d) cuando se administraba la misma dosis en una sola inyección que cuando se perfundía en infusión continua durante 24 horas. Recientemente, por el contrario, Koo y col. reportaron una tendencia a una mayor nefrotoxicidad con el dosaje único diario en pacientes gerontes, comparado con un esquema de ajuste de dosis basado en el dosaje plasmático de la droga. La tendencia actual, sin embargo, es a la administración de la dosis total una sola vez por día, preferentemente durante el día, ya que también se ha observado una mayor toxicidad cuando la dosis se administra durante las horas de descanso.

Algunos estudios comparativos en humanos han establecido el riesgo relativo de toxicidad para cada aminoglucósido, siendo mayor para la gentamicina. Podría considerarse que existe un rango en el riesgo gentamicina > tobramicina > amikacina > netilmicina y quizás esto deba ser tenido en cuenta ante la elección del antibiótico específico.

Toxicidad por antibióticos β lactámicos

Este grupo de drogas incluye a las penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes. Estos fármacos pueden provocar IRA por necrosis tubular aguda (NTA) o por nefritis intersticial aguda (NIA). El rango de riesgo dentro del grupo de los β lactámicos estaría establecido en el siguiente orden: cefaloglicina > cefaloridina > cefaclor > cefazolina > cefalotina > cefalexina, ceftazidima y las penicilinas. El potencial tóxico sobre las células epiteliales del TCP pareciera estar determinado por la posibilidad de estas drogas de ser captadas y concentradas por los sistemas de transporte de aniones orgánicos y por su capacidad intrínseca para reaccionar con las proteínas intracelulares. Este mecanismo ha quedado demostrado porque sólo aquellos antibióticos β lactámicos secretados por este sistema tienen potencial nefrotóxico; la inhibición de este sistema evita la nefrotoxicidad y las maniobras que lo incrementan potencian el daño en el TCP. El mismo mecanismo de injuria mitocondrial pareciera ser el principal mecanismo de la nefrotoxicidad del imipenem. La cilastatina, que se combina con el imipenem, inhibe el catabolismo enzimático de este último a cargo de las dihidropeptidasas citoplasmáticas y del ribete en cepillo del epitelio tubular. Este proceso disminuiría la nefrotoxicidad de la droga. Estudios antiguos encontraron una incidencia significativamente más alta de nefrotoxicidad con la combinación de aminoglucósidos con cefalosporinas de segunda generación. Estudios prospectivos recientes combinando una cefalosporina de tercera generación con un aminoglucósido no encontraron potenciación de la injuria renal.

El diagnóstico de toxicidad por β lactámicos se evidencia por la presencia de sedimento urinario con índices urinarios propios de la NTA. Esta situación puede ser difícil de diferenciar y de atribuir a una droga en particular en pacientes severamente infectados, hipotensos y con más de una droga nefrotóxica en su plan de tratamiento. Se debe destacar en este sentido que la mayor parte de las cefalosporinas de segunda y tercera generación no son nefrotóxicas.

La nefritis intersticial aguda (NIA) se desarrolla varios días o semanas después de la administración de la droga y se caracteriza por la tríada de IRA, uso de una droga causante y piuria estéril con cilindros leucocitarios en el sedimento urinario. Esta forma de daño renal es característica de la meticilina. Un curso rápidamente progresivo de la IRA se asocia con rash maculopapular, fiebre y artralgias. Invariablemente se encuentra hematuria microscópica, la forma macroscópica es común y ocasionalmente pueden encontrarse cilindros hemáticos. La eosinofilia puede encontrarse en aproximadamente el 50% de los casos. Los eosinófilos en orina pueden ser detectados por la tinción de Wright o más claramente con la tinción de Hansel. Con esta última tinción, se considera que si un 1% de los leucocitos urinarios son eosinófilos, el resultado es positivo. No obstante, la seguridad diagnóstica de la eosinofilia sobre la NIA es incierta, ya que este tipo de células también ha sido hallado en otras patologías como glomerulonefritis rápidamente progresiva, prostatitis aguda y ateroembolia renal, si bien estas patologías pueden distinguirse por sus características clínicas. Por otra parte, un test negativo no excluye el diagnóstico.

En el caso de la nefritis intersticial, la insuficiencia renal a menudo es no-oligúrica. La excreción fraccional de sodio habitualmente es mayor del 1%. Los riñones al momento de la IRA se reconocen de tamaño normal o levemente aumentado y con ecogenicidad cortical aumentada con los métodos de diagnóstico por imágenes. La anatomía patológica es característica, con infiltración difusa o irregular del intersticio renal, principalmente por linfocitos y células plasmáticas, asociado a edema. La presencia de granulomas epiteloideos con células gigantes puede orientar hacia el diagnóstico de hipersensibilidad por drogas. Las lesiones tubulares pueden variar desde cambios menores hasta necrosis o atrofia del epitelio tubular. Los glomérulos y vasos son normales, excepto que se acompañen de vasculitis o de lesiones preexistentes. La inmunofluorescencia suele ser negativa. La recuperación suele ser total en los casos no-oligúricos y parcial en los casos acompañados de oliguria, produciéndose luego de retirar la droga ofensora. El rol del tratamiento con corticoides es muy controvertido.

Toxicidad por vancomicina

Aún es controvertido el efecto de la vancomicina sobre la función renal. Se admite que la alta incidencia de nefrotoxicidad atribuida a la droga en los primeros estudios se debía fundamentalmente a la acción de las impurezas contenidas en el producto; con las preparaciones más recientes, cuya pureza alcanza del 92 al 95%, la nefrotoxicidad oscila alrededor del 7%. Los factores asociados con nefrotoxicidad comúnmente citados incluyen: niveles séricos en la meseta >10 mg/l; terapia prolongada (>21 días); empleo concomitante de aminoglucósidos; y empleo en pacientes de edad avanzada. Existe evidencia considerable que indica que la vancomicina puede ser más nefrotóxica cuando se utiliza en forma concurrente con un aminoglucósido.

Toxicidad por anfotericina

La nefrotoxicidad es el efecto tóxico más significativo de la anfotericina B, manifestándose por azoemia, disminución de la capacidad de concentración urinaria, acidosis tubular renal, hipokalemia o pérdida renal de magnesio. Luego de la administración de una dosis intravenosa de anfotericina B, se produce una intensa vasoconstricción arteriolar intrarenal, con una disminución del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular de hasta un 40%. El cambio en

la filtración glomerular es independiente de la presión arterial y se estabiliza en un 20-60% del normal, con un aumento concomitante de la creatinina. El daño de los túbulos produce acidosis tubular renal y pérdida de potasio. Los signos de nefrotoxicidad habitualmente se producen dentro de los primeros días del tratamiento.

La incidencia de nefrotoxicidad es variable, admitiéndose que oscila entre el 30 y el 50%. En el estudio de Harbarth y col. sobre 494 pacientes, el 28% experimentó cierto tipo de nefrotoxicidad, de los cuales 58 (12%) presentaron lesión moderada a severa, y sólo el 3% presentó lesión muy severa, con niveles de creatinina superiores a 3 mg/dl. Los factores de riesgo significativos asociados fueron una dosis diaria media mayor de 35 mg, el sexo masculino, la presencia de insuficiencia renal crónica, la depleción de sodio, un peso corporal de más de 90 kg, y el empleo concomitante de amikacina, ciclosporina o tacrolimus, medios de contraste radiológico o cisplatino. Se han comunicado casos de insuficiencia renal irreversible cuando se administran dosis acumulativas de 4 a 5 g, pero el deterioro renal se detiene cuando se suspende la droga.

La pérdida renal de magnesio ocurre en la segunda semana de la terapéutica, cuando se alcanza una dosis acumulativa de 200-300 mg. El desarrollo de hipokalemia y aumento de la excreción de potasio se desarrolla dentro de los 10 días del inicio de la terapéutica con anfotericina B. La hipokalemia puede ser refractaria al tratamiento hasta que no se corrige la hipomagnesemia.

El manejo preventivo de la toxicidad renal por anfotericina se basa en evitar la depleción salina y el empleo concomitante de antibióticos u otras drogas nefrotóxicas; y en realizar monitoreo diario de los niveles de creatinina, sodio, potasio y magnesio. La nefrotoxicidad habitualmente es reversible aumentando la carga de sodio, reduciendo la dosis, aumentando el intervalo entre las dosis, o suspendiendo en forma temporaria el tratamiento cuando los niveles de creatinina alcanzan aproximadamente 3 mg/dl. A pesar de mejorar el flujo sanguíneo al riñón, el manitol no previene la nefrotoxicidad y puede ser riesgoso cuando se adiciona a la anfotericina B, habiéndose descrito casos de acidosis metabólica. El empleo de soluciones lipídicas de anfotericina disminuye considerablemente la toxicidad de la droga.

Toxicidad por drogas antivirales

El efecto adverso más significativo del aciclovir es sobre la función renal. Se han constatado elevaciones reversibles del nivel de creatinina sérica, especialmente con dosis mayores de 5 mg/kg cada ocho horas por vía intravenosa. La excreción urinaria del aciclovir se produce tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. La droga alcanza altas concentraciones en la luz tubular luego del rápido clearance del plasma. La excreción renal de la droga sin cambios representa aproximadamente el 62 al 91% del aciclovir eliminado. La droga es relativamente insoluble en la orina, con una solubilidad máxima de 2,5 mg/ml a pH fisiológico.

La administración intravenosa rápida de aciclovir (500 mg/m²) contribuye a la precipitación intratubular de cristales. En contraste, las dosis administradas lentamente por vía intravenosa o el aciclovir oral son generalmente bien tolerados; sin embargo, también pueden producir IRA en pacientes con severa depleción de volumen.

La insuficiencia renal habitualmente es asintomática, pero también se han descrito náuseas, vómitos y dolor abdominal o en los flancos acompañando al fallo renal. La nefropatía por cristales generalmente se desarrolla dentro de las 24 a 48 horas de la administración. El análisis de orina generalmente revela hematuria y piuria, mientras que con microscopio de polarización se pueden observar cristales birrefringentes en forma de aguja.

La prevención de la deposición de aciclovir en el riñón se puede lograr evitando la infusión rápida en bolo y administrando un suplemento hídrico con el objeto de obtener un flujo urinario de 100 a 150 ml/hora durante la administración de la droga. Aunque algunos pacientes requieren diálisis temporaria, la mayoría recuperan la función renal con la discontinuación del aciclovir y la resucitación con fluidos.

El deterioro de la función renal, habitualmente reversible, es el efecto adverso más frecuente durante la infusión continua de foscarnet. El mismo se evidencia clínicamente por un aumento de la creatinina sérica de dos a tres veces en el 20 al 60% de los pacientes con SIDA que reciben entre 130 y 230 mg/kg/día de la droga. El deterioro de la función renal puede ser minimizado si se ajusta la dosis de acuerdo al nivel de creatinina sérica; se mantiene una adecuada hidratación; se utilizan infusiones intermitentes, cada 8 a 12 horas, en lugar de continuas; y si es posible, se evita el empleo de otras drogas potencialmente nefrotóxicas.

El indinavir es un antiretroviral utilizado en el tratamiento de la infección por virus VIH. La droga puede producir una IRA inducida por cristales y nefrolitiasis. La excreción renal es responsable de aproximadamente el 20% del clearance de la droga administrada y de sus metabolitos. El indinavir es muy soluble a pH de 3,5, pero 100 veces menos soluble a un pH de 6,0. La precipitación de cristales de indinavir en la luz tubular resulta de su baja solubilidad al pH fisiológico de la orina. La obstrucción intrarenal, con una posible contribución de fibrosis intersticial o la presencia de cálculos obstructivos, puede deteriorar la función renal. Los pacientes pueden describir un cólico renal clásico, disuria, dolor en los flancos o hematuria macroscópica luego de la terapéutica con indinavir. En otros pacientes sólo se reconoce un aumento de la creatinina sérica o alteraciones en el examen de orina: hematuria, cristales. Los pacientes que reciben indinavir deben beber entre dos y tres litros de fluidos diariamente para mantener un flujo urinario elevado y prevenir la deposición de cristales. La acidificación de la orina no es recomendable.

La didanosina puede provocar toxicidad tubular, diabetes insípida, hipokalemia, acidosis hiperclorémica, hipouricemia o hiperfosfaturia.

NEFROPATIA INDUCIDA POR MEDIOS DE CONTRASTE RADIOLOGICOS

Definición

La nefropatía por medios de contraste radiológicos (NCR) es definida habitualmente como el deterioro de la función renal que se produce dentro de las 48 horas siguientes a la

administración de medios de contraste. La misma se manifiesta por un aumento absoluto de la creatinina sérica de al menos 0,5 mg/dl (44 μ mol/l) o por un aumento relativo de al menos el 25% por encima del valor basal en ausencia de otras causas. Debido a que los niveles de creatinina en forma característica alcanzan su valor máximo tres a cinco días después de la administración del medio de contraste, esta definición puede ignorar un gran grupo de pacientes en los cuales la nefropatía se desarrolla hasta una semana después de la administración del medio de contraste.

Incidencia

La frecuencia de la nefropatía por medios de contraste ha aumentado, debido a que los procedimientos radiológicos contrastados se llevan a cabo de manera más asidua y en pacientes de edad más avanzada y con un número mayor de factores de riesgo y carga mórbida que en la antigüedad. En un estudio realizado en 1977, la NCR contribuyó en sólo el 5% en las IRAs adquiridas en la internación (Anderson), mientras que en un estudio reportado 10 años después, el porcentaje había ascendido al 32% (Shusterman, 1987). En la actualidad, se admite que la NCR es responsable del 12% de las IRAs originadas en el hospital, constituyendo la tercera causa de IRA (Nash y col.). En pacientes sin factores de riesgo, esta frecuencia alcanza sólo al 3%.

Fisiopatología

En los primeros estudios se comprobó un aumento transitorio en el flujo sanguíneo renal luego de la inyección de medios de contraste, que luego de 30 minutos era seguido por una disminución más prolongada de dicho flujo que persistía por horas. Estudios ulteriores en animales demostraron que el medio de contraste se asocia con necrosis de las células epiteliales, primariamente en la rama ascendente fina en la médula renal. La extensión de estos cambios histológicos se correlaciona con la magnitud de los disturbios de la función renal.

La médula renal es particularmente susceptible a la lesión isquémica, y los medios de contraste pueden producir hipoxia medular por el shunteo de sangre hacia la corteza. Se ha sugerido que el desarrollo de la NCR es afectado por cambios en la hemodinamia renal debidos a los efectos del medio de contraste sobre la acción de diversas sustancias, incluyendo el aumento de la actividad de vasoconstrictores renales (vasopresina, angiotensina II, dopamina, endotelina y adenosina) y la disminución de la actividad de vasodilatadores renales (óxido nítrico y prostaglandinas). Otros factores que pueden disminuir el flujo sanguíneo renal incluyen el aumento de la viscosidad del medio de contraste y el aumento de la agregación eritrocitaria inducido por estas sustancias, que resulta en una disminución del aporte de oxígeno.

Los cambios patológicos inducidos por los medios de contraste sugieren un efecto tóxico directo de los mismos sobre las células epiteliales tubulares. La apoptosis también está involucrada como causal de la injuria celular. Los medios de contraste reducen la actividad de las enzimas antioxidantes en el riñón de rata, y se han comprobado efectos citotóxicos directos mediados por radicales libres de oxígeno en modelos de ratas con NCR.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la NCR están relacionados con características del paciente y del medio de contraste utilizado (Tabla 2).

Los factores de riesgo más específicos relacionados con el paciente son la presencia de insuficiencia renal preexistente y la diabetes. El riesgo de NCR es directamente proporcional al nivel de creatinina de base y aumenta más aún si existe una nefropatía diabética. La NCR se desarrolla en un tercio de pacientes que son sometidos a coronariografía y que presentan un nivel de creatinina sérica de 2 mg/dl o mayor. La incidencia de NCR se ha reportado en el 5 al 30% de los pacientes diabéticos, pero la nefropatía clínicamente significativa sólo se produce en pacientes con enfermedad renal preexistente.

La presencia de insuficiencia cardíaca congestiva es un factor de riesgo independiente para la NCR y contribuye a aumentar el riesgo en pacientes con diabetes o insuficiencia renal. Otros predictores de riesgo son la presencia de hipertensión arterial, el aumento de edad, la presencia de infarto agudo de miocardio dentro de las 24 horas anteriores a la administración del medio de contraste, la presencia de inestabilidad hemodinámica y el uso de un balón de contrapulsación aórtica. Ciertas drogas, tales como los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y los antiinflamatorios no esteroides, se han implicado por su rol sobre la hemodinamia renal.

Tabla 2. Factores de riesgo para la nefropatía por medios de contraste

Factores de riesgo	Odds ratio (95% CI)
<i>Relacionados con el paciente</i>	
Enfermedad renal preexistente (nivel Crs)	
1,2-1,9 mg/dl	2,42 (1,54-3,79)
2,0-2,9 mg/dl	7,37 (4,78-11,39)
≥3 mg/dl	12,81 (8,01-20,54)
Diabetes mellitus	5,47 (1,40-21,32)
Edad (por año de incremento)	1,02 (1,01-1,03)
Insuficiencia cardíaca congestiva	1,53 (1,21-2,10)
Hipertensión	1,20 (1,06-1,36)
Bajo volumen circulatorio efectivo	1,19 (0,72-1,95)
Infarto de miocardio	1,85 (1,31-2,63)
Uso de balón de contrapulsación	1,93 (1,08-3,49)
<i>Otros</i>	
Osmolalidad y contenido del medio de contraste en pacientes con insuficiencia renal previa	0,50 (0,36-0,68)
Volumen de medio de contraste (por 100 ml)	1,12 (1,02-1,23)

Los factores de riesgo no relacionados con el paciente incluyen el tipo y la cantidad de medio de contraste utilizado. Los medios de contraste de alta osmolalidad presentan una

osmolalidad ≥ 1.400 mOsm/kg; los de baja osmolalidad de 780-800 mOsm/kg; y los isoosmolares una osmolaridad en el rango de 300 mOsm/kg. Los medios de contraste también se han categorizado en iónicos versus no iónicos. A partir de la literatura publicada, se concluye que los medios de contraste no iónicos isoosmolares son los menos nefrotóxicos. En el año 2003 se publicó un estudio multicéntrico comparando el medio no iónico de baja osmolalidad iohexol con el medio isoosmolal iodixanol en 129 pacientes con diabetes y deterioro de la función renal. Se produjo aumento de la creatinina en el 3% de los pacientes que recibieron iodixanol y en el 26% de los que recibieron iohexol, pero ninguno de los pacientes requirió diálisis por insuficiencia renal aguda.

El volumen de medio de contraste administrado se correlaciona con el riesgo de nefropatía. El ajuste del volumen al peso del paciente y al nivel de creatinina sérica se ha comprobado que minimiza el riesgo. Se recomienda no administrar más de 100 ml de sustancia de contraste en cada estudio.

Clínica

En los pacientes que desarrollan NCR, el aumento en los niveles de creatinina plasmática se observa en el 60% de los casos a las 24 horas de administrado el contraste, y en el 90% a las 72 horas, con un pico máximo de los niveles de creatinina entre los cuatro y cinco días de la administración y con un retorno a los niveles basales entre los siete y 10 días.

La IRA provocada por estos agentes puede ser oligúrica o no oligúrica. Esta última forma se presenta fundamentalmente en aquellos enfermos que tienen una función renal conservada antes de la exposición. Los hallazgos urinarios pueden ser nulos o encontrarse cilindros granulosos gruesos con pocas células y mínima proteinuria. La excreción fraccional de sodio, a diferencia de en la IRA por isquemia, suele ser baja ($<1\%$), incluso en aquellos pacientes que no desarrollan IRA y han estado expuestos al contraste radiológico.

El diagnóstico diferencial de la IRA en el contexto de un estudio angiográfico reciente comprende dos entidades: la nefropatía por contraste y la embolia de colesterol. Si bien resulta a veces muy difícil reconocer diferencias entre una y otra, algunos elementos clínicos y de laboratorio son más frecuentes en la última entidad, incluyendo lesiones embólicas (mayormente en los dedos de los pies) y *livedo reticularis*, eosinofilia e hipocomplementemia transitoria, inicio retardado de la IRA, luego de días a semanas del procedimiento, y una recuperación funcional lenta, incompleta o nula.

Se ha considerado que la persistencia del nefrograma 24 a 48 horas después de la administración del contraste es un indicador sensible de la presencia de insuficiencia renal (el 83% de los pacientes que presentan fallo renal tienen un nefrograma positivo) con una elevada especificidad (el 93% de los pacientes que no presentan insuficiencia renal no tienen un nefrograma persistente). La persistencia del nefrograma se ha relacionado con una patología vascular anormal en los pacientes con deterioro renal que produce una vasoconstricción intrarenal persistente luego de la exposición al contraste.

Morbimortalidad

Las consecuencias de la NCR no son despreciables a pesar de la habitual recuperación de la función renal. En un estudio retrospectivo, Levy y col. identificaron 183 pacientes que habían desarrollado NCR y compararon su evolución con un grupo de 174 pacientes similar en edad y en niveles de creatinina plasmática basal, también sometidos a estudios con contraste radiológico pero que no tuvieron deterioro funcional renal. La mortalidad entre estos últimos fue del 7% versus 34% en aquellos con NCR (O.R. 5,5, $P < 0,001$). Luego de realizar el ajuste estadístico para los diferentes factores de comorbilidad, la IRA se asoció con un riesgo de muerte más de cinco veces superior que el grupo control (O.R. 5,5). Los pacientes que murieron desarrollaron numerosas y graves complicaciones luego de haber deteriorado la función renal, como sepsis, insuficiencia respiratoria, delirio y sangrado, por lo que la insuficiencia renal producida en esta situación parece aumentar el riesgo de producir severas complicaciones más allá del deterioro renal. A pesar de estos informes, otros estudios prospectivos no han podido corroborar estos resultados. Podría decirse que la NCR no es una entidad totalmente benigna, ya que puede prolongar la hospitalización, puede requerir diálisis en forma transitoria o definitiva y quizás el riesgo de mortalidad esté aumentado en algunos pacientes hospitalizados con patologías asociadas.

Prevención

La mejor estrategia para disminuir los efectos desfavorables de la NCR es una adecuada prevención. Las medidas para tal fin consisten en determinar la creatinina plasmática en todos los pacientes que van a ser sometidos a estudios contrastados, realizar estudios sin contraste radiológico en la medida de lo posible ajustando estas indicaciones, utilizar las menores dosis posibles de contraste, no realizar estudios repetidos con poco tiempo de intervalo, hidratar adecuadamente a los pacientes antes y durante el estudio, suspender los diuréticos 24 horas antes si la condición clínica del enfermo lo permite y evitar el uso concomitante de DAINES.

Se debe realizar suplementación volumétrica con solución salina normal intravenosa tres a 12 horas antes del procedimiento a una tasa de 1 a 2 ml/kg/h. Una regla simple para recordar es que se deben administrar 100 a 150 ml/h. En aquellos pacientes en riesgo, se deben administrar al menos 300 a 500 ml de hidratación intravenosa antes de la administración de contraste. Se debe tratar de obtener un volumen minuto urinario de 150 ml/h luego del procedimiento. En la medida en que se utilicen medios de contraste con baja osmolalidad y en cantidad limitada, se debe esperar una escasa o nula incidencia de toxicidad renal.

Más de 40 estudios randomizados evaluaron distintas estrategias para la prevención de la NCR. La mayoría de estos ensayos fueron pequeños, y no pudieron establecer la utilidad de las drogas evaluadas, entre las que se incluyen la dopamina, el fenoldopan, los péptidos natriuréticos atriales, bloqueantes cálcicos, prostaglandinas E., antagonistas del receptor de endotelina, manitol y otros.

La N-acetilcisteína tiene la potencialidad de reducir la nefrotoxicidad de los medios de contraste a través de efectos antioxidantes y vasodilatadores. Un metaanálisis reciente sugiere cierto beneficio con el empleo de esta droga en dosis de 600 mg dos veces por día durante 48 horas,

comenzando 24 horas antes del procedimiento, aunque los resultados deben ser interpretados con precaución, teniendo en cuenta los resultados heterogéneos de los ensayos individuales y la escasa representación de estudios pequeños. Se requieren más datos antes que la N-acetilcisteína pueda ser recomendada para la prevención de la NCR.

NEFROPATIA INDUCIDA POR AGENTES OSMOTICOS

Se ha discutido el rol potencial de los agentes hiperosmolares en la inducción de daño renal agudo. Los mecanismos lesionales propuestos incluyen la producción de edema y vacuolización con disrupción de la integridad celular tubular, así como la oclusión de la luz tubular. Las drogas que han sido involucradas en este tipo de lesión renal son el manitol, la inmunoglobulina intravenosa (IVIG), los dextrans y los almidones.

Manitol. El manitol es un polialcohol de seis carbonos metabólicamente inerte y con un peso molecular de 182. Fue introducido en la práctica médica por el fisiólogo renal Homer Smith en 1940 para estimar el filtrado glomerular en humanos y en perros, comprobando su efecto diurético. Selkurt, en 1945, observó que el manitol mejoraba la IRA isquémica en el perro. A partir de ese momento y hasta la actualidad, el manitol se ha usado en diferentes situaciones para prevenir la IRA. Luego de su infusión intravenosa permanece en el espacio extracelular ejerciendo un efecto osmótico potente, provocando traslocación de agua desde el compartimiento intracelular. Con relación a su efecto diurético, es libremente filtrable, tiene bajo peso molecular y al ser no reabsorbible ejerce una fuerza osmótica en el líquido tubular, suficiente como para retardar la reabsorción de líquido y solutos a lo largo de todo el nefrón. Su presencia genera pérdida urinaria de agua, sodio, potasio y cationes divalentes. Cuando su tasa de administración sobrepasa la capacidad de excreción, el manitol puede acumularse en el compartimiento extracelular y producir efectos indeseables como estado mental alterado, expansión del LEC, deshidratación intracelular, hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica. Los pacientes con deterioro funcional renal son los más propensos a sufrir estos efectos.

La IRA inducida por manitol ha sido repetidamente reportada. Los pacientes gerontes, deshidratados, con función renal alterada y quienes han recibido grandes dosis (1.000 a 2.000 g en tres a seis días) parecen ser más susceptibles. La IRA es de tipo vasomotor y responde rápidamente a la extracción de la droga con hemodiálisis. Es probable que las dosis bajas de manitol tengan efectos renales vasodilatadores y las dosis mayores (> de 200 g/día) tengan efectos vasoconstrictores capaces de provocar IRA. Con grandes dosis de manitol se ha descrito la vacuolización de las células tubulares proximales. Esta alteración aparentemente no se asocia con modificaciones del filtrado glomerular.

Inmunoglobulina intravenosa. Luego del informe inicial de 1987, se han descrito más de 50 casos de insuficiencia renal aguda relacionada con IVIG. La asociación temporal de la IRA con la infusión de IVIG, así como la exclusión de otras causas de IRA, sostienen la posibilidad de que esta droga sea la causal de la insuficiencia renal.

Se ha observado que la insuficiencia renal aguda luego de esta terapéutica se desarrolla en pacientes ancianos y en aquellos con enfermedad renal preexistente. Más del 60% de los pacientes que desarrollaron IRA fueron mayores de 65 años o presentaban una creatinina sérica por encima de 1,7 mg/mL.

Las lesiones renales se caracterizan por marcado edema celular, vacuolización citoplasmática y degeneración del epitelio del túbulo proximal. Algunos túbulos están completamente ocluidos por células edematizadas. Los glomérulos están respetados.

El cuadro clínico de la IRA asociada con IVIG es característico. El mismo se desarrolla aproximadamente tres días después del inicio de la terapéutica, con un rango de uno a 10 días. Es más frecuente la insuficiencia renal oligúrica que la no oligúrica. La duración de la IRA es de aproximadamente dos semanas, y requiere terapéutica de reemplazo renal un tercio de los pacientes. En el 84% de los casos la IRA fue reversible.

Si bien se utilizaron diversas preparaciones de inmunoglobulinas, la más empleada fue la Sandoglobulina®, que contiene como agente estabilizante la sucrosa, que puede desempeñar un rol importante en el desarrollo de la insuficiencia renal. Sobre la base de los estudios histopatológicos, es probable que la injuria renal en la mayoría de los pacientes tratados con IVIG sea causada por la captación de sucrosa por las células del epitelio tubular proximal.

Dextranes y almidones. Los dextranes y los almidones son productos químicos utilizados como expansores plasmáticos en pacientes hipotensos. Actúan aumentando el relleno plasmático atrayendo agua desde el intersticio y desde las células por efecto oncótico. Se comprobó una asociación de nefrotoxicidad con almidones cuando recipientes de trasplante renal que recibían riñones de donantes con muerte cerebral, desarrollaban IRA si el donante había recibido almidones como solución de expansión. Las lesiones renales son características de la “nefrosis osmótica” observada en pacientes que reciben sucrosa, manitol e IVIG. En un estudio reciente, Schortgen y col. trataron de establecer el rol de los almidones y de la gelatina como productores de IRA en pacientes sépticos que recibieron estos productos como expansores, comprobando que los almidones constituyen un factor de riesgo independiente de IRA en pacientes con sepsis severa o shock séptico.

La prevención de la IRA asociada con agentes osmóticos se basa en evitar esta terapéutica en pacientes con enfermedad renal preexistente, utilizar almidones de bajo peso molecular y administrar dosis por debajo del límite superior recomendado (33 ml/kg/día).

NEFROPATIA POR DROGAS QUE PRODUCEN CRISTALURIA

La deposición de cristales en el riñón puede producir insuficiencia renal. La injuria renal se produce por cristales que, debido a su relativa insolubilidad en la orina humana, tienden a precipitarse en la luz tubular distal. Las drogas que más frecuentemente producen disfunción renal por cristaluria son el aciclovir, las sulfonamidas, el metotrexate y el indinavir (Tabla 3).

Dentro de los factores que aumentan la posibilidad de deposición de cristales a nivel renal se citan la severa contracción de volumen, la presencia de deterioro renal previo, en cuyo caso el riesgo probablemente resulte de la exposición de pocos nefrones funcionantes al agente causal, la excesiva dosis o la rápida velocidad de infusión. Finalmente, alteraciones metabólicas, incluyendo varias formas de acidosis o alcalosis metabólica, también pueden exacerbar la deposición intrarenal de cristales produciendo un pH urinario excesivamente alto o bajo. La importancia del pH urinario en esta situación depende de las características de solubilidad de los cristales; como ejemplo, las medicaciones que son ácidos débiles (sulfadiazina) pueden precipitar en una orina ácida, mientras que drogas como el indinavir precipitan en orina alcalina.

Tabla 3.- Drogas asociadas con nefropatía por cristales.

Droga/ Incidencia de IRA	Prevención de la IRA	Tratamiento de la IRA
Aciclovir (12 a 49%)	Evitar la administración rápida en bolo Ajustar la dosis a la función renal Establecer euvolemia antes de la terapéutica Establecer alto flujo urinario	Discontinuar o reducir la dosis Resucitación de volumen Establecer alto volumen urinario Hemodiálisis
Sulfonamidas (0,4 a 29%)	Ajustar la dosis a la función renal Establecer euvolemia antes de la terapéutica Establecer alto flujo urinario Alcalinizar la orina (pH >7,15)	Discontinuar o reducir la dosis Resucitación de volumen Establecer alto volumen urinario Alcalinizar la orina si es posible Eliminar la obstrucción urinaria Hemodiálisis
Metotrexate (30 a 60%)	Ajustar la dosis a la función renal Establecer euvolemia antes de la terapéutica Establecer alto flujo urinario Alcalinizar la orina (pH >7,15)	Discontinuar o reducir la dosis Resucitación de volumen Establecer alto volumen urinario Alcalinizar la orina si es posible Rescate con leucovorina Hemodiálisis de alto flujo
Indinavir (Desconocida)	Establecer euvolemia antes del tratamiento Establecer alto flujo de orina	Discontinuar o reducir la dosis Resucitación de volumen Establecer alto volumen urinario Eliminar la obstrucción urinaria

NEFROPATIA POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Las prostaglandinas son los mayores productos derivados de la acción de las enzimas COX. La síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico es catalizada por dos isómeros diferentes de la COX, COX-1 y COX-2. Si bien originalmente se admitió que las drogas capaces de inhibir en forma selectiva a estas enzimas podrían tener efectos diversos sobre la función renal, en la actualidad se admite que la inhibición tanto de la COX-1 como de la COX2 puede comprometer la función renal de una manera similar.

El rol mayor de las prostaglandinas derivadas de la COX es en la preservación de la función renal cuando se agregan estados patológicos que pueden comprometer procesos fisiológicos en el riñón. La depleción de volumen intravascular, como se observa con vómitos, diarrea, hemorragias y terapia con diuréticos, estimula la síntesis de prostaglandinas para optimizar el flujo sanguíneo renal. Por otra parte, cuando se produce una disminución efectiva en el flujo sanguíneo renal como se observa en la insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis y síndrome nefrótico, se produce un aumento compensatorio de prostaglandinas. Las prostaglandinas PGI₂ y PGE₂ antagonizan los efectos locales de agentes vasoconstrictores circulantes (angiotensina II, endotelina, vasopresina, catecolaminas) que normalmente mantienen la presión arterial sistémica a expensas de la circulación renal. La producción de prostaglandinas también se incrementa en la insuficiencia renal crónica.

Del mismo modo que la inhibición de la enzima COX por los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) produce efectos terapéuticos, la disrupción de la función enzimática también precipita disfunción renal, conduciendo a una serie de síndromes clínicos de nefrotoxicidad (Tabla 4). La insuficiencia renal aguda y los disturbios en el balance de fluidos y electrolitos inducidos por esta clase de drogas son los efectos mayores de los AINEs sobre el riñón.

Tabla 4.- Síndromes clínicos asociados con los AINEs tradicionales

Agudos

- Insuficiencia renal aguda vasomotora
- Hipertensión, edemas, insuficiencia cardíaca
- Hiponatremia
- Hiperkalemia/acidosis metabólica
- Nefritis aguda tubulointersticial
- Necrosis papilar aguda

Crónicos

- Síndrome nefrótico
- Necrosis papilar crónica
- Nefropatía por analgésicos
- Cáncer de riñón

La inhibición del sistema de prostaglandinas con DAINEs puede provocar un predominio de los mecanismos vasoconstrictores a nivel renal, lo que produciría un descenso del flujo sanguíneo renal e insuficiencia renal en situaciones tales como insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico, sepsis, shock, anestesia, diabetes, edad avanzada y depleción de volumen de causas variadas. La característica común de todos estos pacientes es un estado hemodinámico con altos niveles circulantes de renina y angiotensina. La IRA ocurre a los pocos días de iniciar la medicación, suele ser oligúrica, con hiperkalemia fuera de proporción con el grado de deterioro del filtrado glomerular y con una excreción fraccional de sodio baja (< 1%). Si es reconocido a tiempo, el proceso suele ser reversible con el retiro de la droga. En el estudio de Fong y colaboradores de 27 pacientes con IRA inducida por DAINEs, sólo tres requirieron diálisis y sólo uno diálisis permanente.

A pesar de los datos iniciales que sostenían que los inhibidores de la COX-2 no tenían efectos desfavorables sobre el riñón, actualmente se admite que estas drogas también pueden afectar la función renal. Se han publicado en la literatura casos clínicos significativos de nefropatía por inhibidores selectivos de la COX₂, por lo que deben ser utilizados con precaución en pacientes con factores de riesgo para nefrotoxicidad, incluyendo aquellos con restricción hidrosalina, con insuficiencia cardíaca o que se encuentran en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

NEFROPATIA POR DROGAS INMUNOSUPRESORAS

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) constituyen la base de los protocolos inmunosupresores en pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos. Las complicaciones más serias de los inhibidores de la calcineurina incluyen nefrotoxicidad, hipertensión y aumento del riesgo de eventos cardiovasculares.

La nefrotoxicidad asociada con el uso de estas drogas se ha documentado tanto en pacientes trasplantados como en aquellos que las reciben para el tratamiento de desordenes autoinmunes. Se han implicado factores inmunológicos y no inmunológicos en la nefropatía crónica del trasplante. La nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina es un factor importante en la patogénesis de la nefropatía crónica del trasplante.

Se han propuesto distintos mecanismos en la patogénesis de la nefrotoxicidad asociada con ciclosporina y tacrolimus. En general, la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina se ha clasificado en un decremento agudo, funcional y dosis dependiente del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular; y en cambios estructurales crónicos y dosis dependientes caracterizados por fibrosis intersticial. Aunque la ciclosporina y el tacrolimus interaccionan con diferentes inmunofilinas intracelulares, estos agentes en última instancia inhiben la actividad de la calcineurina-fosfatasa, impidiendo la transferencia del factor nuclear de activación de las células T (NF-AT) al núcleo celular.

Los mecanismos responsables de la nefropatía incluirían vasoconstricción o aumento de la resistencia vascular intrarrenal. La hipótesis corriente es que los inhibidores de la calcineurina producen predominantemente vasoconstricción arterial aferente y por lo tanto alteraciones de la hemodinamia renal. Estas drogas disminuyen significativamente la tasa de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal y el volumen minuto urinario. La vasoconstricción está relacionada, en parte, al desbalance de la prostaglandina E₂ (vasodilatadora) y el tromboxano A₂ (vasoconstrictor). En adición, la ciclosporina puede aumentar la resistencia vascular sistémica por la activación del sistema nervioso simpático. Luego de la discontinuación de los inhibidores de la calcineurina, la función renal retorna a los niveles basales sin que persistan anomalías histológicas o citológicas. Sin embargo, la vasoconstricción prolongada puede producir necrosis tubular aguda y lesiones tubulointersticiales consistentes con nefrotoxicidad crónica e irreversible.

Otra hipótesis está relacionada con la inducción de la liberación de endotelina-1. La endotelina-1 es un potente vasoconstrictor liberado en el riñón y en los lechos vasculares, que actúa localmente aumentando el tono vascular, regulando el flujo sanguíneo, la tasa de filtración glomerular y la reabsorción de sodio. La endotelina-1 también puede alterar la arquitectura del nefrón puesto que promueve fibrosis intersticial y aumenta la deposición de proteínas de la matriz extracelular.

La información sobre la nefrotoxicidad inducida por inhibidores de la calcineurina en pacientes con trasplantes no-renales y con desordenes autoinmunes sugiere que el deterioro renal es una condición progresiva que puede conducir a una enfermedad renal terminal y necesidad de diálisis. Son necesarios el reconocimiento precoz y la pronta intervención para prevenir o retardar el desarrollo de la lesión renal.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR METALES PESADOS Y SOLVENTES ORGÁNICOS

La frecuencia de la IRA asociada a metales pesados y solventes orgánicos ha disminuido significativamente en los últimos treinta años. Esta tendencia parece depender de la suspensión del uso medicinal del mercurio y del bismuto, así como del abandono del uso hogareño de tetracloruro de carbono y su reemplazo por solventes menos tóxicos. En la actualidad, la mayoría de los episodios de nefrotoxicidad por metales pesados o solventes se presentan por circunstancias accidentales, intentos de suicidio o por la ingesta de sustitutos del alcohol.

En la Tabla 5 se indican distintos metales y solventes que pueden asociarse con el desarrollo de IRA.

Tabla 5. IRA provocada por metales pesados y solventes orgánicos

Metales pesados	Mercurio, arsénico, plomo, bismuto, uranio, bario, oro, talio, plata, antimonio, cobre, hierro, cadmio
Solventes orgánicos	Tetracloruro de carbono, tricloroetileno y tetracloroetileno, etilenglicol, otros glicoles

Mercurio. El envenenamiento por mercurio frecuentemente es la consecuencia de un intento de suicidio o de un envenenamiento accidental industrial: trabajadores en laboratorios inadecuadamente ventilados, o en manufacturas de instrumentos científicos, o trabajadores de jardines que manipulan pesticidas. La intoxicación aguda por mercurio está causada por la ingestión de sales inorgánicas de mercurio, la administración iatrogénica de mercuriales orgánicos, la inhalación de vapores de mercurio elemental o por la exposición tópica con cremas con mercurio.

La exposición de las células epiteliales del tracto gastrointestinal al mercurio pueden producir sabor metálico amargo, úlceras bucales, una sensación de constricción en la garganta, quemazón retroesternal, náuseas y vómitos, dolor abdominal y diarreas frecuentemente sanguinolentas. En casos severos, colapso circulatorio e IRA.

El envenenamiento por mercurio produce en el riñón necrosis de las células tubulares e injuria glomerular, ocasionando proteinuria, presencia de cilindros epiteliales, hematuria y ocasionalmente glucosuria y aminoaciduria. Si la ingesta de mercurio es alta (0,4 gramos o más) se desarrolla oligoanuria por necrosis tubular aguda.

Si el envenenamiento es producido por ingesta, debe ser inducido el vómito y proceder al lavaje de estómago con líquidos con proteínas ricas en sulfhidrilos como la leche, o con carbón activado. Se administra BAL en dosis de 3 mg/kg de peso cada cuatro horas hasta seis dosis.

Ante el desarrollo de IRA la hemodiálisis no sólo remueve el complejo BAL-mercurio, sino que también puede remover el exceso de BAL, que puede causar hipoglucemia y convulsiones. El tratamiento precoz con BAL y hemodiálisis antes del inicio de la uremia está asociado a una disminución de la mortalidad y a la prevención del desarrollo de lesiones crónicas.

Arsénico. Las fuentes del envenenamiento pueden ser accidentales, homicidas o suicidas. En la actualidad la ingestión o inhalación de arsénico es consecuencia de exposición industrial o medio ambiental debido a que este metal se encuentra en herbicidas y pesticidas. Otras situaciones menos frecuentes de intoxicación aguda se deben a la contaminación de fuentes de agua.

La presentación clínica es dramática. Vómitos, diarreas frecuentemente sanguinolentas, seguidas de hipotensión y oliguria. Puede presentarse con cefaleas, calambres musculares, dolor abdominal, anemia hemolítica y coma. El arsénico produce incremento de la permeabilidad capilar, contracción de volumen e hipotensión que contribuyen a la IRA isquémica. No es sencillo documentar una lesión renal específica por arsénico.

El diagnóstico de envenenamiento por arsénico se establece en base a la exposición ocupacional, la presentación clínica y si es posible al dosaje de la excesiva excreción urinaria del metal.

El tratamiento incluye lavaje gástrico, catárticos salinos e inyecciones de BAL. Ante el desarrollo de la IRA, la hemodiálisis se indica para tratar la uremia y la remoción de los complejos

BAL-arsénico. Debido al aumento del catabolismo que produce la intoxicación por arsénico, la hemodiálisis debe ser instituida tempranamente. Los pacientes que sobreviven al envenamiento por arsénico habitualmente recuperan la función renal.

Plomo. La intoxicación por plomo tiene habitualmente un curso insidioso subagudo o crónico ocasionando un cuadro clínico renal de disfunción tubular, caracterizado por la presencia de glucosuria, aminoaciduria e hiperfosfaturia, con hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica. El tratamiento está basado en la administración de EDTA, en dosis adecuadas al funcionalismo renal.

Tetracloruro de carbono. El tetracloruro de carbono es un solvente capaz de producir insuficiencia hepática y renal severa. Como es un líquido volátil, el envenenamiento se produce por inhalación, pero también puede ser por absorción intestinal y a través de la piel. La ingestión concomitante de alcohol puede aumentar la toxicidad del tetracloruro de carbono por el incremento de la absorción y la inducción de la metabolización a etilcloroformato.

Dependiendo de la manera de la exposición, la irritación de los ojos, piel o sensación de quemazón del tracto gastrointestinal, es seguida de manifestaciones neurológicas como confusión, cefaleas, neuritis óptica o periférica, convulsiones y coma. Son manifestaciones tempranas las náuseas, vómitos y el dolor abdominal. Más tardíamente se desarrollan una hepatitis con ictericia y hepatomegalia e IRA. El intervalo entre la exposición y el desarrollo de las complicaciones hepáticas y renales puede variar entre horas a ocho días. Otras anomalías asociadas a esta intoxicación incluyen hemorragias subconjuntivales y periorbitarias, trombocitopenia, hipoprotrombinemia y hemorragias.

El desarrollo de insuficiencia hepática y renal luego de un inicio de manifestaciones neurológicas y digestivas sugiere fuertemente el diagnóstico de intoxicación por tetracloruro de carbono.

El tratamiento inicial comprende adecuada ventilación y lavaje de estómago. Ante el desarrollo de IRA, la hemodiálisis reduce considerablemente la mortalidad. Si el paciente sobrevive, la recuperación de la función renal es la regla, a pesar de que ésta pueda restablecerse lentamente.

Tricloroetileno y tetracloroetileno. El tricloroetileno es un anestésico que también es usado como solvente desengrasante y limpiador. Este producto produce necrosis hepática centrolobulillar y menos frecuentemente IRA. La insuficiencia renal habitualmente es leve a moderada con proteinuria y alteración leve de la función de filtración.

El tetracloroetileno es un solvente que se utiliza como limpiador y desengrasante. La mayor toxicidad es la hepática pero puede producir también toxicidad renal de manera parecida a la del tetracloruro de carbono.

Etilenglicol. El etilenglicol se utiliza como anticongelante. Es un producto incoloro, inodoro, soluble en agua y viscoso. Su toxicidad se produce a través de la conversión en ácido oxálico. La dosis letal del etilenglicol es 2 mL por kilo de peso corporal.

El cuadro clínico presenta tres etapas características. La primera, 30 minutos a doce horas después de la ingesta, evidencia disfunción del sistema nervioso central en forma de mareos, hiperactividad, confusión, convulsiones y coma. Habitualmente estos síntomas están asociados a acidosis metabólica severa e hipocalcemia. En la segunda etapa, doce a veinticuatro horas luego de la ingesta, aparecen taquipnea, cianosis, edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva. Si el paciente sobrevive al segundo o tercer día de la ingestión, desarrolla IRA, dolor en flanco, proteinuria y cristaluria de oxalato. La severidad de la IRA puede variar de leve a severa.

El diagnóstico de intoxicación por etilenglicol debe plantearse en cualquier paciente que se presenta con un síndrome similar a la intoxicación por alcohol, pero sin el aliento alcohólico, coma con una acidosis severa con aumento del anión gap o un análisis de orina que evidencie una cristaluria masiva de oxalato de calcio.

El tratamiento consiste en prevenir el desarrollo de la IRA. Luego de la administración de bicarbonato de sodio y calcio se debe proceder a retrasar el metabolismo y eliminar el etilenglicol. El etanol compite con el etilenglicol por la dehidrogenasa del alcohol, teniendo una mayor afinidad por la enzima. Se debe administrar alcohol por vía endovenosa o sonda nasogástrica hasta la instauración de hemodiálisis, durante la cual se incrementa la dosis. Los niveles de etanol deben ser monitorizados y mantenidos entre 100 a 200 mg/dl hasta que el etilenglicol se elimine.

Por vía oral se debe administrar una dosis de carga de 0,6 gr de etanol/kg de peso corporal, seguido de una dosis de mantenimiento de 66 mg/kg/hora, en no alcohólicos y de 154 mg/kg/hs en alcohólicos, hasta la hemodiálisis. Cuando ésta se inicia se aportarán 240 mg/kg/hora.

Los pacientes que se tratan con perfusión con cartuchos de carbón activado requieren una dosis mayor de etanol oral durante las primeras horas del tratamiento.

El fomepizole (4-metilpirazole) inhibe a la alcohol dehidrogenasa rápida y competitivamente en forma más rápida que el etanol. También es efectivo en intoxicaciones con metanol, isopropanol y dietilenglicol. Habitualmente es bien tolerado aunque en ocasiones puede producir cefaleas, náuseas, mareos, eosinofilia y aumento transitorio de enzimas hepáticas. El tratamiento debe iniciarse tan rápidamente como sea posible, con la sospecha del envenenamiento o documentación de concentración sérica de etilenglicol mayor de 20 mg/ dl. La dosis de carga es de 15 mg/kg seguida de 10 mg/kg cada doce horas por dos días, luego se continúa con 15 mg/kg cada doce horas hasta que el nivel de etilenglicol sérico sea menor de 20 mg/dL. Esta es una droga dializable, por lo que en casos de hemodiálisis hay que incrementar la dosis.

Otra maniobra terapéutica es la administración de manitol a los fines de producir diuresis forzada y minimizar la precipitación de oxalato a nivel de los túbulos. Debe administrarse cuidadosamente controlando la respuesta diurética. Deben administrarse tiamina (100 mg IM en

cuatro dosis diarias) y piridoxina (500 mg IM en cuatro dosis diarias) que actúan produciendo una interferencia metabólica con el etilenglicol, promoviendo la conversión de glioxalato en glicina.

Si la terapéutica se instituye inmediatamente, el paciente puede recuperarse de la insuficiencia renal o atenuar el curso y el desarrollo de lesiones crónicas.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN LA SEPSIS

La sepsis y el shock séptico constituyen la causa más importante de IRA en los pacientes críticos, siendo responsables del 50% de los casos de IRA en terapia intensiva. A pesar de la creciente competencia en soportar órganos vitales individuales y en resucitar a los pacientes, la incidencia y la mortalidad de la IRA asociada a la sepsis alcanza al 70%. Una posible explicación de porque, a pesar del tratamiento, la IRA es tan común en la sepsis severa y en el shock séptico y porque la mortalidad es elevada se relaciona con el escaso conocimiento de la patogénesis de la IRA en los pacientes sépticos.

El conocimiento de la patogénesis de la IRA en el humano está marcadamente afectado por la falta de información histopatológica de lo que ocurre cuando disminuye la tasa de filtración glomerular en una variedad de contextos clínicos. Los modelos animales, basados en general en la injuria mediada por tóxicos o por isquemia, tampoco ha contribuido a resolver estos interrogantes.

Un paradigma mayor que ha sido derivado de las observaciones en animales y humanos con shock hipodinámico (hemorrágico, cardiogénico o aun séptico) es que la IRA es el resultado de la isquemia renal. Este reconocimiento implica que la restauración de un flujo sanguíneo renal adecuado debería ser la primera medida de protección renal en los pacientes críticos. En el caso de la sepsis, sin embargo, existe un volumen minuto cardiaco normal o aumentado, y ello dificulta la aceptación de la presencia de una disminución del flujo sanguíneo renal como causal de la IRA.

En varios estudios experimentales de IRA séptica, el flujo sanguíneo renal disminuye luego de la inducción de la sepsis o de la endotoxemia. Esto resulta no sólo en una reducción de la filtración glomerular, sino también, si la hipoperfusión es severa y prolongada, en el deterioro metabólico y la disminución del contenido de fosfatos de alta energía, causando posiblemente muerte celular, necrosis tubular aguda e IRA.

Por otra parte, otros estudios demuestran que la circulación renal participa de la vasodilatación sistémica observada durante la sepsis severa y el shock séptico, de modo que el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular no disminuyen, y que el desarrollo de IRA se produce no en el contexto de una hipoperfusión renal sino de una perfusión renal adecuada o incluso aumentada. Para decirlo simplemente, no se conoce qué ocurre con el flujo sanguíneo renal en la sepsis humana hiperdinámica.

En conclusión, la hipoperfusión renal puede desempeñar un rol importante en los estados hipodinámicos pero es improbable que desempeñe algún rol en el desarrollo de IRA durante la

sepsis hiperdinámica, estado observado en la mayoría de los pacientes sépticos críticos con IRA grave.

Se puede postular que, aunque exista un flujo sanguíneo renal global preservado o incluso incrementado en la sepsis hiperdinámica, se podría producir una redistribución interna del flujo sanguíneo favoreciendo la corteza. Estos eventos hemodinámicos intrarenales podrían afectar la función renal. Sin embargo, su favorable modificación con la terapéutica vasoconstrictora se opondría al concepto precedente. En definitiva, aunque los cambios hemodinámicos podrían ser importantes, es probable que sólo representen una parte de los mecanismos responsables de la pérdida de función.

Deberían existir, a partir de los conceptos anteriores, otros mecanismos que participarían de la génesis de la IRA en la sepsis. Estos factores podrían ser inmunológicos o tóxicos. La sepsis se caracteriza por la liberación de una gran cantidad de citoquinas inflamatorias, metabolitos del ácido araquidónico, y otros mediadores biológicamente activos. Un gran cuerpo de datos experimentales sugieren que estos varios mediadores y mecanismos neuroendocrinos podrían estar involucrados en la patogénesis de la disfunción orgánica en la sepsis.

Las células pueden morir por dos mecanismos: necrosis y apoptosis. La necrosis resulta de una depleción severa de ATP y conduce a un colapso rápido y no coordinado de la homeostasis celular. La apoptosis es una forma de muerte celular que es mediada por mecanismos bioquímicos determinados genéticamente y se caracteriza morfológicamente por el entumecimiento celular, formación de bullas en la membrana, condensación de la cromatina y fragmentación nuclear. Jo y col. han demostrado recientemente que la apoptosis de las células tubulares por citoquinas inflamatorias y lipopolisacáridos es un mecanismo posible de disfunción renal en la endotoxemia. Hallaron que si se administran altas dosis de TNF a células del túbulo contorneado proximal en cultivo, se produce un aumento de la expresión del Fas mRNA, la proteína asociada con la muerte celular, así como un aumento en la fragmentación del ADN. Otros autores han comprobado que el TNF y los LPS desarrollan muerte celular por apoptosis en células del endotelio glomerular de bovinos. Estos efectos se caracterizan por un aumento de proteínas proapoptóticas y una disminución de proteínas antiapoptóticas. Estos mecanismos biológicos podrían ser los responsables de la muerte celular y de la necrosis tubular aguda en ausencia de cambios hemodinámicos significativos.

La insuficiencia renal aguda no puede tratarse efectivamente si no se resuelven los distintos problemas inducidos por el cuadro séptico (Ver capítulo: Sepsis sistémica en el Módulo Patología Crítica Infección).

El tratamiento precoz del shock, con un aporte suficiente de volumen es obligatorio para impedir el desarrollo de la insuficiencia renal. El objetivo será mantener a los pacientes en equilibrio de volemia o con un balance ligeramente negativo. Hay que evitar la sobrecarga de fluidos, aun durante cortos períodos de tiempo. Ello no quiere decir que los pacientes se encuentren hipovolémicos, por cuanto ésta sería la causa principal del desarrollo de oliguria prerrenal, incrementando por otra parte los riesgos de las nefrotoxinas. En caso necesario, se podrá mantener un rendimiento renal mayor con el empleo de catecolaminas (dopamina o noradrenalina) y

diuréticos (furosemida y/o manitol). Si el tratamiento conservador no es efectivo, la hemofiltración ofrece una terapia de sustitución recomendable. En estos casos tanto la diuresis forzada como la hemofiltración deben monitorizarse cuidadosamente. El diagnóstico de un equilibrio adecuado de fluidos es sumamente difícil en estos pacientes. Se debe tener presente que incluso la presencia de edema periférico no excluye la existencia de un déficit de volemia efectiva.

La hipótesis de que un exceso de TNF- α y/o IL-1 β podría estar involucrado en el desarrollo de la falla pluriparenquimatosa, ha permitido postular que su extracción de la circulación sería beneficiosa. En el año 1986, Gotloib y col. observaron que la terapia de reemplazo renal podía remover mediadores inflamatorios del plasma de los pacientes sépticos. Luego de ello, Stein y col. describieron una mejoría hemodinámica asociada con la hemofiltración en cerdos luego de la administración de endotoxinas intravenosas. La hemofiltración continua venovenosa (CVVH) permite la extracción de cantidades significativas de macromoléculas (peso molecular de 30 kilodaltons) cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad. Bellomo mostró depuraciones de 30,7 y 36,1 l/día para TNF α e IL $_{1\beta}$, respectivamente, con una tasa total de excreción de 14,1 y 10,6 ng/día. La excreción se realiza principalmente a través de ultrafiltración, aunque otros autores han comprobado una adsorción importante por las membranas hidrofóbicas. A pesar de estos hallazgos, habrá que clarificar algunos aspectos antes de que la eliminación extracorpórea de citocinas sea aceptable como relevante clínicamente. Se deben desarrollar más estudios en este campo, pero es de gran importancia explorar el potencial de estos métodos para aplicaciones futuras.

DETERIORO RENAL ASOCIADO CON EL AUMENTO DE LA PRESION ABDOMINAL

Un gran número de estudios clínicos ha demostrado que el aumento de la presión intraabdominal (PIA) por encima de 15 mm Hg se asocia en forma independiente con un deterioro de la función renal y con un aumento de la mortalidad. En la actualidad, existe evidencia irrefutable para admitir que la hipertensión intraabdominal es un factor causal directo e independiente del deterioro renal. La falla renal es una de las mayores expresiones del Síndrome compartimental abdominal. Considerando que la prevalencia de la hipertensión abdominal alcanza al 40% y del Síndrome compartimental abdominal al 5-10% en pacientes postoperatorios y traumatizados en terapia intensiva, se tendrá una adecuada valoración del problema. Se admite que el Síndrome compartimental abdominal es la cuarta causa de insuficiencia renal aguda en terapia intensiva.

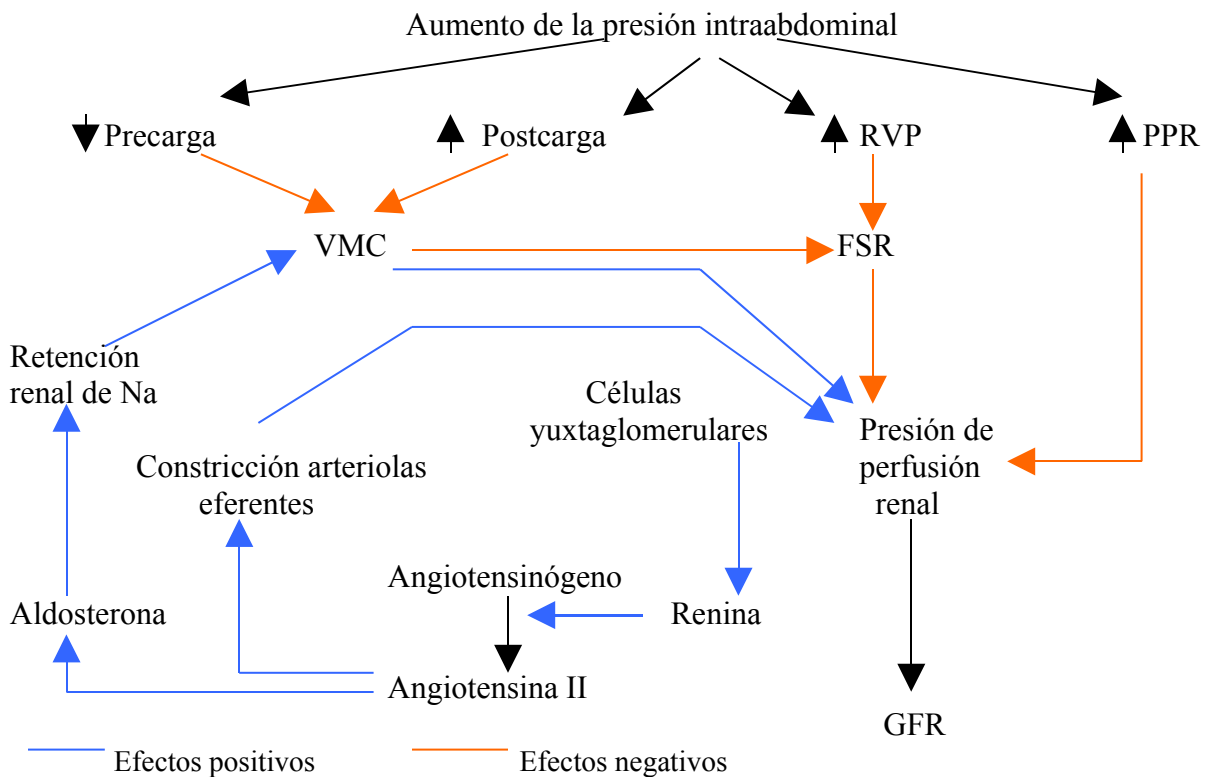
El deterioro de la función renal asociado con el aumento de la PIA depende de múltiples factores, predominantemente relacionados con la perfusión renal, asociados con una reducción de la presión de perfusión abdominal, disminución del volumen minuto cardiaco y aumento de la resistencia vascular sistémica. Además de ello existen alteraciones de factores humorales y neurogénicos que agravan el deterioro renal. El riesgo de deterioro renal con la hipertensión intraabdominal (HIA) es exacerbado por la hipovolemia y otros factores tales como la sepsis.

Dos grandes ensayos clínicos (Sugrue y col., 1995, 1999) enrolearon en forma prospectiva más de 350 pacientes de terapia intensiva y avalan la asociación entre la HIA y el deterioro renal.

En el mayor estudio prospectivo de 276 pacientes, la HIA fue considerada un factor causal independiente de deterioro renal. De los 107 pacientes con HIA, el 32,7% desarrollaron deterioro renal, comparado con el 14,1% de aquellos con PIA normal. Otros estudios han comprobado que el deterioro renal depende de la magnitud del aumento de la PIA; la incidencia de deterioro renal se duplica cuando la PIA alcanza más de 25 mm Hg.

La fisiopatología del deterioro renal con el aumento de la PIA es multifactorial, dependiendo de uno o más de los siguientes factores: 1) formando parte de la respuesta inflamatoria sistémica y del síndrome de falla orgánica múltiple; 2) reducción del volumen minuto cardiaco, 3) elevación de la presión venosa renal, y 4) elevación de la presión parenquimatosa intrarrenal. Uno o más de estos factores puede producir una reducción de la presión de perfusión renal y una subsecuente caída de la tasa de filtración glomerular y del volumen minuto urinario (Fig. 1).

El efecto directo más probable del aumento de la PIA es un aumento de la resistencia vascular renal asociado con una moderada reducción en el volumen minuto cardiaco. Se ha sugerido que el gradiente de filtración es fundamental para explicar el deterioro renal en el síndrome compartimental abdominal producido por el aumento de la PIA. El gradiente de filtración es la fuerza mecánica a través del glomérulo y es igual a la diferencia entre la presión de filtración glomerular y la presión en el túbulo proximal. Cuando la PIA se eleva, la presión tubular puede igualar a la misma, y por ende disminuir considerablemente el gradiente de filtración glomerular, reduciendo el volumen de filtrado glomerular.



RVP: resistencia vascular periférica; PPR: presión parenquimatosa renal; VMC: volumen minuto cardíaco; FSR: flujo sanguíneo renal; GFR: tasa de filtración glomerular

Fig. 1.- Posibles mecanismos de deterioro renal en pacientes con aumento de la PIA.

Muchos autores han insistido en la necesidad de realizar una descompresión abdominal rápida, para evitar el daño renal irreversible. Se ha propuesto que la descompresión abdominal revierte las secuelas del aumento de la PIA. Meldrum y col. informaron una incidencia de respuesta del 100% con la descompresión, pero otros autores no son tan optimistas en este sentido, dependiendo la respuesta de la patología de base, el tiempo transcurrido entre el aumento de la PIA y la descompresión abdominal, y las medidas de resucitación impuestas.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR RABDOMIOLISIS

La rabdomiólisis es un síndrome en el cual la desintegración del músculo esquelético resulta en la liberación de grandes cantidades de componentes tóxicos de las células musculares en el plasma. La etiología de la injuria del músculo esquelético es múltiple, incluyendo el estrés muscular excesivo y la isquemia, defectos genéticos, y daño tóxico o físico directo. El mayor volumen de casos está asociado con el síndrome de aplastamiento que se produce durante desastres naturales o en episodios bélicos, y que se analiza en el capítulo de Traumatismo de los miembros, en el Módulo de Injuria Traumática. Recientemente se ha observado un aumento considerable de los casos inducidos por drogas y alcohol, siendo la causa del 81% de los casos observados en los hospitales generales.

Etiología

La rabdomiólisis inducida por drogas puede ser dividida en primaria o secundaria a efectos miotóxicos. Se han implicado más de 150 medicaciones y toxinas como causales de rabdomiólisis (Tabla 6). Algunos de los mecanismos directos propuestos por los cuales estas medicaciones alteran la función miocítica son la inhibición del metabolismo cálcico por el retículo sarcoplásmico, el deterioro de la producción de ATP produciendo disrupción de la membrana celular, y alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. Los mecanismos secundarios incluyen coma inducido por drogas produciendo una inmovilización prolongada y compresión muscular, convulsiones, y mioclonías produciendo un aumento de la demanda de oxígeno del músculo esquelético. El trauma como consecuencia de la alteración del estado de conciencia inducido por drogas puede producir isquemia tisular y lesiones por aplastamiento.

Tabla 6. Drogas que pueden producir rabdomiólisis.

Acetaminofen	Cafeína	Hidrocarburos	Metanfetaminas	Estricnina
Amoxapina	Monóxido de carbono	Hidrocortisona	Metanol	Succinilcolina
Anfetaminas	Hidrato de cloral	Hidroxicina	Mineralocorticoides	Simpaticomiméticos
Anfotericina B	Clorpromazina	Anestésicos	Morfina	Teofilina
Anticolinérgicos	Cocaína	Isoniazida	Narcóticos	Vasopresina
Antidepresivos	Dexametasona	Isopropil alcohol	Neurolépticos	Ant. de serotonina
Antihistamínicos	Benzodiazepinas	Ketamina	Fenciclidina	Butirofenonas
Antipsicóticos	Diuréticos	Licorice	Fenofarbital	Marihuana
Baclofen	Ecstasy	Litio	Fenotiazinas	Heroína
Barbitúricos	Etanol	Fenitoina	Prednisona	Salicilato
Acido lisérgico	Estatinas			

Fisiopatología

La rabdomiólisis es definida como el síndrome clínico y bioquímico en el cual se produce la liberación de los constituyentes intracelulares de los miocitos en el fluido extracelular y la circulación. La mioglobina es una proteína que funciona como un transportador de oxígeno que mantiene la capacidad de las células musculares de consumir oxígeno. El nivel normal de mioglobina en el suero es de 3 a 80 µg/L. El nivel sérico de mioglobina es dependiente de la tasa de

filtración glomerular. Cuando se lesionan 100 g de tejido muscular, la proteína sérica alcanza su nivel de saturación. Toda la mioglobina por encima de 230 mg/L es filtrada a través del glomérulo. La presencia de mioglobina en la orina puede producir una pigmentación marrón si el nivel excede 1 g/L. Con un pH por debajo de 5,6, la mioglobina se disocia en ferrihemato y globulina. El ferrihemato produce un deterioro directo de la función renal, inhibición de los mecanismos de transporte tubular y muerte celular. La insuficiencia renal aguda mioglobinúrica puede ser explicada por un efecto directo de nefrotoxicidad por el ferrihemato, obstrucción tubular por precipitación de cilindros de mioglobina, y alteraciones en la tasa de filtración glomerular.

Diagnóstico

La rabdomiólisis se puede presentar con una amplia variedad de síntomas clínicos que varían entre mialgias moderadas a una severa insuficiencia renal aguda. Los músculos pueden aparecer tensos, rígidos, o blandos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con rabdomiólisis inducida por drogas no presentan edema ni tensión sobre los músculos involucrados en el momento de la admisión. Los mismos se desarrollan como un “fenómeno de segunda onda” cuando un aumento retardado en la presión del compartimento fascial produce neuropatías por compresión, edema y tensión.

La mioglobina puede ser detectada en la orina en niveles tan bajos como 5 a 10 mg/l, con una cinta reactiva que utiliza la reacción de ortotoluidina. La hemoglobinuria también puede producir una reacción positiva, sin embargo, el plasma es rosado, y se encuentran glóbulos rojos en la evaluación microscópica de la orina. La mioglobinuria puede preceder y resolverse antes de que aumente la creatin-kinasa (CK) debido a su corta vida media de una a tres horas, por lo que una reacción negativa a la ortotoluidina no descarta el diagnóstico de rabdomiólisis.

La liberación de CK en el suero puede alcanzar niveles de varios miles. La degradación de aproximadamente 200 g de músculo puede producir un aumento en el suero de la CK. La determinación de CK es el indicador bioquímico más sensible de rabdomiólisis. La concentración sérica comienza a aumentar a las dos a 12 horas luego del insulto inicial y alcanza su máximo en tres a cinco días. Se debe tener en cuenta que en las horas iniciales de la rabdomiólisis, la CK sérica puede ser normal.

Con la desintegración masiva de miocitos, otros elementos intracelulares pueden ser liberados al plasma. Una cantidad sustancial de fluido se puede acumular dentro de los músculos afectados produciendo un síndrome compartimental local. La liberación de potasio intracelular puede asociarse con una significativa hipercalemia, que aumenta el riesgo de arritmias cardíacas y puede complicar una IRA preexistente.

En las etapas iniciales de la rabdomiólisis, el calcio se acumula dentro de los músculos con la resultante hipocalcemia. Durante las fases tardías, el calcio se moviliza desde el tejido muscular necrótico y produce hipercalemia. La liberación de fosfato contribuye a la hipocalcemia formando productos de fosfato de calcio que se depositan en los tejidos musculares. Otras anomalías metabólicas incluyen acidosis metabólica, hiperuricemia, elevación de la LDH, aldolasa, creatinina, urea y aminotransferasas.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la rabdomiólisis es interrumpir la destrucción muscular. En caso de existir excitación psicomotriz, convulsiones o movimientos anormales, se deben controlar con agentes farmacológicos. El tratamiento de la hipertermia es esencial utilizando medidas de control térmico y controlando la hiperactividad con benzodiazepinas. Las anomalías electrolíticas que deben ser corregidas son la hiponatremia, hipernatremia, hiperglucemia, hipocalcemia y disminución del fósforo. Si se presenta un síndrome compartimental, la presión compartimental debe ser medida. Si la misma supera los 30 a 50 mm Hg, se debe considerar la realización de una fasciotomía. La alcalinización de la orina y el empleo de manitol se han demostrado efectivos en algunos pacientes con insuficiencia renal aguda. En el caso de la rabdomiólisis inducida por drogas, la eliminación del agente tóxico puede constituir el único tratamiento necesario.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La IRA prerrenal en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica se produce por la disminución del flujo sanguíneo renal debido al inadecuado volumen minuto cardíaco. Esta disminución puede ser atribuible a un infarto agudo de miocardio, la exacerbación de una insuficiencia cardíaca preexistente, hipovolemia por hiperdiuresis, inadecuada resucitación con fluidos, o hipervolemia. La subsiguiente hipoperfusión del riñón inicia la lesión celular y la muerte predominantemente en la *pars recta* de los túbulos proximales y en la rama fina ascendente del asa de Henle. La injuria tubular y la muerte celular producen una disminución de la tasa de filtración glomerular y del volumen minuto urinario. La obstrucción tubular, la retrodifusión del filtrado glomerular y la alteración de las resistencias en los vasos aferentes y eferentes glomerulares por alteración de la producción local de sustancias vasoactivas compromete aún más la función renal. El reconocimiento precoz de la azoemia prerrenal a partir del descenso del volumen minuto cardíaco es importante para prevenir la progresión de la lesión hacia una necrosis tubular aguda.

La hemodinamia glomerular en la insuficiencia cardíaca está determinada por las adaptaciones renales a la disminución del volumen minuto cardíaco. Las adaptaciones se producen a tres niveles diferentes: en primer lugar a nivel de las arteriolas aferentes determinando qué fracción del volumen minuto cardíaco recibirá el riñón. El segundo sitio de regulación es a nivel del ovillo glomerular, determinando qué fracción del flujo plasmático renal se convertirá en un filtrado glomerular libre de proteínas, siendo el resto derivado a los sectores eferentes. En el tercer sitio se determina qué fracción del volumen filtrado en el capilar glomerular se reabsorberá a través del TCP y retornará al espacio extracelular. Las respuestas adaptativas ante un descenso del índice cardíaco pueden producirse en los tres sitios citados con el objeto de mantener el volumen circulante arterial.

En los pacientes portadores de insuficiencia cardíaca se puede producir insuficiencia renal en diferentes situaciones específicas: insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca aguda,

IRA producida o agravada por el tratamiento de la insuficiencia cardiaca o empleo de drogas específicas.

Insuficiencia cardiaca crónica. Recientemente se ha hecho hincapié en un síndrome particular de falla conjunta cardiaca y renal, denominado de insuficiencia cardiorenal (CRI). Este término implica la existencia de un severo daño orgánico tanto en el corazón como en el riñón, aunque habitualmente también está presente un conjunto relevante de disturbios funcionales reversibles.

La dificultad inicial principal es reconocer la presencia de insuficiencia cardiaca y renal concomitante. En efecto, la presencia de un deterioro significativo en la reserva funcional renal puede asociarse con valores *cuasi* normales de creatinina plasmática. La detección de una falla renal inaparente es importante debido a que alteraciones relativamente mínimas de la función renal se asocian con un aumento significativo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio y aquellos que deben ser sometidos a cirugía cardiaca o vascular.

Algunos de los mecanismos por los cuales la disfunción renal contribuye a la progresión de la enfermedad cardiaca incluyen la sobrecarga crónica de volumen, la activación del sistema de renina angiotensina aldosterona y del sistema nervioso central, incluyendo efectos deletéreos de los mismos, que favorecen la remodelación cardiaca y la fibrosis. En ocasiones, la agravación de la función renal puede estar relacionada con terapéuticas utilizadas en estos pacientes, como es el caso de los diuréticos de asa y los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

El reconocimiento de este síndrome se basa en algunos hallazgos sutiles que pueden indicar un alto riesgo de insuficiencia renal aguda sobreimpuesta a la falla cardiaca, tal como se describe en la Tabla 7.

Tabla 7. Hallazgos en pacientes con insuficiencia cardiorenal que indican un alto riesgo de IRA.

1. Sodio urinario persistentemente bajo, a despecho del uso de dosis máximas de diuréticos.
2. Aumento de la relación urea/creatinina plasmática y del ácido úrico.
3. Presión arterial media < 80 mm Hg.
4. Hiponatremia, como indicador de una activación máxima de los sistemas de compensación neurohumoral.
5. Cambios, aun menores, en el volumen circulante efectivo.
6. Otros: uso de contraste angiográfico, edad avanzada, cirugía mayor, diabetes mellitus.

El manejo de los pacientes con síndrome de insuficiencia cardiorenal es demandante. Requiere de un conocimiento profundo de las circunstancias particulares renales, hemodinámicas y de medio interno de cada paciente. La terapéutica siempre debe ser individualizada, priorizando la preservación del equilibrio en cada paciente puntual. El manejo debe estar dirigido a objetivos realistas, intentando preservar lo mejor posible el balance antes que perseguir la normalización de

parámetros, debiendo tolerarse en algunos casos la persistencia de signos y síntomas deficitarios. Esto es particularmente importante en pacientes con disminución extrema de la función ventricular izquierda.

Insuficiencia cardiaca aguda. La presencia de fallo renal en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda ha sido estudiada en dos situaciones particulares, el shock cardiogénico y la cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.

El shock cardiogénico que complica al infarto agudo de miocardio se asocia con una sustancial mortalidad y es la causa más frecuente de muerte en pacientes hospitalizados con infarto de miocardio. En el estudio SHOCK, Hochman y col. comprobaron que entre los pacientes con shock cardiogénico, el 13% de los tratados con revascularización precoz y el 24% de los tratados con terapéutica médica exclusivamente desarrollaron insuficiencia renal aguda. En el estudio de Koreny y col., que incluyó pacientes no seleccionados con shock cardiogénico, la incidencia de insuficiencia renal aguda fue del 33%.

La insuficiencia renal aguda en el shock cardiogénico es la resultante de la inadecuada perfusión del riñón. La injuria renal es mínima si el flujo sanguíneo puede ser restaurado rápidamente. Sin embargo, la persistencia del compromiso hemodinámico puede conducir a la necrosis tubular isquémica. Se ha comprobado una mayor incidencia de IRA en pacientes con índice cardiaco bajo o que requirieron altas dosis de epinefrina y dobutamina. La terapéutica para la insuficiencia renal es limitada. Ni la hemofiltración ni la revascularización precoz se asocian con la sobrevida, y en el estudio de Koreny, la mortalidad fue del 87% para los pacientes con insuficiencia renal aguda, en comparación con el 53% para aquellos sin insuficiencia renal. En un análisis de regresión múltiple, la IRA fue el único predictor independiente de mortalidad hospitalaria.

La situación particular planteada por la respuesta renal a la cirugía cardiaca con circulación extracorpórea ha sido extensamente estudiada. A pesar de todas las medidas preventivas tomadas en pacientes que serán sometidos a cirugía cardíaca, ninguna ha mostrado una adecuada efectividad. Estas medidas incluyen el empleo de bajas dosis de dopamina, diuréticos de asa o manitol. A pesar de tales tratamientos, el 1 al 4% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca desarrolla una IRA oligúrica o anúrica y casi el 30% tiene algún grado de compromiso renal (Bellomo, 1998). En el grupo específico de pacientes admitidos a UTI luego de cirugía cardiaca, Mangano y col. informaron una incidencia de IRA, definida por la necesidad de diálisis luego de la cirugía, del 1,4% en 2.222 pacientes. Chertow y col., en una gran base de datos de 42.773 pacientes sometidos a cirugía cardiaca, utilizando la misma definición observaron una incidencia similar de 1,1%.

La IRA producida en el paciente con cirugía cardíaca puede seguir tres patrones:

Tipo 1: Insulto perioperatorio agudo con resolución rápida, como en el caso de un taponamiento cardíaco postquirúrgico con bajo volumen minuto cardíaco e hipotensión, resuelto rápidamente. La disfunción renal se produce por este episodio y continúa su evolución a pesar del retorno de la hemodinamia a parámetros adecuados. Se suele producir oliguria, con un pico en la creatinina plasmática entre el día tres o cuatro y un comienzo de resolución hacia el día siete u ocho

del postoperatorio. A menudo estos pacientes pueden ser tratados con medidas de soporte, que incluyen reposición de volumen y mantenimiento de diuresis con diuréticos de asa, preferentemente en infusión continua. El obtener una diuresis abundante puede evitar instituir medidas de reemplazo de la función renal.

Tipo 2: Es característica de los pacientes con inestabilidad hemodinámica sostenida y severa disfunción cardiovascular. Es el caso del paciente con una rotura del septum ventricular por un infarto con necesidad urgente de cirugía, o de aquellos que presentan dificultades en la estabilización hemodinámica cuando se desconectan de la circulación extracorpórea. Estos pacientes suelen requerir cirugía con balón de contrapulsación y soporte mecánico poscirugía. La IRA será severa y evolucionará en forma paralela a la insuficiencia cardíaca. La institución temprana de medidas de soporte renal con métodos continuos de depuración puede mejorar la situación hemodinámica, evitar la sobrecarga de volumen y las alteraciones electrolíticas y del estado ácido-base, y probablemente logre el *clearance* de algunas sustancias depresoras de la función miocárdica. El pronóstico de estos pacientes es peor que en el tipo 1.

Tipo 3: Afectación similar a la del tipo 2, pero complicada por insultos renales adicionales, en particular la hemorragia o la sepsis de cualquier origen. Estos pacientes tienen una mortalidad muy elevada.

Insuficiencia renal aguda por inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAs). En esta sección se comentarán los aspectos relacionados con los pacientes que desarrollan IRA en el contexto del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con IECAs. La IRA asociada al uso de IECAs es definida como la declinación rápida de la función renal (aumento de la creatinina plasmática mayor de 0,5 mg/dl), en ausencia de cualquier insulto isquémico conocido y con recuperación funcional al suspender la droga.

Este cuadro ha sido descrito con frecuencia creciente a partir de la generalización del uso de los IECAs para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión arterial y las enfermedades glomerulares de curso crónico. Varios reportes del inicio de los '80 describieron la caída del filtrado glomerular, generalmente en forma reversible, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) que comenzaron a recibir captopril. Packer y col. evaluaron a 104 pacientes con ICC tratados con captopril o enalapril, de los cuales 34 desarrollaron IRA. Los que presentaron IRA recibían mayor dosis de diuréticos y tenían menor presión venosa central que el grupo sin deterioro funcional. La azoemia se resolvió en todos los casos disminuyendo la dosis de diuréticos, sin alterar el régimen de los vasodilatadores. Ljungman y col. (CONSENSUS, 1992) encontraron un aumento de entre el 10 y el 15% en los niveles de creatinina plasmática en el grupo de tratamiento, independientemente del nivel basal de creatinina. Este aumento fue inversamente proporcional al valor de presión arterial diastólica al inicio del estudio. La dosis de diuréticos también influyó significativamente el deterioro funcional renal. Igualmente, Oster y Materson, en una revisión reciente, demuestran que los marcadores de riesgo para desarrollar IRA en pacientes con ICC tratados con IECAs son la hiponatremia, como marcador de la activación de los sistemas presores, la hipotensión y la contracción de volumen. También se ha demostrado el desarrollo de IRA en pacientes que ya reciben IECAs y diuréticos, pero que son sometidos a dosis adicionales de diuréticos, potenciando el efecto hemodinámico sobre el riñón. En síntesis, la IRA provocada por

IECAs en pacientes con insuficiencia cardíaca se producirá en aquellos en los que la filtración glomerular es muy dependiente de la activación del sistema renina-angiotensina. El tratamiento de este trastorno debe realizarse aportando soluciones salinas, suspendiendo los diuréticos y disminuyendo o suspendiendo temporariamente los IECAs.

El reporte de Wynckel y col. llama la atención sobre 64 pacientes ingresados en UTI por IRA asociada a IECAs y seguidos por cinco años. El 89% de los pacientes tenía algún grado de deshidratación, sea por uso de diuréticos, pérdidas gastrointestinales u otra causa. Sólo el 19% tuvo estenosis de la arteria renal y el dato destacado es que el 11% requirió tratamiento dialítico transitorio debido a la severidad del proceso. Este informe es un llamado de atención, ya que es probable que la IRA provocada por el uso de IECAs no constituya un cuadro de fácil tratamiento y de reversión inmediata al suspender la droga o al corregir la depleción de volumen.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN LA VENTILACION MECANICA

La ventilación mecánica puede inducir o agravar la lesión pulmonar y es capaz de contribuir al desarrollo de fallo de órganos distantes. Una serie de ensayos clínicos han demostrado que el manejo ventilatorio puede alterar el grado de fallo orgánico y la incidencia de mortalidad en pacientes con Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Una manifestación precoz de fallo orgánico en los pacientes en UTI es la insuficiencia renal aguda, con una prevalencia variable entre 4 y 16% y una mortalidad cercana al 70%.

Una serie de mecanismos fisiológicos y biológicos pueden relacionar la ventilación mecánica con el comienzo de la IRA, pero la contribución específica en un paciente determinado es difícil de establecer debido a que el proceso de base que requiere de la asistencia ventilatoria también puede afectar en forma adversa la función renal.

La ventilación mecánica puede inducir necrosis tubular aguda conduciendo a la IRA por tres mecanismos distintos: a) a través de un efecto sobre los gases arteriales; b) a través de un efecto sobre los flujos sanguíneos sistémicos y renales; y c) desencadenando una respuesta inflamatoria pulmonar, conocida como biotrauma, con la consecuente liberación de mediadores a la circulación sistémica (Fig. 2).

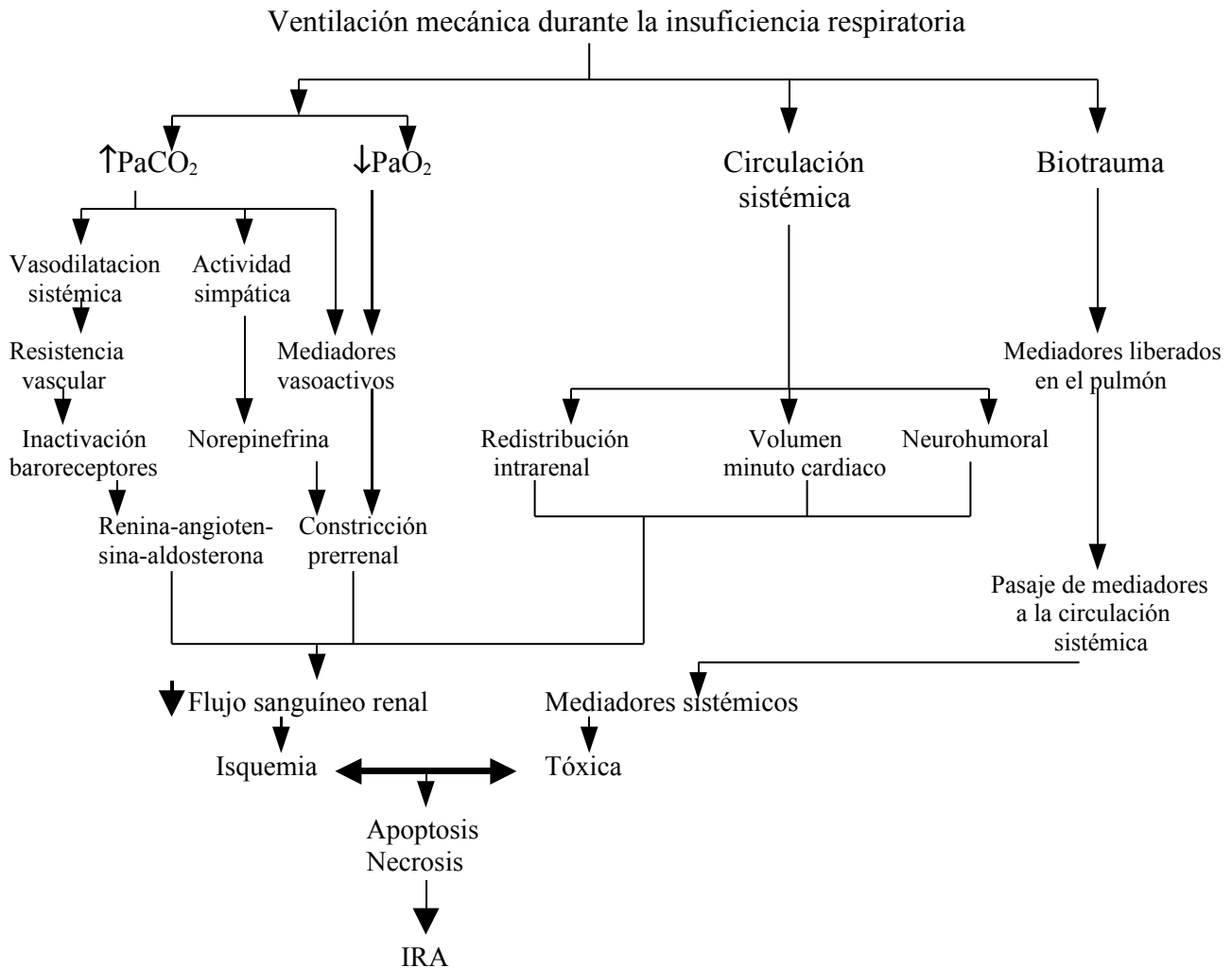


Fig. 2.- Mecanismos propuestos para el desarrollo de IRA durante la injuria pulmonar y la ventilación mecánica.

Los efectos desfavorables de la ventilación mecánica se hacen más significativos en presencia de comorbilidades. En presencia de una injuria pulmonar aguda, es más difícil mantener un intercambio gaseoso normal, y en general se debe aceptar una hipoxemia moderada y eventualmente hipercapnia. El flujo sanguíneo renal puede además ser comprometido por una disminución del volumen minuto cardíaco como consecuencia de las elevadas presiones intratorácicas. Por otra parte, el impacto del biotrauma no está limitado al pulmón sino que puede asociarse con una respuesta inflamatoria sistémica. Estos efectos sobre la función renal pueden ser agravados durante la sepsis, en función de los mecanismos ya descritos. Esta serie de eventos se reflejan en un proceso multifactorial, resumido en la Fig. 2; que eventualmente puede resultar en el desarrollo de insuficiencia renal aguda. A pesar de las dificultades para diferenciar entre los efectos de la ventilación mecánica *per se* y los de la enfermedad de base sobre la función renal, la revisión

de la literatura actual sugiere que la ventilación mecánica por sí misma puede desempeñar un rol mayor en la patogénesis de la IRA en pacientes ventilados mecánicamente.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN PACIENTES NEOPLÁSICOS

La insuficiencia renal aguda es una complicación grave de las neoplasias que se asocia con una morbilidad y mortalidad sustancial. De los pacientes críticos con cáncer, el 12 al 49% presentan IRA y el 9 al 32% requieren del empleo de una técnica de reemplazo renal durante su estadía en UTI. El riesgo de IRA parece ser mayor en los pacientes críticos con cáncer que en otros pacientes críticos. En esta población, la disfunción renal aguda habitualmente se produce en el contexto de múltiples disfunciones de órganos y se asocia con una incidencia de mortalidad que oscila entre el 72 y el 85% cuando se requiere tratamiento dialítico.

En definitiva, el pronóstico de esta población parece ser peor que el pronóstico de los grupos control de pacientes críticos sin cáncer que requieren terapia de reemplazo renal. En adición a la mortalidad hospitalaria, el desarrollo de una IRA puede hacer dificultoso o imposible el tratamiento óptimo del cáncer, debido a que es necesario disminuir la dosis de quimioterápicos o evitar el empleo de tratamientos potencialmente curativos.

Múltiples causas se asocian con IRA en los pacientes críticos con cáncer, pudiendo aparecer en forma combinada (Tabla 8). Aunque alguna de estas causas son comunes a la población general de UTI (sepsis, shock, empleo de aminoglucósidos), algunas son específicas de la enfermedad maligna por sí o de su tratamiento.

Tabla 8. Causas de insuficiencia renal aguda en los pacientes con cáncer.

IRA prerrenal	Sepsis Deshidratación extracelular (diarrea, vómitos) Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad veno-oclusiva hepática) Drogas (inhibidores de la calcineurina, inhibidores de la ACE, DAINES) Síndrome de pérdida capilar (IL2)
Insuficiencia renal parenquimatosa Necrosis tubular aguda	Isquemia (shock, sepsis severa) Agentes nefrotóxicos (sustancias de contraste, aminoglucósidos, anfotericina, ifosfamida, cisplatino) Coagulación intravascular diseminada Hemólisis intravascular
Nefritis intersticial aguda	Nefritis inmunoalérgica Pielonefritis Infiltración neoplásica (linfoma, metástasis)
Nefritis vascular	Nefrocalcinosis Microangiopatía trombótica Obstrucción vascular
Glomerulonefritis	Amiloidosis (leucemia, mieloma, carcinoma renal, enfermedad de Hodgkin) Glomerulonefritis membranosa Glomerulonefritis IgA, glomeruloesclerosis focal
Insuficiencia renal posrenal	Obstrucción intrarenal (cristales de urato, cadenas livianas, aciclovir, metotrexate) Obstrucción extrarenal (fibrosis retroperitoneal, cáncer de uréter, vejiga o próstata)

Síndrome de lisis tumoral agudo

El Síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación potencialmente fatal del tratamiento del cáncer en pacientes con enfermedades extensas, de alta replicación celular y quimiosensibles. El SLT resulta de la rápida destrucción de células malignas, con la brusca liberación de iones, proteínas y metabolitos intracelulares en el espacio extracelular. La IRA que se desarrolla en este síndrome tiene como mecanismo principal la formación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales en forma secundaria a la hiperuricemia. Otra causa puede ser la deposición de fosfato de calcio en relación con la hiperfosfatemia.

El SLT puede desarrollarse en forma espontánea antes del tratamiento, pero habitualmente se desarrolla inmediatamente después de la iniciación del tratamiento quimioterápico. Los pacientes con insuficiencia renal crónica están predispuestos al desarrollo del síndrome y son más vulnerables a sus efectos.

Aunque este síndrome se produce en forma característica en pacientes con enfermedades hematológicas malignas de alto grado, se han descrito casos aislados en otras enfermedades malignas, incluyendo linfomas de bajo grado Hodgkin y no-Hodgkin, y en tumores sólidos como el cáncer testicular. Los factores de riesgo reconocidos para su desarrollo incluyen tumores de rápido crecimiento, quimiosensibles, presencia de una LDH >1.500 U/l, compromiso extenso de la médula ósea, hipokalemia o hipofosfatemia, e insuficiencia renal preexistente. Se han implicado distintos agentes quimioterápicos, incluyendo cisplatino, etoposido, fludarabina, metotrexate intratecal, paclitaxel, rituximab, interferon, corticoides, tamoxifeno y radiaciones ionizantes.

El reconocimiento temprano de pacientes con alto riesgo de SLT puede permitir el empleo de medidas profilácticas. La presentación clínica es variable, siendo característicos los hallazgos de laboratorio: hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia.

La prevención del SLT incluye la adecuada hidratación previo a la inducción de la quimioterapia y el empleo de agentes que disminuyen la síntesis de ácido úrico (allopurinol, uricozyme, rasburicase).

La hidratación debe comenzar dos días antes y continuar dos o tres días después de la quimioterapia. La expansión de volumen con solución salina isotónica reduce la concentración sérica de ácido úrico, fosfato y potasio. Excluyendo los pacientes que presentan riesgo de sobrecarga de volumen, la administración agresiva de fluidos ha sido recomendada en todos los pacientes con riesgo de desarrollo del síndrome.

La base de la prevención y tratamiento de la hiperuricemia incluye tanto la inhibición de la formación de ácido úrico como el aumento de su clearance renal. La alcalinización de la orina, que fue recomendada para prevenir la precipitación del ácido úrico en los túbulos renales, está controvertida, puesto que el empleo de los inhibidores de síntesis reduce considerablemente el riesgo de la precipitación de ácido úrico, y la alcalinización de la orina puede inducir la deposición de fosfato de calcio. Si se utiliza, el objetivo es obtener un pH urinario de $> 7,0$, lo cual se logra administrando bicarbonato de sodio isotónico en 0,45% de solución salina con 5% dextrosa a una velocidad de 150 a 300 ml/hora.

La xantino-oxidasa cataliza la conversión de la hipoxantina y de la xantina en ácido úrico. El allopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina y un inhibidor competitivo de la xantino oxidasa. La dosis oral de allopurinol recomendada para el tratamiento del síndrome de lisis tumoral oscila en 800 mg/día. Recientemente se ha incorporado una forma recombinante de la urato oxidasa (Rasburicase®), que convierte el ácido úrico en una forma más soluble para facilitar su excreción. El producto es eficiente y bien tolerado, demostrándose que disminuye significativamente los niveles plasmáticos de ácido úrico dentro de las cuatro horas de la primera dosis.

Los tratamientos de reemplazo renal deben ser utilizados cuando la resolución de la insuficiencia renal inducida por el síndrome de lisis tumoral es improbable, o cuando existe un desorden electrolítico o una sobrecarga de volumen que comprometan la vida. Las técnicas de reemplazo renal deben ser instituidas en forma rápida y agresiva cuando se comprueba que el tratamiento conservador no es efectivo. Los principios generales incluyen la normalización del

potasio, calcio, fósforo y ácido úrico para evitar un insulto renal mayor y para reducir la acumulación de productos nitrogenados y permitir una mayor flexibilidad en el manejo de la nutrición y del balance de fluidos.

Nefropatía por cilindros

Hasta el 50% de los pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple tiene insuficiencia renal y hasta el 10% requiere diálisis; la insuficiencia renal es reversible en la mitad de los pacientes, la mayoría de los cuales presentan una nefropatía por depósito de cilindros.

Múltiples factores pueden producir una insuficiencia renal en los pacientes con mieloma, siendo la causa más común la nefropatía por cilindros. La presentación clínica habitualmente combina la presencia de IRA y proteinuria de Bence-Jones. En los túbulos renales se observa una precipitación de cilindros, que están formados por cadenas livianas unidas a péptidos específicos de la proteína de Tamm-Horsfall; las variaciones en el CDR3 en las cadenas livianas influyen en la unión. Adicionalmente la hipovolemia, la sepsis, un pH urinario <7 y la presencia de hipercalcemia pueden promover la formación de cilindros.

La prevención y el tratamiento del fallo renal se basan en la infusión de líquidos, la eliminación de compuestos nefrotóxicos, la alcalinización de la orina en pacientes con proteinuria de Bence-Jones y la corrección de la hipercalcemia. El empleo de sustancias de contraste radiológico puede precipitar una IRA en estos pacientes.

Aunque la presencia de insuficiencia renal se ha considerado que se asocia con mal pronóstico, varios estudios demuestran que se puede obtener una adecuada supervivencia a largo tiempo. Para ello, se requiere una rápida evaluación para la realización de un trasplante autólogo de células madre, aceptándose que la dependencia de diálisis no constituye una contraindicación para el trasplante autólogo de médula ósea.

Obstrucción extrarenal

La IRA puede resultar de la obstrucción localizada en el riñón (cristales y proteínas) o fuera de éste. Las manifestaciones clínicas varían con el sitio, grado y rapidez de la obstrucción. Los signos urinarios clásicamente no son diagnósticos, y la ultrasonografía renal continúa siendo el método de elección para investigar la obstrucción extrarenal. La uropatía obstructiva puede, sin embargo, estar presente sin hidronefrosis, durante los primeros días, cuando el sistema colector está encapsulado en una fibrosis retroperitoneal o por tumor, o cuando la obstrucción es parcial. La liberación de la obstrucción, ya sea por nefrostomía percutánea o mediante la colocación de un dispositivo intraureteral, es la base del tratamiento. La recuperación de la función renal depende de la severidad y duración de la obstrucción.

Microangiopatía trombótica

La microangiopatía trombótica, bajo la forma de síndrome urémico hemolítico (SUH), se puede asociar con la neoplasia por sí, con la quimioterapia, o con el trasplante alogénico de médula

ósea. La presencia de trombocitopenia con una anemia hemolítica microangiopática, y la no existencia de un diagnóstico alternativo, son suficientes para establecer un diagnóstico presuntivo de microangiopatía trombótica. En este contexto debe ser descartada la coagulación intravascular diseminada. La incidencia de la microangiopatía trombótica asociada con el cáncer es difícil de estimar debido a la posible confusión con la CID, pero puede alcanzar al 5%.

La mayoría de los casos de microangiopatía trombótica se produce en pacientes con tumores sólidos, siendo los más comunes el adenocarcinoma (estómago, mama y pulmón), pero también ha sido reconocida en pacientes con otros tumores sólidos y enfermedades malignas hematológicas.

La asociación entre microangiopatía trombótica y quimioterapia fue primeramente descrita con la mitomicina C. Subsecuentemente, se ha informado con otros agentes, incluyendo gemcitabina, bleomicina, cisplatino, CCNU, citosina arabinosa, daunorubicina, deoxicoformicina, azatioprina e interferon- α .

El SUH inducido por mitomicina puede producirse al usar la droga en cualquier tipo de neoplasia, pero se lo ha asociado más al uso en cánceres de estómago, colon, recto y mama. La incidencia es muy variable (desde menos del 2% a más del 10%). La incidencia parece estar relacionada con la dosis y raramente ocurre con dosis menores de 30 mg/m² o con menos de dos ciclos de terapia. El inicio del SUH inducido por mitomicina aparece usualmente dentro de cuatro a ocho semanas luego de la última dosis de quimioterapia, pero puede haber períodos de latencia de hasta cuatro a nueve meses desde la última dosis. Los síntomas de presentación son variables, pero habitualmente dependen de la severidad del cuadro, incluyendo disnea, debilidad y fatiga. La mayoría de los pacientes tienen hipertensión arterial y desarrollan frecuentemente edema pulmonar. Con frecuencia variable aparecen anormalidades neurológicas. Estas manifestaciones pueden sufrir exacerbaciones luego de las transfusiones de sangre. Es común que el paciente se presente con oliguria, e incluso pueda progresar a la anuria en algunos casos. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son anemia hemolítica, trombocitopenia y uremia. La severidad de la anemia es variable, y alrededor del 50% de los pacientes tienen niveles de hemoglobina de 7 g/dl o menos. El extendido de sangre periférica muestra fragmentación de eritrocitos con abundantes esquistocitos. La evidencia de hemólisis intravascular incluye reticulocitosis, niveles plasmáticos disminuidos de haptoglobina y valores séricos elevados de la enzima lactato deshidrogenasa. Los tests de Coombs son negativos. Todos los pacientes tienen plaquetopenia, con recuentos inferiores a 100.000/ml.

La mortalidad del SUH por mitomicina es alta (60 a 70%). Las muertes están relacionadas a complicaciones directas del síndrome, especialmente la falla pulmonar severa. Unos pocos pacientes pueden experimentar recuperación completa de la función renal, pero a menudo persisten en diálisis o con grados variables de insuficiencia renal.

El diagnóstico temprano exige el retiro de la droga. Las transfusiones de hematíes deberían ser evitadas o utilizadas en casos extremos, ya que usualmente no resultan en un mejoramiento sostenido del hematocrito y pueden agravar el síndrome. Los esteroides no suelen ser efectivos. La plasmaféresis se ha intentado por la presencia de complejos inmunes circulantes y logra revertir las manifestaciones hematológicas, aunque no la insuficiencia renal.

La asociación entre la microangiopatía trombótica y el trasplante de médula ósea se conoce desde el año 1980. Aunque el pronóstico se considera pobre, la presentación clínica es heterogénea, con algunos pacientes con IRA como única manifestación. En forma característica, esta patología se presenta dos a doce meses luego del trasplante y no responde al tratamiento con plasmaferesis. La irradiación corporal total y la enfermedad injerto-versus-huésped son los factores de riesgo asociados.

Si bien la plasmaferesis es el método óptimo de tratamiento de la microangiopatía trombótica, su empleo en pacientes con cáncer rara vez es efectivo, pero ante la ausencia de otro tratamiento, es lícito proponerlo en pacientes con esta complicación.

Toxicidad renal por drogas quimioterápicas

Las drogas con actividad quimioterápica que más frecuentemente se asocian con toxicidad renal son el cisplatino, la ifosfamida y el metotrexate.

El cisplatino probablemente es el agente antineoplásico nefrotóxico más extensamente estudiado. Aunque la toxicidad tubular directa puede producir IRA, el cisplatino también se ha asociado con la reducción crónica dosis-dependiente de la tasa de filtración glomerular. El cisplatino habitualmente es administrado en dosis dividida durante cinco días. La dosis máxima no debe exceder los 120 mg/m² de superficie corporal, y en presencia de disfunción renal la dosis debe ser reducida. La administración repetida hasta una dosis acumulativa de 850 mg se asocia con una reducción del 9% en la filtración glomerular en un periodo de cinco años, en comparación con una reducción del 40% en pacientes que reciben una dosis mayor. La medida de protección más ampliamente utilizada es la administración de solución salina para inducir diuresis. La American Society of Clinical Oncology considera que la amifostina (910 mg/m²) debe ser considerada para la prevención de la nefrotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia basada en cisplatino.

El empleo de metotrexate en dosis elevada (>1 g/m²) se asocia con un riesgo elevado de IRA debido a la precipitación de la droga o su metabolito, 7-OH metotrexate, en los túbulos renales. Cuando se produce IRA, la disminución resultante del clearance del metotrexate se asocia con toxicidad extrarenal (neutropenia, hepatitis, mucositis orointestinal y deterioro neurológico). La prevención de la toxicidad renal, junto con el monitoreo de los niveles de metotrexate, es crucial para prevenir la toxicidad extrarenal.

Durante la infusión y eliminación del metotrexate, se deben administrar fluidos para mantener un alto volumen urinario y se debe realizar alcalinización urinaria para mantener el pH urinario por encima de 7,5. Se debe realizar rescate con ácido fólico (50 mg cuatro veces por día) 24 horas después de cada administración de altas dosis de la droga, y se debe medir la concentración plasmática diariamente. Los pacientes con alto riesgo de toxicidad son aquellos con un nivel sérico mayor de 15 µm/l a las 24 horas, 1,5 µm/l a las 48 horas, o 0,5 µm/l a las 72 horas. Es imprescindible evitar el empleo de sustancias que inhiben el metabolismo de los folatos (trimetoprim-sulfametoxazol), que presentan toxicidad renal intrínseca (DAINEs y agentes de contraste), o que disminuyen la fracción de metotrexato unida a la albúmina (aspirina).

En pacientes con IRA establecida, el metotrexate puede ser removido por técnicas de reemplazo renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración o hemoperfusión), pero los resultados obtenidos no han sido uniformemente satisfactorios. Aunque la hemodiálisis puede reducir en un 52% los niveles de metotrexate en plasma, se han descrito rebotes post-diálisis.

Los agentes anticáncer responsables de cistitis hemorrágica son la ciclofosfamida y la ifosfamida. Manteniendo un volumen urinario elevado y administrando el protector del epitelio de la vejiga Mesna, virtualmente se elimina la cistitis hemorrágica asociada con estas drogas. La ifosfamida se ha asociado con IRA o disfunción tubular aguda. En un estudio pediátrico, el 22% de los pacientes experimentaron IRA o síndrome de Fanconi.

Síndrome venooclusivo hepático (SOS)

El daño hepático es una complicación común de la terapéutica citoreductiva y se desarrolla en el 20 al 40% de los recipientes de trasplante de médula ósea. El sitio principal de daño hepático es el sinusoides, produciendo el síndrome clínico denominado SOS. Los factores de riesgo asociados son la presencia de enfermedad hepática preexistente, el empleo de ciclofosfamida, busulfán, carmustina, tiotepa, melfalan o radiación total, la infección por CMV, y el empleo de anfotericina, aciclovir o vancomicina durante el periodo de tratamiento. La presencia de SOS precoz luego del trasplante de médula ósea es la principal complicación que conduce al desarrollo de IRA. Las manifestaciones clínicas del SOS incluyen ictericia, dolor hepático, edema y ascitis. Estas manifestaciones clínicas asociadas a la IRA simulan el síndrome hepato renal, con histología renal normal. No existe un tratamiento específico satisfactorio, aunque el defibrotide, un agente con propiedades antisquémicas, antitrombóticas y trombolíticas, ha producido resultados promisorios en un estudio reciente.

DISFUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON ICTERICIA OBSTRUCTIVA

La asociación entre ictericia obstructiva y fallo renal perioperatorio ha sido reconocida desde el año 1910 cuando Clairmont y von Haberer informaron el desarrollo de insuficiencia renal aguda, con muerte subsiguiente, en cinco pacientes luego de la cirugía por ictericia obstructiva. La etiología precisa de la disfunción renal en estos pacientes continúa siendo debatida, admitiéndose que existen trastornos hemodinámicos y de la composición de los compartimentos fluidos como causales principales.

Fisiopatología

Estudios previos han demostrado que los pacientes con ictericia obstructiva presentan alteraciones hemodinámicas y de los compartimentos fluidos, siendo la más relevantes una depleción del espacio extravascular, una depresión de la función miocárdica, y un aumento de los niveles plasmáticos del péptido natriurético atrial (ANP) y de hormonas involucradas en la retención de agua y sodio. En el estudio de Padillo y col., se constató una disminución significativa del compartimiento extravascular en pacientes tanto con ictericia obstructiva benigna como maligna.

Este hallazgo sería relevante para el manejo perioperatorio de estos pacientes, en particular cuando se reconoce cierto grado de disfunción renal.

La depleción del espacio extravascular en los pacientes con obstrucción del tracto biliar parece ser el resultado de dos fenómenos antagónicos: el balance negativo de agua y sodio debido a una natriuresis inapropiada e hipodipsia, probablemente mediado por los niveles de ANP por un lado, y una expansión relativa del espacio extracelular debido a los efectos de la hipoalbuminemia por otro.

La depleción volumétrica en pacientes con ictericia obstructiva se produce concomitantemente con una disminución del nivel de sodio plasmático asociada con una aumentada excreción urinaria del catión. Estos hallazgos paradójicos están determinados por una patente de alteraciones endocrinas específicas, involucrando un alto nivel de ANP y de renina y aldosterona.

La disfunción renal en la ictericia obstructiva también se ha asociado con cambios hemodinámicos locales relacionados con vasoconstricción renal, posiblemente mediados por el aumento de la secreción de endotelina-1 por las células del endotelio vascular renal. La endotelina-1 es un potente vasoconstrictor que se ha asociado con un aumento de los niveles de ANP así como con un deterioro de la función renal. También se ha constatado un aumento de la PGE₂ en pacientes con obstrucción biliar.

Factores de riesgo

Un análisis de regresión logística múltiple mostró que los niveles séricos de bilirrubina, renina, endotelina-1, PGE₂, y de sodio urinario; así como la edad, son predictores significativos de la disfunción renal en pacientes con ictericia obstructiva, indicando que la función renal es influenciada por la intensidad de la obstrucción biliar, el grado de depleción de volumen, el balance entre hormonas vasoactivas a nivel renal, y el estado de las hormonas que regulan el balance de sodio y agua. La etiología de la ictericia no es predictiva de la disfunción renal.

Histología

La lesión histológica más frecuente en los pacientes ictericos con IRA es la necrosis tubular aguda. Habitualmente son raras las lesiones extensas, siendo más frecuente la presencia de descamación de células individuales, edema celular, pérdida del borde en cepillo de las células del túbulo proximal, acumulación de lípidos en la zona basal, dilatación tubular y precipitación de cilindros.

Prevención y tratamiento

Sin dudas la mejor prevención de la disfunción renal en la ictericia obstructiva es mantener un adecuado volumen plasmático y resolver prontamente la obstrucción biliar. En este sentido, la expansión del volumen plasmático ha sido la medida probadamente más efectiva en estudios de experimentación animal y en protocolos clínicos.

El empleo de manitol corrige el déficit de volumen preexistente, disminuye las concentraciones plasmáticas de endotoxinas, ácidos biliares hidrofóbicos y otros compuestos tóxicos que contribuyen a la depresión de la función renal y cardiovascular, mejora la función cardiovascular mediante el aumento del gasto cardíaco y la distribución de éste al riñón, e incrementa el clearance renal de bilis acumulada a través de la mejoría de la perfusión renal.

BIBLIOGRAFÍA

Ahsan N., Palmer B., Wheeler D.: Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis. Arch Intern Med 154:1985-1994

Appel G.: Vancomycin and the kidney. Am J Kidney Dis 8: 75-1986

Aspelin P., Aubry P., Fransson S.: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. N Engl J Med 348:491-2003

Awazu M., Ichikawa I.: Alterations in renal function in experimental congestive heart failure. Sem Nephrol 14: 401-1994

Baehler R., Kotche T., Burke J.: Considerations on the pathophysiology of mercury chloride induced acute renal failure. J. Lab-Clin. Med. 90:330-1977

Barret B.: Contrast nephropathy. J Am Soc Nephrol 5: 125-1994

Barrett B., Carlisle E.: Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. Radiology 188:171-1993

Barret B., Parfrey P.: Preventing nephropathy induced by contrast medium. N Engl J Med 354:379-2006

Barza M., Ioannidis J., Cappelleri J.: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: A meta-analysis. BMJ 312:338-345-1996

Baud F., Bismuth C., Garnier R.: 4-methylpirazole may be an alternative to ethanol therapy for ethylene glycol intoxication in man. Clin Toxicol 24:463-1986

Beauchamp D., Labrecque G.: Aminoglycoside nephrotoxicity: do time and frequency of administration matter? Curr Opin Crit Care 7:401-2001

Bellomo R., Ronco C.: The kidney in heart failure. Kidney Int 53 (S66): S58-1998

Berlin M., Mercury C.: In Friberg L., Norberg G., Vouk V. (eds): Handbook on the toxicology of metals. Voll II. Amsterdam, Elsevier 1986

Better O., Stein J.: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. N Engl J Med 322:825-1990



Better O., Rubinstein I., Winaver J.: Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney Int* 51: 886-1997

Bomzon A., Jacob G., Better O.: Jaundice and the kidney. In *The Kidney in Liver Disease* 4th. M.Epstein (Edit.) Hanley and Belfus. Philadelphia. 1996

Brater D.: *Manual of Drug Use in Clinical Medicine*, 7th ed, Improved Therapeutics, Indianapolis, 1996

Buckley R., Schiff R.: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 325:110-1991

Cantu T., Hoehn-Saric E., Burgess K.: Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy. *Am J Kidney Dis* 25: 228-1995

Chertow G., Levy E., Hammermeister K.: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104:343-1998

Cockcroft D., Gault M.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-1976

Coco T., Klasner A.: Drug induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pediatr* 16:206-2004

Cronin R., Henrich W.: Toxic nephropathy. En: Brenner & Rector (ed), *The Kidney*, 5^o ed. WB Saunders, Philadelphia 1680-1711-1996

Chapman A., Gabow P., Schrier R.: Reversible renal failure associated with angiotensin converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 115: 769 -1991

Christen S., Baumelou A., Bahri S.: Acute renal failure due to sulfadiazine in patients with AIDS. *Nephron* 55: 233-1990

Darmon M., Ciroidi J., Thiery G.: Specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Critical Care* 10:211 (DOI 10.1186/cc4907) 2006

Davidson C., Hlatky M., Morris K.: Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 110:119-1989

Davidson M., Thakkar S., Hix J.: Pathophysiology, clinical consequences and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 116:546-2004

De Broe M., Giuliano R., Verpooten G.: Influence of dosage schedule on renal cortical accumulation of amikacin and tobramycin in man. *J Antimicrob Chemother* 27 [Suppl. C]: 41-1991

Dorman H., Sondheimer J., Cadnapaphornchai P.: Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine* 69: 153-1990

Fang L., Sirota R., Ebert T.: Low fractional excretion of sodium with contrast media induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 140: 531-1980



Fenves A., Allgren R.: Radiocontrast dye-induced acute tubular necrosis (ATN): Atrial natriuretic peptide (ANP) versus placebo (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6: 463-1995

Ferriols-Lisart R., Alos-Alminana M.: Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: A meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 53:1141-1996

Fillastre J., Leroy J., Legallicier B.: Toxic acute renal failure. *En: Cantarovich F, Rangoonwala B, Verho M (eds). Progress in Acute Renal Failure, Euromed Communications Ltd., New Jersey, US, 97-1998*

Fisher M., Talbot H., Maislin G.: Risk factors for amphotericin B nephrotoxicity. *Am J Med* 87:547-1989

Freed C., Bobbitt W., Williams R.: Ethanol for ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 304:976-1981
Gabow P., Kaehny W., Kelleher S.: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 61:141-1982

Goldenberg I., Matetzky S.: Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 172:1461-2005

Harbarth S., Pestotnik S., Lloyd J.: The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med* 111:528-2001

Hatala R., Dinh T., Cook D.: Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults – A meta-analysis. *Ann Intern Med* 124: 717-1996

Heyman S., Brezis M., Epstein F.: Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 40: 632-1991

Hochman J., Sleeper L., Webb J.: Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 341:625-1999

Humes H., Sastranish M., Weinberg J.: Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin-renal membrane binding interactions and dietary calcium supplementation protects against gentamicin nephrotoxicity. *J Clin Invest* 73:134-1983

Hussain S., Cheng E.: Causes and prevention of acute renal failure in the critically ill patient. *Contemporary Crit Care* 2:Nº 10-2005

Ichikawa I., Yoshioka T., Fogo A.: Role of angiotensin II in altered glomerular hemodynamics in congestive heart failure. *Kidney Int* 38 (S30): S123-1990

Jacobsen D., Mc Martin K.: Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol* 35: 127-1977

Kaloyanides G., Bosmans J., De Broe M.: Antibiotic- and immunosuppression-related renal failure. *En: Schrier R, Gottschalk C (Eds). Diseases of the kidney, Sixth Edition, Little Brown and Company, Boston, EE.UU., 1997*

Klenzak J., Himmelfarb J.: Sepsis and the kidney. *Crit Care Clin* 21:211-2005



- Knochel J.: Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *Am J Med* 92:455-1992
- Koo J., Tight R., Rajkumar V.: Comparison of once-daily versus pharmacokinetic dosing of aminoglycosides in elderly patients. *Am J Med* 101:177- 1996
- Koreny M., Delle Karth G., Geppert A.: Prognosis of patients who develop acute renal failure during the first 24 hours of cardiogenic shock after myocardial infarction. *Am J Med* 112:115-2002
- Kuiper J., Groeneveld J., Slutsky A.: Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med* 33:1408-2005
- Kurnick B., Allgren R., Genter F.: Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 31: 674-1998
- Levenson D., Skorecki K., Newell G.: Acute renal failure associated with hepatobiliary disease. In *Acute renal failure 2da*. Ed. Brenner B., Lazarus L. (Edit). Churchill-Livinstone, New York. 1988
- Lin S., Hung K., Wu F.: Mannitol-induced acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 10: 120-1995
- Lin J., Bonventre J.: Prevention of radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:105-2005
- Ljungman S., Kjekshus J., Swedberg K. for de CONSENSUS Trial Group: Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (CONSENSUS Trial). *Am J Cardiol* 70: 479-1992
- Llach F., Felsenfeld A., Haussler M.: The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure. Interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *N Eng J Med* 305:117-1981
- Lee A., Cooper M., Craig J.: The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 27:574-1999
- Mandal A., Markert R., Saklayen M.: Diuretics potentiate angiotensin converting enzyme inhibitor-induced acute renal failure. *Clin Nephrol* 42: 170-1994
- Mangano C., Diamondstone L., Ramsay J.: Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med* 128:194-1998
- McCullough P., Soman S.: Contrast induced nephropathy. *Crit Care Clin* 21:261-2005
- Meldrum D., Moore F., Moore E.: Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *Am J Surg* 174:667-1997
- Mueller C., Buerkle G., Buettner H.: Prevention of contrast media-associated nephropathy. *Arch Intern Med* 162:329-2002



Mujias S., Fouad F., Textor S.: Transient renal dysfunction during initial inhibition of converting enzyme in congestive heart failure. *Br Heart J* 52: 63-1984

Munckhof W., Grayson M., Turnidge J.: A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 37:645-1996

Nolan C., Anger M., Kelleher S.: Eosinophiluria - a new method of detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 315: 1516-1986

Odeh M.: The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 324:1417-1991

Olyaei A., Mattos A., Bennett W.: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 7:384-2001

Oster J., Materson B.: Renal and electrolyte complications of congestive heart failure and effects of therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Arch Intern Med* 152: 704-710; 1992

Packer M., Lee W., Medina N.: Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 106:346-1987

Padillo E., Cruz A., Briceño J.: Multivariate analysis of factors associated with renal dysfunction in patients with obstructive jaundice. *Brit J Surg* 92:1388-2005

Palmer B., Henrich W.: Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory agents, analgesic, and angiotensin-converting enzyme inhibitors. En: Schrier R, Gottschalk C (eds). *Diseases of the kidney*, Sixth Edition, Little Brown and Company, Boston. 1167-1997

Patel R., Savage A.: Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. *Nephron* 23:50-1979

Perazella M.: Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med* 106:459-1999

Perazella M.: Drug induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 325:349-2003

Peterson C., Collins A., Himes J.: Ethylene glycol poisoning: Pharmacokinetics during therapy with ethanol and hemodialysis. *N Engl J Med* 304:21-1981

Pierpont G., Francis G., Cohn J.: Effect of captopril on renal function in patients with congestive heart failure. *Br Heart J* 46:522-1981

Ron D., Taitelman U., Michaelson M.: Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Int Med* 144:277-1984

Rosa R., Brown R.: Acute renal failure associated with heavy metals and organic solvents. In Brenner B., Lazarus J. (eds). *Acute renal failure*. Saunders Co. Philadelphia. 1984

Rostaing L., Modesto A., Barone Cisterne J.: Insuffisance rénale aigue chez des traspantés rénaux traités par interferon alpha pour une hépatitie chronicque C. Nephrologie 17: 247-1996

Rudnick M., Goldfarb S., Wexler L.: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. Kidney Int 47:254-1995

Russo D., Minutolo R., Cianciaruso B.: Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 6:1451-1995

Schetz M., Dasta J., Goldstein S.: Drug induced acute kidney injury. Curr Opin Crit Care 11:555-2005

Schnellmann R., Kelly K.: Pathophysiology of nephrotoxic acute renal failure. En Schrier R.: Atlas of diseases of the kidney. On line edition. <http://cnserv0.nkf.med.ualberta.ca/cn/Schrier/Default6.htm>
Consultado abril 2006

Schortgen F., Lacherade J., Bruneel F.: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. Lancet 357:911-2001

Schrier R., Wang W.: Acute renal failure and sepsis. N Engl J Med 351:159-2004

Schrier R., Zolti E., Wang W.: Sepsis and acute renal failure. En Vincent J. (Edit): 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2006

Schwab S., Hlatsky M., Morris K.: Contrast nephrotoxicity: A randomized controlled trial of a nonionic and ionic radiographic contrast agent. N Engl J Med 320: 149-1989

Selkurt E.: Changes in renal clearance following complete ischemia of kidney. Am J Physiol 144: 395-1945

Shusterman N., Strom B., Murray T.: Risk factors and autcome of hospital-acquired acute rena failure. Clinical epidemiologic study. Am J Med 83: 65-1987

Singh N., Gayowski T, Marino I.: Hemolytic uremic syndrome in solid organ transplant recipient. Transplant Int 9: 68-75; 1996

Solomon R., Werner C., Mann D.: Efects of saline, mannitol, and furosevide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. N Engl J Med 331: 1416-1994

Solomon R.: Contrast-medium-induced acute renal failure. Kidney Int 53: 230-1998

Stevens M., McCullough P., Tobin K.: A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the PRINCE study. J Am Coll Cardiol 33:403-1999

Stewaert R., Boettner E., Southworth R.: Acute carbon tetracloride intoxication. JAMA 183:994-1963

Sugrue M., Buist M., Hourihan F.: Prospective study of intra-abdominal hypertension and renal function after laparotomy. Br J Surg 82:235-1995

Sugrue M., Jones F., Deane S.: Intraabdominal hypertension is an independent cause of posoperative renal impairment. Arch Surg 134:1082-1999

Sugrue M., Hallal A., D'Amours S.: Intra-abdominal hypertension and renal impairment. En Ivatury R., Cheatham M., (Edit): Abdominal Compartment Syndrome. Eureka.com. 2005

The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavia Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 316:1429-1987

The SOLVD Investigators.: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 325:293-1991

Thijs L.: The kidney in shock. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (edit): Contrib Nephrol, Basel, Karger, vol 132:26-2001

Toto R., Mitchell H., Lee H.: Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis. Ann Intern Med 115:513-1991

Tune B., Hsu C.: The renal mitochondrial toxicity of beta-lactam antibiotics: In vitro effects of cephaloglycin and imipenem. J Am Soc Nephrol 1: 815-1990

Tune B.: Renal tubular transport and nephrotoxicity of beta lactam antibiotics: Structure-activity relationships. Miner Electrolyte Metabl 263: 221-1994

Verpooten G., Giuliano R., Verbist L.: Once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. Clin Pharmacol Ther 45: 22-1989

Vilches A: Causas y mecanismos de injuria renal. En: Gotlieb D, Lancestremere R, Nadal M. (eds) Nefrología. El Ateneo. Bs As. Argentina. 104-109-1992

Wade J.: Cephalotin plus an aminoglycoside is more nephrotoxic than methicillin plus an aminoglycoside. Lancet 2: 604-1978

Wan L., Bellomo R., DiGiantomasso D.: The pathogenesis of septic acute renal failure. Curr Opin Crit Care 9:496-2003

Wang A., Bashore T., Holcslaw T.: Randomized prospective double blind multicenter trial of an endothelin receptor antagonist in the prevention of contrast nephrotoxicity (Abstract). J Am Soc Nephrol 9: 137A, 1998

Weisberg L., Kurnik P., Kurnik B.: Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. Kidney Int 41:1408-1992

Welsh F., Ramsden C., MacLennan K.: Increased intestinal permeability and altered mucosal immunity in cholestatic jaundice. Ann Surg 227:205-1998

Wijeyesundera D., Karkouti K., Beattle W.: Improving the identification of patients at risk of postoperative renal failure after cardiac surgery. Anesthesiology 104:65-2006



LIBRO
VIRTUAL
INTRAMED

Medicina Intensiva
por Dr. Carlos Lovesio

Wynckel A., Ebikili B., Melin J.: Long-term follow-up of acute renal failure caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. Am J Hypertens 11: 1080-1998

Yoshioka T., Yared A., Kon V.: Impaired preservation of GFR during hypotension in preexistent renal hypoperfusion. Am J Physiol 56: F314-1989

Yuan B., Robinette J., Conger J.: Effect of angiotensin II and norepinephrine on isolated rat afferent and efferent arterioles. Am J Physiol 258:F741- 1990

Zager R.: Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. Kidney Int 49:314-1996

Zimmerman J.: Hypothermia, hyperthermia, and rhabdomyolysis. En Albert R., Dries D. (Edit.): ACCP/SCCM Combined Critical Care Course, Orlando, 1999



ROEMMERS