

Aspectos emergentes en el fracaso renal agudo

F. J. Lavilla

Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Correspondencia: Dr. Javier Lavilla

Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra.

Avda. Pío XII, s/n.

31008 Pamplona, Navarra

E-mail: jlavilla@unav.es

INTRODUCCIÓN

En nuestro centro, condicionado por las características de los pacientes atendidos, el FRA posee un peso específico importante dentro de la atención hospitalaria que realizamos. El número de pacientes atendidos por este motivo desde enero de 1996 hasta junio de 2002 es de 829, con un incremento anual evidente. Nuestro enfoque del FRA ha cambiado a lo largo de estos años a la vista de los resultados obtenidos de un análisis periódico de los datos. Por tanto, lo que se expone a continuación es resultado de la experiencia de nuestro servicio, si bien aunque discutible, puede abrir nuevos horizontes en el enfoque del FRA en otros centros.

ETIOLOGÍA DEL FRA

FRA renal, prerenal y postrenal

En el FRA renal no existe únicamente un daño tubular (necrosis tubular aguda) sino que pueden verse implicados otros elementos del parénquima renal como el propio glomérulo. Entre los factores que pueden desencadenar un FRA renal destacan en el ámbito hospitalario los nefrotóxicos, especialmente el contraste¹⁻³ y algunos fármacos como antibióticos (vancomicina y aminoglucósidos)⁴, quimioterápicos (cisplatino y análogos)⁵, antiinflamatorios no esteroideos y anticalcineurínicos. El FRA nefrotóxico suele presentar una buena evolución, siendo al mismo tiempo susceptible de pautas de prevención. La prevención del mismo exige un enfoque multidisciplinar con la participación de distintos departamentos (radiología, farmacología, etc.). La comprobación de los niveles de creatinina antes de una prueba radiológica (principalmente en pacientes de alto riesgo —diabéticos—)⁶, y la aplicación de medidas preventivas como la hidratación y administración de n-acetilcisteína, en estos casos incluso ambulatoriamente, pueden ayudar a disminuir la nefrotoxicidad por contraste. La monitorización de los niveles de aminoglucósidos y vancomicina junto a una vigilancia de los niveles de creatinina ayuda a la detección de pacientes susceptibles de

presentar nefrotoxicidad, y a un ajuste de la posología adecuado (dosis, intervalo, hora de administración y duración del tratamiento). Nuestra atención también va dirigida a la nefrotoxicidad crónica. La administración repetida o mantenida de ciertos fármacos, puede dar lugar a la aparición de una nefropatía crónica que va a limitar la actitud terapéutica futura contra el proceso de base. Un ejemplo claro, es la nefrotoxicidad crónica por «platino»⁵. En estos casos puede ser de utilidad la preparación adecuada del paciente monitorizando su volemia y asegurando una óptima hidratación (suero fisiológico), evitando la acción conjunta de otros nefrotóxicos (contraste). Otro ejemplo de nefrotoxicidad crónica es el secundario al empleo de anticalcineurínicos en los trasplantes cardíacos o hepáticos, los cuales pueden verse beneficiados de una labor de prevención mediante un seguimiento precoz de la insuficiencia renal actuando sobre cualquier circunstancia que pueda suponer una agudización (procesos infecciosos, actos quirúrgicos, pruebas diagnósticas).

Dentro de los factores que pueden estar implicados en un FRA prerenal, la ausencia de una volemia efectiva es el más frecuente. La hipovolemia es fácil de solventar si es «absoluta», siendo consecuencia en muchos casos de un manejo incorrecto del balance hídrico. Este problema puede afectar principalmente a pacientes quirúrgicos o crónicos de larga estancia (enfermedades neurológicas, cardíacas o metabólicas). Frente a la absoluta, existe otro tipo de hipovolemia de más difícil diagnóstico y seguimiento, denominada «relativa». Esta hipovolemia «relativa» se puede asociar a una volemia corporal normal o aumentada pero mal distribuida o efectiva. Dicha hipovolemia tiene un carácter hemodinámico como ocurre en los pacientes con insuficiencia cardíaca (con un fallo de bomba por afectación de la función sistólica o por la ausencia de un ritmo cardíaco adecuado), con fallo hepático o cirrosis (síndrome hepatorenal), o en los procesos inflamatorios (infecciosos o no). También puede ser consecuencia de una volemia mal distribuida (hipoalbuminemia, tercer espacio).

Finalmente el FRA postrenal, aunque menos frecuente, no debe ser olvidado en el diagnóstico diferencial. Es importante descartar cualquier problema en este sentido, aunque el paciente esté sondado.

FRA multifactorial

Son FRA mixtos, por la coincidencia de diferentes factores etiológicos, algo que sucede sobre todo con el renal y prerenal. Dentro del mixto prerenal y renal encontramos el FRA producido por la administración de nefrotóxicos a pacientes sin una volemia efectiva. Suele tratarse de pacientes pluripatológicos ingresados en las áreas de hospitalización médicas y sobre todo quirúrgicas, en los que a veces coinciden determinados factores como hipovolemia por pérdidas no compensadas, anemia, analgésicos y/o antibióticos. También se pueden incluir pacientes sometidos a cirugía urgente cardíaca, vascular o abdominal precedidos o inmediatamente seguidos de pruebas diagnósticas con contraste, no preparados adecuadamente, con una alta incidencia de intervenciones de larga duración y con una elevada morbilidad. Este FRA multifactorial sucede también en los procesos de carácter inflamatorio. Se produce en estos casos por la acción de endo o exotoxinas, con liberación de citoquinas IL-6, TNF alfa), una vasodilatación sistémica con aumento de la permeabilidad capilar, descenso de los niveles de albúmina, una hipovolemia relativa y un deterioro de la función renal

con descenso de la natriuresis y oliguria. La intensidad del proceso inflamatorio hemos intentado catalogarlo como leve (fiebre, leucocitosis, niveles elevados de proteína C reactiva —PCR—), moderado (inestabilidad hemodinámica) o grave (oligoanuria). Un estado inflamatorio grave suele estar asociado a un FRA complejo con una gran incidencia de fallo multiorgánico, mientras que los procesos más leves se relacionan con un FRA no complicado, de buena evolución en los cuales el cuadro infeccioso que lo origina responde bien a las medidas terapéuticas no influyendo en el desarrollo posterior del FRA. Los niveles de PCR, aun siendo inespecíficos, pueden permitirnos evaluar en que grado ese estado inflamatorio puede influir sobre el FRA. Para este fin, empleamos el índice PCR/creatinina (ambas en mg/dL) cuya puntuación por encima de 5,5-6 va a favor de un componente inflamatorio predominante en el FRA. Esta situación la encontramos principalmente en pacientes con procesos infecciosos quirúrgicos o no, especialmente con un foco abdominal o respiratorio, habitualmente con presencia de un fallo multiorgánico que en los casos más graves puede tener su propia dinámica independientemente de que actuemos sobre la causa que lo desencadenó. Detectar estos pacientes en fases iniciales o de menor gravedad puede permitirnos realizar un seguimiento más intensivo de los parámetros inflamatorios (leucocitos, PCR, albúmina), volemia efectiva (balances, presión venosa), estabilidad hemodinámica y respiratoria con el fin de prever una mala evolución hacia estadios más severos.

FRA parenquimatoso y/o funcional

Como consecuencia de todo lo expuesto anteriormente y dada la frecuente multifactorialidad nos planteamos que una vez excluido cualquier problema obstructivo, evaluar el FRA como la conjunción de factores funcionales o parenquimatosos. Entre los parenquimatosos predominan los nefrotóxicos (fármacos o pigmentos). Dentro de los factores funcionales destaca la hipovolemia absoluta o relativa. La hipovolemia relativa es un fenómeno que puede ser consecuencia de cambios hemodinámicos (por fallo de bomba o caída de las resistencias vasculares periféricas), o por una mala distribución de la volemia (procesos inflamatorios, hipoalbuminemia). Además de la volemia o la estabilidad hemodinámica, otro factor a tener en cuenta y que puede potenciar el efecto de los anteriores, es la presencia de una hipoxemia secundaria a insuficiencia respiratoria o anemia severa^{7,8}.

DIAGNÓSTICO

Con todo lo anterior, el diagnóstico del FRA se dirige a conocer si predomina un componente funcional o parenquimatoso. Mantiene su actualidad el análisis del sedimento así como del ionograma en orina, siendo estudios de fácil realización y bajo costo. La determinación de los niveles de PCR o del cociente PCR/creatinina en los procesos inflamatorios, puede ayudar a evaluar que componente domina en el FRA secundario. También, la determinación de enzimas tubulares⁹⁻¹¹ y el empleo de la ecografía doppler renal (eco doppler)^{4,1} son de utilidad en la valoración del FRA. La beta 2 microglobulina (B2M) se absorbe en el túbulo proximal tras filtrarse por el glomérulo. Su presencia en orina indica una disfunción del túbulo proximal, siempre que sus niveles en sangre sean normales. Por este motivo, la validez de su

determinación en orina es limitada en procesos inflamatorios al tratarse de un reactante de fase aguda, necesitándose entonces su determinación en sangre. La n-acetilglucosaminidasa (NAG) se libera de los lisosomas presentes en el túbulo proximal indicando daño celular. Su presencia en orina permite determinar la presencia de lesión del túbulo proximal. Recientemente han surgido nuevas posibilidades de estudiar la lesión tubular (incluso de la porción distal) como sucede con la determinación de isoenzimas de la gammaglutamil transpeptidasa en orina. La determinación de estas sustancias orienta hacia una afectación parenquimatosa y pueden utilizarse en el diagnóstico de la nefrotoxicidad aguda o crónica. Permiten el seguimiento de una nefrotoxicidad aguda así como la aparición de un daño tubular en el FRA funcional que está en transición a otro más parenquimatoso (el FRA de larga duración que aparece en el fallo multiorgánico de evolución tórpida). También pueden aplicarse esas determinaciones a la evaluación de la nefrotoxicidad crónica sobre todo por quimioterápicos (con niveles valle antes del ciclo o pico después del tratamiento). La eco doppler permite la medición de los índices de resistividad (IR). Esta determinación puede verse dificultada por las características del paciente (obesidad, taquipnea) y del observador. Unos IR elevados (iguales o mayores de 0,8) se relacionan con un FRA parenquimatoso, oligúrico y de recuperación lenta. Dado el coste de estos estudios adicionales, su uso se limita a los FRA de evolución incierta y multifactorial.

TRATAMIENTO

Tratamiento conservador

El tratamiento del FRA puede ser conservador o requerir el empleo de medidas de sustitución de la función renal. El manejo conservador del FRA ha estado centrado durante muchos años en el uso de la dopamina a dosis prebeta. Su empleo generalizado y quizá excesivo, sin criterios claros de indicación no está exento de efectos secundarios. En nuestro centro se realizó un estudio «audit» revelando un abuso en la utilización de dicho fármaco sin observar influencia sobre la mortalidad, evolución del FRA o necesidad de tratamiento sustitutivo. Sólo apreciamos cierto beneficio en el FRA asociado a un proceso inflamatorio y en el contexto de un fallo multiorgánico. En consecuencia, hemos restringido las indicaciones del empleo de dopamina a su uso en ese FRA y en el FRA parenquimatoso grave oligúrico (¿cómo última solución?). El tratamiento conservador del FRA puede y debe ir más lejos, garantizando un manejo correcto del balance hidroelectrolítico mediante el empleo de la fluidoterapia como arma terapéutica (valorando incluso el acceso vascular idóneo) y los diuréticos (utilizando perfusiones y asociando diferentes mecanismos de acción con el fin de aumentar eficacia, reducir toxicidad y efectos secundarios)¹². También en coordinación con otros departamentos se debe intentar mejorar siempre que sea posible la estabilidad hemodinámica (control de la volemia efectiva, tratamiento de arritmias, empleo de drogas como dobutamina o catecolaminas) y mantener una adecuada oxigenación (recurriendo al empleo de oxigenoterapia o métodos de ventilación no invasiva — valorando su efecto sobre el retorno venoso central—)¹³. Debemos procurar una optimización del medio interno, conseguir un nivel óptimo de hematocrito (> 30%), detectar hipoalbuminemias severas (< 2,5 g/L)¹⁴ valorando un apoyo nutricional (principalmente en procesos inflamatorios)^{15,16}, emplear antioxidantes (n-acetilcisteína)^{17,18}, y supervisar el empleo de agentes farmacológicos nefrotóxicos.

Todas estas medidas pueden ser de utilidad en el tratamiento del FRA sobre todo funcional asociado a fallo multiorgánico, intentado evitar su evolución hacia otro parenquimatoso más severo^{19,20}.

Tratamiento sustitutivo

El tratamiento sustitutivo de la función renal nos ha exigido elaborar protocolos de indicación que individualizan la modalidad de técnica a aplicar. Hemos establecido un nivel óptimo de urea en sangre de acuerdo con la evolución y severidad del FRA, así como del proceso de base, conscientes de su influencia sobre la morbi-mortalidad. El FRA parenquimatoso nefrotóxico, no asociado a fallo multiorgánico y con diuresis conservada, podría tolerar cifras máximas de urea entre 2 y 2,5 g/L. En este caso, la hemodiálisis intermitente sería la técnica de elección para el control metabólico o volémico. En cambio, en el FRA grave que cursa en el contexto de un fallo multiorgánico pretendemos reducir los niveles máximos de urea incluso hasta 1,5 g/L. Este FRA sería subsidiario de un manejo con técnicas continuas, principalmente si existe un fallo cardiovascular que limita la realización de técnicas intermitentes con eficacia, un fallo multiorgánico de naturaleza inflamatoria o una incapacidad para manejar de manera adecuada el equilibrio hidroelectrolítico en aquellos pacientes con una situación clínica inestable y entradas de volumen importantes (fármacos, hemoderivados, soluciones nutritivas). En estos casos, buscamos la actuación de mecanismos de depuración por adsorción y convectivos, intentando un control metabólico progresivo y continuo en el que no se den «picos» ni oscilaciones bruscas (especialmente importante en pacientes de alto riesgo como encefalópatas o hepatópatas).

PRONÓSTICO

La evaluación del pronóstico del FRA resulta de gran interés no sólo para catalogarlo como un pro-ceso parenquimatoso o funcional sino también según su gravedad, lo cual puede tener sus implicaciones en el manejo clínico del paciente. En nuestra experiencia, el índice de severidad individual (ISI) de Liaño ha resultado de gran utilidad²¹⁻²⁴. Es un índice de fácil elaboración, a través de la presencia o no de ciertas variables clínicas (sexo, número de décadas de edad, hipotensión, oliguria, ictericia, nefrotóxicos, necesidad de respiración asistida, coma y conciencia) que otorgan una puntuación. Se establecen dos tipos de FRA con un punto de corte en 0,5, ya descrito por Liaño y confirmado en nuestro centro. Existe un FRA leve con un ISI menor de 0,5, elevada incidencia de nefrotoxicidad, diuresis conservada, no asociado a fallo multiorgánico, de baja mortalidad y escasa necesidad de tratamiento, sustitutivo. En contraposición, una puntuación elevada (mayor de 0,5) se corresponde con un FRA asociado a fallo multiorgánico, elevada incidencia de oliguria, alta mortalidad y requerimiento de tratamiento sustitutivo de la función renal, siendo determinada la evolución en gran parte por el curso de su proceso de base^{25,26}.

OPTIMIZACIÓN DEL PACIENTE CON FRA

Finalmente, la optimización del paciente con FRA debe contemplar una evaluación de parámetros de calidad de vida hospitalaria. Principalmente, evaluamos el grado de postración y nutrición. Empleando la clasificación OMS (1: asintomático; 2: sintomático ambulante; 3: en cama < 50% del tiempo; 4: en cama > 50%, 5: postrado), observamos que existe una elevada incidencia de «encamamiento» en el paciente con FRA. Esta situación se relaciona con una mayor gravedad del FRA y del proceso de base, influyendo significativamente la presencia de fallo hematológico (anemia). En este sentido estamos valorando el empleo de eritropoyetina en el FRA de larga evolución, sin pérdidas sanguíneas, con niveles bajos de PCR (< 15 mg/dL) y con adecuados depósitos de ferritina (> 200 µg/L). Respecto a la nutrición, el paciente con FRA con facilidad presenta una anorexia importante con un deficitario aporte calórico (dietas orales incompletas o desequilibradas), que sin no es seguida adecuadamente puede determinar un estado de desnutrición.

CONCLUSIONES

El FRA es un campo muy específico de la nefrología, en el que el nefrólogo a través de la aplicación de todos sus conocimientos sobre el medio interno y función renal, puede seguir profundizando y buscando nuevos modos de enfoque y tratamiento. Las características del FRA dependen en gran parte de la patología de base que lo origina o a la que se asocia, siendo subsidiario de una labor de prevención con otros departamentos en determinadas poblaciones de alto riesgo. Además el cuidado del paciente con FRA no se circunscribe sólo a los aspectos propiamente renales como el metabolismo urémico o hidroelectrolítico, sino que puede abarcar aspectos no menos importantes como la valoración del pronóstico, del estado inflamatorio, nutricional, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hetzel GR, May P, Hollenbeck M, Voiculescu A, Modder U, Grabensee B: Assessment of radiocontrast media induced renal vasoconstriction by color coded duplex sonography. *Ren Fail* 23: 77-83, 2001.
2. Dittrich S, Kurschat K, Dahnert I, Vogel M, Muller C, Lange PE: Cyanotic nepliropathy and use of non ionic contrast agents during cardiac catheterization in patients with cyanotic congenital heart disease. *Cardiol Young* 10: 8-14, 2000.
3. Gerlach AT, Pickworth KK: Contrast medium induced neplirotoxicity: pathophysiology and prevention. *Pharmacotherapy* 20 (5): 540-548, 2000.
4. Rivers J, Walter PA, Letourneau JG, Finlay DE, Ritenour ER, King VL, O'Brien TD, Polzin D: Estimation of arcuate artery resistive index as a diagnostic tool for aminoglycoside induced acute renal failure in dogs. *J Am J Vet Res* 57 (11): 1536-1544, 1996.
5. Kern W, Braess J, Kaufmann CC, Wilde S, Schleyer E, Hiddemann W: Microalbuminuria during cisplatin therapy: relation with pharmacokinetics and implications for nephroprotection. *Anticancer Res* 20: 3679-3688, 2000.

6. Choyke PL, Cacly J, DePollar SL, Austin H: Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? *Tech Urol* 4: 65-69, 1998.
7. Sural S, Sharma RK, Singhal M, Sharma AP, Kher V, Arora P, Gupta A, Gulati S: Etiology, prognosis, and outcome of post operative acute renal failure. *Ren-Fail* 22: 87-97, 2000.
8. DuBose TD Jr, Warnock DG, Mehta RL, Bonventre JV, Hammerman MR, Molitoris BA, Palier MS, Siegel NJ, Scherbenske J, Striker GE: Acute renal failure in the 21st century: recommendations for management and outcomes assessment. *Am J Kidney Dis* 29 (5): 793-799, 1997.
9. Rivers BJ, Walter PA, O'Brien TD, King VL, Polzin DJ: Evaluation of urine gamma glutamyl transpeptidase to creatinine ratio as a diagnostic tool in an experimental model of aminoglycoside induced acute renal failure in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 32: 323-336, 1996.
10. Marchewka Z, Dhigosz A: Enzymes in urine as markers of nephrotoxicity of cytostatic agents and aminoglycoside antibiotics. *Int Urol Nephrol* 30 (3): 339-348, 1998.
11. Skinner R, Pearson AD, English MW, Price L, Wyllie RA, Coulthard MG, Craft AW: Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children. *Br J Cancer* 77 (10): 1677-1682, 1998.
12. Lameire N, Vanholder R: Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol* 12 (Supl. 17): S20-S32, 2000.
13. The Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP, Allgren RL, Lafayette RA, Sayegh MH: Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol* 9 (4): 692-698, 1998.
14. Obialo CI, Okonofua EC, Nzerue MC, Tayade AS, Riley LJ: Role of hypoalbuminemia and hypocholesterolemia as copredictors of mortality in acute renal failure. *Kidney Int* 56 (3): 1058-1063, 1999.
15. Druml W: Nutritional management of acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 37 (1 Supl. 2): S89-S94, 2001.
16. Alvestrand A: Nutritional aspects in patients with acute renal failure/multiorgan failure. *Blood-Purif* 14 (1): 109-114, 1996.
17. Gartner R, Albrich W, Angstwurm MW: The effect of a selenium supplementation on the outcome of patients with severe systemic inflammation, burn and trauma. *Biofactors* 14 (1-4): 199-204, 2001.
18. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV: Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Drug Metab Rev* 31(4): 971-997, 1999.
19. García RE: Therapeutic strategies in the prevention of acute renal failure. *Ren-Fail* 19 (2): 231-235, 1997.
20. López Martínez J, Sánchez Castilla M, García de Lorenzo y Mateos A: New prospects in the treatment of acute kidney failure. *Nutr-Hosp* 11 (2): 82-93, 1996.
21. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. Liano E, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E: The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney Int Supl.* 66: S16-S24, 1998.
22. Liano F, Pascual J: Outcomes in acute renal failure: *Semin Nephrol* 18 (5): 541-550, 1998.

23. Liano F, Pascual J: Acute renal failure, critical illness and the artificial kidney: can we predict outcome? *Blood Purif* 15 (4-6): 346-353, 1997.
24. Madrid Acute Renal Failure Study Group. Liano F, Pascual J: Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 50 (3): 811-818, 1996.
25. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E: The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney Int* 66: S16-S24, 1998.
26. De Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F: Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26 (7): 915-921, 2000.