

# BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 12:  
**NEFROLOGÍA**

Tema 12.5:  
**INSUFICIENCIA RENAL AGUDA O LESIÓN RENAL AGUDA**

Dra. Jaqueline Pefaur Penna



**DRA. JAQUELINE PEFAUR PENNA**  
**FACULTAD DE MEDICINA SUR**

**Insuficiencia renal aguda o lesión renal aguda**

Definición

Epidemiología

Etiología

Pronóstico

Fisiopatología

Patología

Evaluación diagnóstica de la insuficiencia renal aguda

Prevención

Manejo médico de IRA y métodos de terapia de reemplazo en la IRA

**Definición**

Su primera descripción fue a principios del siglo XIX, por William Heberden, en 1802. Posteriormente en los inicios del siglo XX la IRA denominada entonces como enfermedad aguda de Bright fue descrita como una afección provocada por agentes tóxicos, embarazo, quemaduras, trauma o cirugías renales. Luego, durante la primera y segunda guerra mundial, se denominó nefritis de guerra o lesiones por aplastamiento. Homer W. Smith fue el que la denominó Insuficiencia Renal Aguda (IRA).

Las variaciones de su incidencia que van desde 1% a 31% y su mortalidad de 28% a 82%, reflejan el escaso consenso respecto a los criterios diagnósticos o de las definiciones clínicas de IRA, sin embargo, existe una correlación lineal entre el grado de gravedad y la evolución de la insuficiencia renal. La mortalidad aumenta en la medida en que la definición de IRA sea más severa, como aquellas que requieren terapia de reemplazo renal (TRR), en comparación con aquellas que muestran un incremento de creatinina del 25% sobre su valor basal. Por otra parte, estos incrementos aunque pequeños pero mayores a 0,3-0,5 mg/dl. son variables independientes de mayor mortalidad en pacientes hospitalarios.

Existen varias propuestas de clasificaciones de IRA que intentan clasificar la intensidad del daño (RIFLE), acercamiento clínico (SIRE), etc.

**RIFLE:** Riesgo (*Risk*), daño (*Injury*), falla (*Failure*), pérdida prolongada de la función renal (*Loss*) y fin irreversible de la función renal (*End*). Los parámetros utilizados para estratificar el deterioro agudo de la función renal son: descenso del filtrado glomerular basal, aumento de la

creatinina sérica y/o la disminución de la diuresis.

**Sire:** Es una propuesta de clasificar la insuficiencia renal aguda según factores predisponentes (*Susceptibility*), naturaleza y momento de acción de la causa etiológica (*insult*), la respuesta del riñón a la agresión sufrida (*Response*) y las consecuencias finales sobre otros órganos (*End-organ consequences*).

**AKIN:** La *Acute Kidney Injury Network* es un nuevo grupo de trabajo formado por la mayoría de los autores que constituyeron la *ADKI* y/o que sugirieron el sistema SIRE.

Se define IRA como el deterioro rápido de la tasa de filtración glomerular (horas o semanas), asociada a la acumulación de toxinas como urea, creatinina, a menudo reversible. La oliguria (débito urinario <400ml/día, o <20ml/hr) está presente en el 50% de los casos.

## Epidemiología

La verdadera incidencia de la IRA no es fácilmente determinada, dada la variedad de definiciones publicadas en la literatura, dependiendo del grado de severidad utilizado en su definición y la fuente de admisión del paciente (admisión a hospital general, a UCI, Unidades Coronarias).

La incidencia de IRA en medio hospitalarios, se estima en 49 por cada 1000 pacientes ingresados.

En un estudio epidemiológico de Madrid, se estableció que la incidencia de IRA en países desarrollados es de 200 por millón de población, definida por creatinina > de 2mg/dl. Si es medido según la necesidad de diálisis, esta es de 57 por millón de población.

El síndrome de Insuficiencia Renal Aguda (IRA) grave que requiere terapia de sustitución renal, tiene una incidencia reportada en nuestro país de 1 caso por 1000 egresos.

Por otra parte, su incidencia y mortalidad depende del diagnóstico primario de la enfermedad de base. De particular alto riesgo son los pacientes sometidos a cirugía de aneurisma de aorta abdominal, resección intestinal y cirugía cardiotorácica, síndrome de earthquakecrush (27% a 75% incidencia), como también los que sufren múltiples traumas abdominales y situaciones médicas como pobre débito cardíaco, sepsis y nefrotóxicos. Sin embargo, los pacientes sometidos a bypass coronarios (1,2%) y los con angioplastías (0,73%) tiene una muy baja incidencia de IRA.

Existen además factores de comorbilidad que aumentan el riesgo de presentar IRA como los pacientes añosos, portadores de diabetes mellitus, aterosclerosis, cáncer, enfermedad renal preexistente, alteraciones en el balance hidroelectrolítico y prescripción de drogas como AINEs o IECA. Algunos factores de riesgo son más probables que se manifiesten en ciertas circunstancias, como por ejemplo, alta incidencia en pacientes añosos con insuficiencia cardíaca de enfermedad renovascular oculta.

## **Etiología**

La clasificación de IRA es un reflejo de los conceptos fisiopatológicos, así existe la causa pre renal (75%), enfermedad parenquimatosa renal o intrínseca (25%) y la post renal (5%). La mayoría de las intrínsecas son inducidas por isquemia y/o nefrotóxicos y son asociadas a NTA (necrosis tubular aguda).

### **I.- IRA pre renal:**

Es una respuesta fisiopatológica a la hipoperfusión renal en la cual la caída potencialmente reversible de la filtración glomerular es inducida por uno de estos mecanismos:

- 1.- Verdadera hipovolemia intravascular
- 2.- Disminución del volumen circulatorio real efectivo (ej. insuficiencia cardiaca)
- 3.- Vasoconstricción intrarrenal (medio de contraste, ciclosporina, endotoxinas)
- 4.- Hipovolemia borderline en pacientes tomando drogas que comprometan la autorregulación del flujo sanguíneo renal (por ejemplo: inhibidores de ECA).

### **II.- IRA intrínseca o parenquimatosa:**

Es ocasionado por una lesión anatómica de cualquiera de las estructuras renales: glomérulos, túbulos, intersticio o vasos.

Así existen enfermedades de los grandes vasos (ejemplo: trombosis en arteria renal), de la microvasculatura renal (ejemplo: vasculitis), túbulo intersticiales (ejemplo: nefritis intersticial alérgica) y la necrosis tubular aguda (NTA) debida a isquemia o toxinas.

### **III.- IRA post renal:**

La IRA obstructiva es más frecuente en pacientes de más edad debido a enfermedades de la próstata y a cáncer de pelvis.

La obstrucción aguda intrarrenal puede ocurrir cuando hay una abrupta exposición del riñón a una carga filtrada aumentada de sustancias cristalinas insolubles (post quimioterapias de leucemias y linfomas).

En el curso de los años ha habido variaciones de la etiología de la IRA. Así en 1975 el 60% eran de causa quirúrgica o trauma, 30% de causa médica y 10% por complicaciones obstétricas. En 1980 la causa obstétrica había descendido a <3% y hubo aumento de la IRA

por causas médicas, esto refleja un envejecimiento de la población aparte de una mejoría del manejo obstétrico. Además ha ocurrido un aumento de las patologías médicas cada vez más complejas como también nuevas causas de IRA como el consumo de hierba china medicinal, litotripsia, infección por VIH, terapias con gammaglobulina EV, aciclovir, etc.

En nuestra realidad, las causas de IRA encontradas en un estudio realizado en HBLT que evaluó 79 pacientes entre los años 2000 y 2002, estas fueron:

- 1) Sepsis (48%)
- 2) Cirugía (16%)
- 3) Infección contagiosa (leptospirosis, hantavirus, malaria, cólera)
- 4) Isquemia renal (15%) (trauma, hipovolemia, shock no séptico)
- 5) Toxicidad exógena (6%) (AINE, IECA, contraste, paraquat, hongos etc.)
- 6) Toxicidad endógena (14%) (pigmentos, cristales, lisis tumoral etc.)
- 7) Glomerulonefritis/vasculitis (13%)
- 8) Loxocelismo
- 9) Nefritis intersticial alérgica
- 10) Enfermedad hipertensiva del embarazo
- 11) SHU
- 12) Obstrucción vascular renal
- 13) Obstrucción de la vía urinaria (14%)

En este estudio el promedio de edad fue 55 años (18 - 88), 48% tenían antecedentes de HTA, 23% tenían antecedentes de DM, 17% presentaban ambos antecedentes. El 58% de los casos se presentó con oliguria. En el 38% hubo etiologías múltiples de IRA

### **Mortalidad**

Cincuenta años atrás la mortalidad de IRA causada por NTA en tiempos de guerra era de 90%, al introducir la diálisis esta bajó a 50%, sin embargo, ha permanecido cerca de esta cifra hasta el día de hoy.

Ha habido mejoría en la sobrevida de la IRA por NTA aislada, pero el porcentaje de mortalidad en el contexto de falla orgánica múltiple ha cambiado muy poco en los últimos 30 años. A pesar que las técnicas de diálisis, la terapia nutricional, la terapia antibiótica, y otros cuidados de soporte han mejorado, esto es contrabalanceado por la tendencia a tratar pacientes de mayor edad, con enfermedades de mayor severidad, prevalencia de comorbilidades y el progresivo aumento de IRA en el contexto de falla orgánica múltiple.

En la experiencia del HBLT, la mortalidad global es de 47%. La mortalidad se ha relacionado con la presencia de oliguria ( $p=0.0032$ ), el antecedente de HTA ( $p=0.0189$ ), y el antecedente de DM ( $p=0.0140$ ). Sobrevivieron 42/79 pacientes de los cuales 12 permanecieron en hemodiálisis no recuperando función renal (28%).

A pesar de los intentos en predecir la mortalidad a través de modelos pronósticos como APACHE, estos no han proporcionado suficiente valor predictivo en un paciente individual. Hay escaso consenso de los factores de riesgo que puedan influir en la mortalidad; diagnóstico primario de enfermedad de base, número de órganos comprometidos en falla sistémica, edad, oliguria, duración de la disfunción renal, factores de comorbilidad (Insuficiencia cardíaca crónica, IAM, Insuficiencia respiratoria, malignidad, sepsis), así como factores derivados del tipo de reemplazo renal.

### Fisiopatología

La fisiopatología de la **falla pre renal** es la respuesta fisiológica a la hipoperfusión renal.

La hipovolemia reduce la presión sistémica sanguínea, la cual activa los barorreceptores cardiovasculares e inicia la activación del sistema nervioso simpático, el sistema renina angiotensina aldosterona y la secreción de vasopresina tanto como otros vasopresores, incluyendo endotelina. Todos estos factores actúan en conjunto para mantener la presión sanguínea y preservar el débito cardíaco y la perfusión cerebral.

El riñón responde al trastorno hemodinámico autorregulando el Flujo Sanguíneo Renal (FSR) y la Velocidad de Filtración Glomerular (VFG) a un nivel relativamente constante de presión de perfusión renal. Cuando la presión sanguínea cae, ocurre vasodilatación gradual de la arteriola preglomerular (AA) mediada primariamente por mecanismos miogénicos intrínsecos, luego para mantener la autorregulación ocurre concomitantemente vasoconstricción de la arteriola post glomerular (AE), principalmente bajo la influencia de AGII. Esto es necesario para mantener presión hidrostática capilar glomerular constante. La autorregulación del FSR y de la VFG puede ser superado bajo condiciones de severa depleción de volumen o de serio colapso circulatorio. En esa situación la declinación de VFG es causada por la falla para aumentar la resistencia vascular post glomerular, debido a los ya altos niveles de AII y vasoconstricción arteriolar aferente.

Los mecanismos de feedback glomérulo tubular estabilizan la VFG y la entrega de fluido al nefrón distal. Estos mecanismos son mediados por compleja comunicaciones entre la mácula densa y la microvasculatura renal.

Una variedad de sustancias vasodilatadoras son activadas cuando se compromete la hemodinamia sistémica (respuesta adaptativa a la vasoconstricción renal).

Una parte central de la vasodilatación protectora renal, esta mediada por la generación intrarenal de productos vasodilatadores derivados del ácido araquidónico y del óxido nítrico (NO). La angiotensina estimula la síntesis de PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub> dentro del riñón, las prostaglandinas vasodilatadores actúan para preservar la VFG en situaciones como depleción de sodio, stress quirúrgico, débito cardíaco reducido (vasodilatación arteriolar aferente y vasoconstricción arteriolar eferente). La inhibición aguda de ciclo-oxigenasa reduce la VFG y el Flujo plasmático renal en esas condiciones. Drogas que interfieren con la autorregulación

del flujo sanguíneo renal (AINEs e IECA) y el grado de filtración glomerular pueden también provocar IRA pre renal.

El Péptido natriurético aumenta la VFG con disminución de la resistencia arteriolar aferente y un aumento de la resistencia arteriolar eferente, ellos también inhiben la secreción de renina y aldosterona e interactúa con el sistema nervioso simpático.

Otro importante factor que juega un rol en la autorregulación es la serotonina, la cual es importante en la autorregulación de FPR en modelos de IRA isquémica y por nefrotóxicos.

El 20 HETE (20- ácido hidroxieicosatetraenoico) es un potente vasoconstrictor secretado por células musculares lisas de la vasculatura renal. Su inhibición bloquea la respuesta in vivo de autorregulación del FPR y VFG, y atenúa la respuesta vasoconstrictora renal a AII, endotelina, norepinefrina, y vasopresina en aproximadamente un 50%, 20 HETE también juega un rol importante en la regulación de la respuesta TGF en el riñón.

La fisiopatología en la **Falla renal intrínseca** particularmente en la NTA isquémica, se inicia con la respuesta fisiológica a la hipoperfusión renal, que al profundizarse produce cambios irreversibles y muerte de células tubulares. El segmento más sensible a la hipoxia es la médula renal que normalmente funciona al borde de la hipoxia debido a su elevada actividad metabólica necesaria para los procesos de transporte y su reducido flujo sanguíneo.

La isquemia conduce a vasoconstricción de la AA y a la pérdida del mecanismo de autorregulación de la circulación renal y del feedback glomérulo tubular. Esto se favorece por un descenso de la actividad de la sintetasa del óxido nítrico endotelial (eNOS) de acción vasodilatadora y un incremento de la endotelina poderosamente vasoconstrictora. Además, en las fibras musculares lisas de la AA aumenta el calcio intracelular que produce una respuesta mayor a estímulos vasoconstrictores como catecolaminas y angiotensina II. Otro mecanismo que podría contribuir a la caída del FG, es la obstrucción tubular causada por los cilindros ubicados en la luz tubular, lo que provocaría un aumento de la presión intratubular con desaparición del gradiente de presión transglomerular y suspensión del FG. El proceso de depleción de adenosina trifosfato (ATP) celular causado por la isquemia produce una disminución de la capacidad de las integrinas a mantener en su sitio a las células tubulares. Este fenómeno lleva a la formación de cilindros intratubulares que obstruyen la luz tubular en los segmentos distales. Las células desprendidas se encuentran en la luz de los túbulos junto con otros factores que favorecen la formación de cilindros, como exceso de Na, y la proteína de Tamm-Horsfall (expresada y secretada por las células del asa gruesa de Henle), formando un conglomerado gelatinoso que finalmente obstruye y dilata los túbulos. Estos cilindros celulares intraluminales se disuelve cuando se recupera el flujo tubular.

Otro mecanismo que explicaría el descenso del FG es la retrodifusión de sustancias filtradas por el glomérulo a través de la membrana basal dañada por la lesión, esto significa el paso directo de sustancias desde la luz tubular hacia el intersticio o capilar peritubular e incluso de elementos no reabsorbibles como la inulina (en modelo experimental).

En condiciones normales el conjunto de nefrones (2.000.000) que componen las unidades funcionales de los riñones reabsorben el 99% del Na filtrado. El mayor trabajo lo hace el

Túbulo Proximal (60% a 70% de la carga filtrada), luego el asa de Henle la porción gruesa ascendente con 35% y los segmentos distales y colectores hacen el resto.

En la IRA existe una incapacidad para retener o reabsorber el catión Na para un determinado filtrado, encontrándose una alta proporción del Na filtrado en la orina o fracción excretada de sodio (FENA) elevada. En condiciones de depleción de volumen o restricción de la ingesta de sodio, el Na urinario aislado es  $<20\text{meq/lt}$ , mientras que en la IRA es mayor de  $40\text{ meq/lt}$ .

El sodio es reabsorbido en Túbulo Proximal vía transporte pasivo (paracelular) o activo (trascelular) primario o secundario. De los primarios está la bomba  $\text{Na}+\text{K ATP}$  asa (basolateral) que además le da la energía para el transporte secundario. De los secundarios está el cotransporte con glucosa, aminoácidos, fósforo o intercambiador  $\text{Na}/\text{H}$  (responsable del 70% de la reabsorción de Na luminal).

Ambos transportadores determinan una polarización de las células tubulares renales, en condiciones normales, con una carga eléctrica de transmembrana diferente en las porciones apical y basolateral lo que genera una diferencia de potencial transepitelial en el túbulo renal. Esto facilita el transporte de Na desde la luz tubular hacia la luz capilar. Esto se consigue por unas proteínas de anclaje que permiten a los transportadores, permanecer en sus sitios habituales, así tenemos la actina, y sus proteínas asociadas como anquinina y espectrina.

La isquemia renal produce un descenso de los niveles celulares de ATP, lo que significa que estas proteínas citoesqueléticas / estructurales pierden su ubicación y por tanto la polarización de las células tubulares también se pierde y con ello la capacidad de transporte de Na desde la luz tubular a la luz capilar.

Ocurre además y tumefacción de las células tubulares comprometidas por la isquemia. Finalmente el compromiso del citoesqueleto de actina se ve alterado por el aumento de actividad de calpaina y caspasas, cisteínas –proteasas que degradan a las proteasas.

Existen cuatro fases en la IRA isquémica (NTA):

Fase inicial: Fase vasomotora, asociación de reactividad vascular y la perfusión renal, depleción de ATP e injuria oxidativa.

Fase de extensión: Estado proinflamatorio con activación de células dendríticas, macrófagos y células endoteliales, las células inflamatorias se adhieren endotelio activado de los capilares peritubulares en la medula externa, hay congestión medular y una mayor injuria hipóxica.

Fase de mantención: Restauración de células tubulares por varios mecanismos (rediferenciación y proliferación de células tubulares, diferenciación de stem cells renales y células hematopoyéticas que infiltran áreas de injuria y se diferencian en células tubulares).

Fase de reparación: Función y polaridad se restaura.

La IRA por aminoglucósidos obedece a la acumulación de estos en los lisosomas de las células tubulares, lo que inhibe la función lisosomal siendo los responsables finales del daño celular. La probabilidad de desarrollar falla renal depende de la dosis y de la duración del



tratamiento, habitualmente ocurre al 7 día de impregnación pero en el contexto de coexistencia con falla isquémica esta puede manifestarse tan precozmente como al segundo día.

La nefropatía por contraste se cree que es una combinación de los efectos vasoconstrictores directos del medio de contraste y la toxicidad tubular mediada por la generación de radicales libres. Son factores de riesgo para su presentación la DM, IC, MM, altas dosis de medio de contraste o hipoxia subyacente.

En la fisiopatología de la **IRA post renal** la obstrucción del tracto urinario puede ocurrir en los túbulos o en el sistema colector: pelvis renal, uréter o vejiga.

Independientemente del sitio de la obstrucción si esta se mantiene en el tiempo el daño renal se hace irreversible con atrofia tubular. Inicialmente se eleva la presión tubular proximal a la obstrucción la que se trasmite hacia atrás, llegando al túbulo proximal y disminuyendo así la FG. El aumento de la presión intratubular induce vasoconstricción renal secundaria y notable reducción del flujo sanguíneo renal que es mediado por AG II y tromboxano. La atrofia tubular es inducida en parte por la isquemia debida a la hipoperfusión persistente. Los túbulos obstruidos liberan un lípido quimiotáctico para monocitos y macrófagos que a su vez infiltran los túbulos liberando proteasa y radicales libres de oxígeno que contribuyen al daño tubular.

### **Evaluación e historia clínica**

La evaluación de los pacientes con IRA requiere de una anamnesis meticulosa, examen físico, evaluación del examen de orina y revisión de sistemática de procedimientos y tratamientos previamente utilizados, pruebas de laboratorio, de imágenes y eventualmente biopsia renal.

El primer paso es diferenciar si se trata de un fenómeno agudo o uno agudo sobre un daño crónico preexistente. Son de ayuda los reportes previos de urea y creatinina si se dispone, la historia de nicturia, antecedentes nefrourológicos, síntomas de larga historia urémica como polineuropatía, anemia, aunque pueden también presentarse en un cuadro agudo primario. El tamaño renal pequeño, la estructura hiperecogénica y la escasa diferenciación córtico medular en la ecografía orientan a un daño crónico. Sin embargo, también puede haber un daño crónico en pacientes que muestren riñones de tamaño normal como en la diabetes mellitus, amiloidosis, mieloma múltiple, poliquistosis renal.

Se sospecha la existencia de **IRA pre renal** cuando existe situaciones clínicas de:

Disminución del volumen efectivo: Pérdidas reales de LEC por hemorragias, vómitos, diarreas, quemaduras, diuréticos, enfermedades asociadas con pérdida de sal.

Disminución del gasto cardiaco: Shock cardiogénico, valvulopatías, miocarditis, IAM, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, embolias pulmonares, taponamiento cardiaco.

Vasodilatación periférica: Hipotensores, sepsis, hipoxemia, hipercapnia, shock anafiláctico,

tratamientos con interleukina 2 o interferón, cirrosis.

Vasoconstricción renal: uso de AINE, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, agonistas alfa adrenérgicos, sepsis, síndrome hepatorenal, hipercalcemia, medio de contraste, ciclosporina, endotoxinas.

Vasodilatación de arteriola eferente: IECA, bloqueadores de receptores de Angiotensina.

Los hallazgos que refuerzan la valoración clínica son: ortostatismo (disminución postural de la presión diastólica superior a 10 mmHg), taquicardia (incremento postural mayor 10 latidos por minuto), presión venosa yugular reducida, sequedad de piel y mucosas, este último es difícil de valorar correctamente en pacientes añosos. Puede resultar necesario monitoreo de volemia a través de PVC o catéter de Swan–Ganz. La hipovolemia no se manifiesta clínicamente hasta que el LEC ha caído un 10 a 20 %.

En la **IRA parenquimatosa** están incluidas las glomerulonefritis agudas primarias o secundarias, las enfermedades túbulo intersticiales agudas, la necrosis tubular aguda, la necrosis cortical, las vasculitis y la enfermedad ateroembólica con compromiso renal.

**La necrosis tubular aguda:** Es un término anatomopatológico que identifica la presencia de alteraciones túbulo intersticiales renales, consistentes principalmente, en fenómenos de necrosis y apoptosis de las células tubulares. En la práctica clínica se emplea, sin necesidad de estudio histológico confirmatorio, cuando otras formas de insuficiencia renal aguda se han excluido.

Estas lesiones son inducidas por causas hemodinámicas, tóxicas o ambas, y este término se emplea para designar la forma más frecuente de insuficiencia renal aguda parenquimatosa.

Las causas de NTA pueden categorizarse en:

**Hemodinámicas:** Cirugía cardiovascular, sepsis, y persistencia de causas prerenales.

**Tóxicas:** Antimicrobianos, medios de contraste yodados, inmunosupresores y quimioterápicos, antivirales, antifúngicos, anestésicos, solventes inorgánicos, pesticidas, hierbas chinas, venenos, metales pesados, radiación.

**Depósitos intratubulares:** Nefropatía aguda por uratos, mieloma, drogas, oxalosis, hipercalcemia grave.

**Pigmentos orgánicos** (toxinas endógenas: mioglobina, hemoglobina)

**Rabdomiolisis:** Mioglobinuria = Síndrome de aplastamiento, actividad muscular excesiva, convulsiones, hipertermia maligna; alteraciones metabólicas como cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, hipo e hipernatremia, hipofosfemia, hipotiroidismo severo; drogas como

fibratos, estatinas y anfetaminas, enfermedades hereditarias musculares.

**Hemoglobinuria:** Hemólisis mecánica (circulación extra corpórea, endoprótesis), transfusiones incompatibles, quemaduras, shock por calor, malaria, déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, hemoglobinuria paroxística nocturna.

Las otras causas de IRA parenquimatosa corresponden a enfermedades glomerulares como GNRP, vasculitis, nefritis intersticial, causas hematológicas como Síndrome Hemolítico Urémico (SHU)/ Púrpura Trombocitopénico Trombótico (PTT), Mieloma, Síndrome hepatorenal; causas vasculares como enfermedades vasculares de vasos grandes y de vasos pequeños como esclerosis sistémica, hipertensión en fase acelerada y necrosis cortical aguda.

El examen microscópico de orina, la albuminuria/proteinuria son importantes en el diagnóstico diferencial de la etiología de la IRA así un sedimento con proteinuria /hematuria o cilindros hemáticos considerado inflamatorio orienta a glomerulonefritis aguda (de varios tipos), vasculitis renal (de varios tipos), hipertensión acelerada y rara vez nefritis intersticial. Si están presentes se debe planificar biopsia renal junto con otros test específicos como anticuerpos antimembrana basal, ANCA, ANA, Inmunolectroforesis de proteínas urinarias y plasmáticas para precisar el diagnóstico.

El compromiso sistémico de otros órganos (uveitis, hemorragia pulmonar, artritis, serositis, compromiso vías áreas superiores, lesiones cutáneas, etc.) también orientan al diagnóstico definitivo como LES, Síndrome de GoodPasture, Granulomatosis de Wegener, Vasculitis Sistémica, Endocarditis Infecciosa, Microangiopatías trombóticas (SHU/PTT).

Tabla 1: Investigación inmunológica en pacientes con falla renal aguda

Test	
Anticuerpos antimembrana basal glomerular	Positivo en enfermedad GoodPasture
ANCA anticuerpos antiproteinasa 3 anticuerpos antimieloperoxidasa	Positivo en vasculitis sistémica, Positividad no específica, puede ser encontrado en una variedad de síndromes, incluso en infecciones. Granulomatosis de Wegener Poliangeitis microscópica
ANA	LES y otros enf. autoinmunes (Anti DNA tiene mayor especificidad para LES) Algunos positivos no tiene relevancia clínica
Inmunoglobulinas séricas	Presencia de banda monoclonal en suero u

Electroforesis de proteínas séricas Inmunolectroforesis de proteínas plasmáticas y urinarias Proteinuria de Bence Jones	orina indica Mieloma múltiple acompañada de supresión de las otras inmunoglobulinas Peak policlonal puede aparecer en muchas condiciones inflamatorias
Crioglobulinemia	Positivo en crioglobulinemias, también puede ser positivo en LES y enf. post infecciosas
Actividad del complemento C3 C4	Baja actividad del complemento en GNA post estreptocócica, GMNembrano proliferativa tipo II , GNP difusa lúpica, Endocarditis infecciosa, nefritis por shunt, y crioglobulinemia esencial
Antiestreptolisina o Anti DNA asa B	Elevados niveles en GNA post estreptocócica

El volumen urinario no es referente para el diagnóstico, ya que un 50% de los casos no son oligúricos. Se considera oliguria volumen urinario menor a 400ml/24hrs y anuria menos de 50ml/24hrs. La anuria total es infrecuente y orienta a uropatía obstructiva o trombosis arterial/venosa renal bilateral.

Una anemia marcadamente desproporcionada orienta a enfermedades hematológicas como mieloma o vasculitis con hemorragia pulmonar, y es más frecuente en edades avanzadas.

Nefritis túbulo intersticial aguda caracterizada por la presencia de infiltrados inflamatorios en el intersticio renal que puede ser debida a causas inmuno alérgicas, generalmente en relación al uso de fármacos, infecciosas o desconocidas.

Necrosis cortical, IRA causado por una coagulación intravascular total o parcelar de la corteza renal.

Para diferenciar IRA pre renal de renal se utilizan los índices urinarios como Na urinario, concentración urinarias de urea, creatinina, osmolaridad urinaria y FENa

Tabla 2

	IRA pre renal	NTA	NIA	IRA glomerular	IRA obstructiva	IRA oclusión arterial
Osm u	>400	<350	300	400	300-400	300
Na u(meq/l)	<20	>40	20	30	variable	>100
U u/U p	>10	<10	<10	variable	10	1
Cr u/ Cr P	>20	<15	>15	variable	15	<2
FENa(%)	<1	>2	<1 o >2	< o =1	variable	>80

NTA = necrosis tubular aguda; NIA = nefritis intersticial aguda; Uu/Up = urea urinaria /urea plasmática; Cru/ Crp= creatinina urinaria/creatinina plasmática.

$$FENa = \frac{U_{Na} \times P_{cr}}{P_{Na} \times U_{cr}} \times 100$$

La obstrucción arterial o venosa del riñón se manifiesta clínicamente con dolor en el flanco a veces semejando un cólico renal, hematuria, anuria si es bilateral y LDH elevada.

La exploración de la piel puede revelar nódulos subcutáneos, livedo reticularis, isquemia digital o púrpura palpable por ateroembolias, también se puede ver en casos de vasculitis. El examen oftalmológico puede mostrar cristales de colesterol por ateroembolia o evidencias de hipertensión acelerada en el fondo de ojo.

El mejor test para el diagnóstico de una oclusión arterial es la angiografía convencional, pero actualmente también lo es la angioTAC o angioresonancia. Sin embargo, ambos test tiene sus efectos colaterales como son la necesidad de utilizar medios de contraste nefrotóxicos en el primero y el riesgo de nefropatía fibrosante sistémica en el segundo. La máxima tolerancia a la isquemia del riñón es de 90 minutos, la viabilidad depende de la existencia de colaterales y a pesar que la manifestación clínica pueda ser anuria, se ha reportado éxito post revascularización hasta 47 días posterior a la oclusión, siempre que la falta de perfusión no haya sido completa.

La rabdomiolisis se caracteriza por aumento de enzimas musculares incluyendo mioglobina. Debe ser considerada en pacientes con trauma, dolor muscular, y orinas café oscuro, en 50% puede ser oligo sintomática, en el examen de orina se encuentran hemoglobina positiva sin GR en el sedimento, cilindros granulares pigmentados, aumento rápido y desproporcionado de creatinina, aumento de creatinfosfokinasa, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocalcemia, aumento del gap aniónico y desproporcionada hiperkalemia .

**IRA post renal** es causada por la obstrucción del flujo urinario por compromiso de ambos uréteres, la vejiga, o la uretra. Las principales causas en un hombre son la hipertrofia prostática o cáncer prostático, en la mujer es más raro y puede ocurrir por cirugía de pelvis, cáncer pelviano, post irradiación o neuropatía autonómica vesical.

Se manifiesta por anuria o poliuria y anuria intermitentes, síntomas prostáticos, antecedentes de patologías pelvianas o diabetes. La evaluación clínica y pesquisa de globo vesical es el primer hallazgo, luego en casos menos categóricos un volumen vesical post miccional aumentado >50 ml, orienta al diagnóstico.

Los exámenes exploratorios incluyen orina completa, urocultivo, ecografía, renograma isotópico, uroTAC, PieloTAC y Cistoscopia.

### **Prevención y manejo de IRA isquémica (IRA pre renal y NTA)**

El término pre renal es utilizado cuando la disfunción renal es enteramente secundaria a hipoperfusión y la restauración de la perfusión renal restaura completamente la función renal.

El mejor tratamiento de la NTA isquémica es prevenir su desarrollo. Así el primer paso es identificar el riesgo de los pacientes.

Pacientes de mayor riesgo de NTA:

1. Cirugía mayor (cardíacas, aneurisma de aorta abdominal, y cirugía biliar por ictericia obstructiva)
2. Sepsis
3. Hipovolemia marcada
4. Pancreatitis severa
5. Comorbilidades: IRC, ATE, DM, cáncer avanzado, desnutrición.

La expansión de volumen con solución salina previa a la exposición a la noxa (medios de contraste, cisplatino, anfotericina, hemoglobina, mioglobina) son efectivos en disminuir el riesgo de NTA.

En el caso de cirugía mayor en el pre operatorio, se debe optimizar el status de volumen intravascular, mantener una adecuada hemodinamia y débito cardíaco para asegurar la perfusión renal. No hay claridad si los coloides signifiquen alguna ventaja frente a los cristaloides en este caso. No se recomienda el uso de dopamina preventivo.

En sepsis que cursa con pérdida de volumen plasmático hacia intersticio, baja del tono muscular, depresión miocárdica, el objetivo será mantener una PCP =15 mmHg, PVC 8 a 12, PAM >65 y un débito urinario menor o igual a 0.5 ml/kg/hr. La indicación consiste en expansión de volumen (solución cristaloides/coloides), agentes vasoactivos como norepinefrina, dopamina, o fenilefrina y agentes inotrópicos como dobutamina para mejorar el débito cardíaco en caso de shock cardiogénico. La combinación de solución salina y norepinefrina es la recomendación, con este esquema se consigue doblar el débito urinario sin embargo debe cuidarse la sobre expansión de volumen.

El tratamiento de una marcada hipovolemia, es la rápida reposición de volumen para evitar una falla multisistémica producto de la injuria isquémica. Si la causa no es un sangramiento masivo, en cuyo caso debe además iniciarse reposición de sangre, la solución salina es la preferida ya que es más segura, tan efectiva como la solución con coloides y más barata.

En el caso de una pancreatitis severa, también es necesario reposición de volumen por un significativo tercer espacio.

Diuréticos: En modelos experimentales, tanto los diuréticos de asa y el manitol minimizan la injuria renal y la disfunción renal si se dan al momento de la injuria. Ambas drogas inducen

diuresis, por lo tanto, barren con los detritus celulares y cilindros que puedan obstruir el lumen tubular. Por otra parte, los diuréticos de asa disminuyen el co-transporte de NaCl en el asa gruesa de la porción ascendente de Henle, reduciendo el consumo energético protegiendo así a las células en la fase de disminución de la entrega energética y aumentando la disponibilidad de O<sub>2</sub>. El manitol puede preservar la función mitocondrial y disminuir radicales libres generados en la reperfusión tisular después de la isquemia. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, la evidencia actualmente disponible no muestra ningún beneficio de estas drogas en la prevención de NTA siendo inefectivas y más aún, posiblemente dañinas en este contexto.

En cambio, Fenoldopam, agonista de los receptores periféricos de dopamina, que experimentalmente aumenta FSR (dilata AA y AE sin cambios de GFR) y la oxigenación tisular renal, ha mostrado beneficios clínicos al disminuir la necesidad de terapia de reemplazo renal y muerte hospitalaria en pacientes que recibieron esta droga como profilaxis de IRA – NTA.

N-Acetilcisteína: Tiene un efecto vasodilatador y antioxidante.

La gran mayoría de los metanálisis muestran beneficio de N-acetilcisteína para la prevención de la nefropatía por medio de contraste, sin embargo, no hay actualmente evidencia concluyente respecto a la utilidad de esta droga en prevenir NTA tóxica .

Terapia con insulina: La glucosa es un tóxico molecular, daña la mitocondria a través de AGEs y el control de la glicemia lleva a disminuir la actividad endotelial. En los pacientes críticos la terapia insulínica intensiva (glicemia 80-100mg/dl) ha mostrado efecto renoprotector de NTA isquémica al comparar con la terapia insulínica convencional (glicemias 100-180mg/dl).

En el caso de IRA por pigmentos, la mioglobina que es directamente nefrotóxica y precipita en el espacio intratubular, el tratamiento de elección es infusión de solución salina isotónica. También se utiliza manitol y alcalinización urinaria que inhibe la precipitación de mioglobina, sin embargo, la utilización de bicarbonato puede aumentar la hipocalcemia que ocurre primariamente por el secuestro de calcio y fósforo en el músculo dañado. La hipercalcemia en la fase de recuperación (regreso del calcio secuestrado por el músculo dañado) indica que la reposición de calcio en la primera fase debe ser evitada a menos que esta sea severa o sintomática.

### **Tratamiento NTA establecida**

En la necrosis tubular aguda o IRA mediada hemodinámicamente, se espera recuperación completa de la función renal pero en días o semanas.

La NTA cursa con 4 fases: fase inicial (vasomotora), de extensión (estado proinflamatorio), de mantención (restauración de células tubulares) y la fase de reparación (restauración de función

y polarización de células tubulares). Todas ellas duran en conjunto 7 a 21 días, tiempo que demora en recuperar la función renal.

Una vez establecida la NTA, se evalúa la etiología para su tratamiento específico y el estado de volemia /hemodinamia sistémica para su óptima corrección y prevenir el empeoramiento de la función renal.

Evitar o reducir exposición a nefrotóxicos.

Se sugiere que los diuréticos no deben ser usados por tiempo prolongados sino sólo por un corto período de tiempo para el control de la volemia, sin embargo, no deben ser utilizados para retrasar el inicio de terapias de sustitución de la función renal (diálisis).

Los diuréticos son usados para convertir un paciente oligúrico en no oligúrico, sin embargo, en estudios randomizados ha sido demostrado que mejoran la diuresis pero no mejoran la sobrevida renal ni la del paciente. Por otra parte, la dopamina a bajas dosis mejora el FSR en sujetos sanos, sin embargo, en pacientes con IRA baja el FSR y aumenta la resistencia vascular renal demostrándose tanto experimentalmente como en estudios clínicos que su uso no mejora la mortalidad, y la necesidad de terapias de reemplazo renal, pero aumenta el flujo urinario en un 24%. Una variedad de otras drogas han sido probadas para reducir la duración o severidad de NTA (hormonas tiroideas, fenoldopam, péptidos natriurético atrial, nesiritide) sin resultados claros por ahora sobre su beneficio.

La corrección de la acidosis metabólica e hiperkalemia debe hacerse en todos los casos según su severidad.

La terapia de reemplazo renal (diálisis intermitente: IHD o terapias de reemplazo continuas: CRRTs) deben ser iniciadas precozmente. Las indicaciones de inicio de diálisis son: sobrecarga de volumen refractario a tratamiento, hiperkalemia  $>6,5$  meq/Lt, signos de uremia (pericarditis, neuropatía, compromiso sensorial), y acidosis metabólica PH  $<7,1$ .

El inicio precoz en pacientes con IRA se asocia con menor mortalidad, sin embargo, el momento óptimo de inicio de la diálisis no es del todo fácil de establecer. Esta debe ser antes de los síntomas clínicos o en último término orientarse con el nitrógeno ureico (80-100 mg/dl).

Tratamiento IRA Post renal: Drenaje por sonda Foley es exitoso para el manejo de la uropatía obstructiva baja, si es más alta puede ser necesario la instalación de catéter ureteral, cistostomía o nefrostomía. La participación del urólogo es requerida.

Una vez desobstruida la vía urinaria se produce poliuria osmótica post obstructiva y la hidratación con solución salina isotónica debe ser instaurada en forma precoz.

En las fases poliúricas de recuperación de NTA como en la post obstructiva es necesaria la reposición de solución salina isotónica con aporte de k por las pérdidas urinarias aumentadas.



**Bibliografía :**

- Oxford textbook of clinical nephrology , Third Edition 2005
- Manual of Nephrology Sixth Edition Robert W Schrier 2005
- Nefrología Clínica JL do Pico Journal ,Buenos aires 2009
- Up to date- D Brennan , B Rose ,J Glassock ,T Post, S Schwab , A Sheridan ; 17,1 : 2009
- Fisiopatología renal -fundamentos , 2 edición , H Rennke y B M.Denker 2007

**CASO CLÍNICO**

**Preguntas:**

1. El tratamiento en una marcada hipovolemia para evitar el desarrollo de NTA es:

- a) Dopamina
- b) Diuréticos
- c) Solución salina isotónica
- d) Manitol

R: c) Solución salina es lo realmente demostrado en pacientes con severa hipovolemia para evitar NTA.

2. Paciente mujer joven, consumidora de anfetaminas y adicta al ejercicio. Consulta por dolor muscular intenso, orina oscura y parestesias. Su diagnóstico más probable es:

- a) Vasculitis renal paucimune
- b) IRA pre renal
- c) Nefritis túbulo intersticial
- d) Rabdomiolisis
- e) NTA isquémica

R: d) Porque las anfetaminas y el ejercicio intenso pueden desencadenar rabdomiolisis y manifestarse con dolores musculares, mioglobinuria (orina oscura) y hiperkalemia e hipocalcemia (parestesias).