

Insuficiencia renal aguda en pacientes críticos

Acute kidney failure in intensive care unit

E. Roesler

Pontificia Universidad Católica de Chile

En los últimos años se han observado cambios en los paradigmas debido a la mayor incidencia de shock séptico, razón por la cual la falla renal aguda a pasado de compromiso mono orgánico (como era en los años 70) por glomerulonefritis o nefrotoxicidad hasta la falla renal aguda que se observa actualmente en el contexto de falla multiorgánica en los pacientes graves (siendo el puente entre estas dos cosas la sepsis). Hasta 50 % de los pacientes que desarrollan shock séptico y/o sepsis severa van a desarrollar IRA, y de éstos entre el 10-20 % van a requerir terapia de reemplazo renal (TRR).

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Múltiples definiciones desde el punto de vista operativo.

Definición conceptual: corresponde a una disminución de la velocidad de filtración glomerular (VFG) y de las funciones tubulares (alteración ácido-base, disminución del clearance de agua libre, hiponatremia e hiperkalemia).

La reducción en la función renal, destaca por ser:

- Brusca y sostenida en el tiempo.
- Potencialmente reversible (cerca del 90 % de los pacientes que requieren TRR, se van de alta sin requerimientos de diálisis).
- Retención nitrogenada/toxinas urémicas y desbalance electrolíticos y ácido base según la reserva funcional, destacando que su magnitud será variable según si existe o no oliguria.
- Puede asociarse a oliguria/retención hidrosalina (destacando que en estudios españoles hasta el 40 % de los pacientes que desarrolla IRA, lo hace en contexto de oliguria).

DEFINICIÓN OPERACIONAL BASADA EN BIOMARCADORES

A pesar de una serie de biomarcadores nuevos, aún todo gira en torno a la creatinina (debido a que es un examen barato, fácil de realizar, medible las 24 hrs).

Si vamos a la literatura, encontraremos mas de 35 definiciones de IRA basada en creatinina y/o débito urinario, por esta razón los datos epidemiológicos que tenemos son tan variables, ya que si definimos la IRA como un aumento en la creatina del 25 % , tendremos que eso ocurre en el 60 % de los pacientes en la UCI, mientras que si definimos la IRA

como la necesidad de TRR, vamos a encontrar que eso ocurre solamente en un 6 % de los pacientes en la UCI. Por lo tanto no solamente los datos epidemiológicos van a variar según la definición que utilicemos, si no también las maniobras terapéuticas que utilicemos.

Ha existido mucho intento por unificar definiciones con las nuevas clasificaciones que han ido apareciendo, pero el concepto que viene de los años 2000 (basándose en múltiples estudios) ha demostrado que pequeños aumentos de creatinina en los pacientes graves, significan un aumento importante en términos de mortalidad.

Estudio en pacientes cardio-operados austriacos, demuestra que la mortalidad post operatoria en relación a la creatinina se comporta en jota, destacando que en los pacientes que sube mas de 0,5 mg/dl se produce inmediatamente una inflexión en la mortalidad, aumentando hasta un 32 % . En los pacientes que disminuye la creatinina plasmática también incrementan levemente la mortalidad, lo cual tiene que ver con cirugías cardiacas mas complejas que requieren de circulación extracorpórea (CEC) mas prolongada.

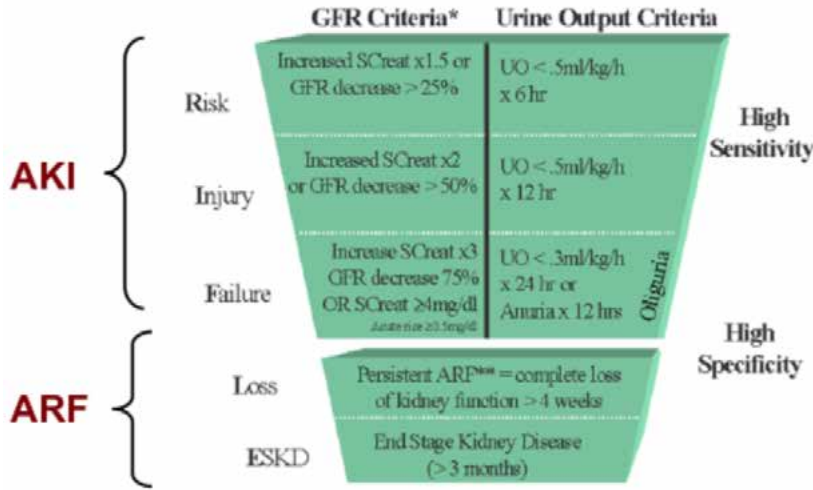
Esto a dado pie a las nuevas clasificaciones, donde encontramos la clasificación de RIFLE, que es un acrónimo que entiende la falla renal aguda como un continuo. Desde etapas muy precoces (etapa R), donde destaca un aumento en la creatinina sin un impacto en el medio interno.

En la mayoría de las unidades de pacientes críticos, esta etapa (etapa R) pasa bastante inadvertida, sin embargo es muy importante destacar que es justamente en esta etapa donde se tiene una ventana de oportunidad única para realizar todas las medidas inespecíficas (ajustar nefrotóxicos, mejorar la perfusión renal, usar inótrópos) para evitar la progresión a la siguiente etapa, con el consiguiente aumento de la mortalidad.

Cada una de las etapas que definen injuria renal aguda, se definen por aumentos de la creatinina y/o disminución del débito urinario.

Además esta clasificación define dos variables de resultados (outcome) que es lo que en la literatura aparece como insuficiencia renal aguda, definida como la pérdida de la función renal (requiriendo diálisis) por mas de 4 semanas, y la enfermedad renal crónica terminal cuando requieren diálisis por mas de 3 meses.

DIAGNOSTICO DE IRA: CRITERIOS RIFLE

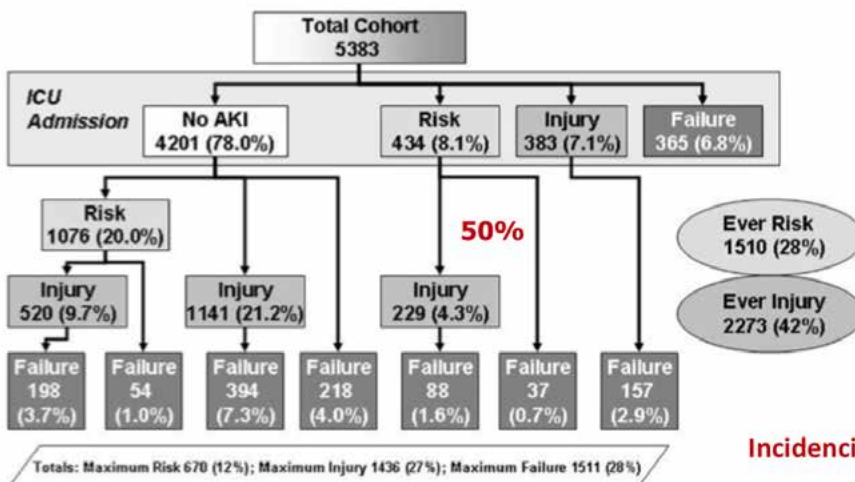


Nosotros entendemos que cuando un paciente requiere por mas de 3 meses diálisis, en el contexto de una falla renal aguda, la probabilidad de que se recupere es prácticamente cero. El grupo AKIN, que es otro grupo que ha estado estudiando, genera una clasificación simplificada con sólo 3 etapas (I, II y III) que a diferencia de la clasificación RIFLE, define la etapa I en base a un aumento de la creatinina de 0,3 mg/dl en términos absolutos. Las etapas II y III mantienen la misma definición que en la clasificación RIFLE. Por último, mencionar que retira las variables de resultado que tienen que ver con el requerimiento de TRR.

A medida que se progresa en las etapas en la clasificación RIFLE, se evidencia un costo en términos de mortalidad, llegando a cerca de un 50-60 % cuando los pacientes requieren diálisis (definición que se mantiene desde los años 60). Dicha mortalidad no ha variado significativamente en la actualidad, debido a que si bien el manejo y la indicación de TRR en los pacientes graves actualmente es mejor, se atienden pacientes mas añosos y con mayor número de comorbilidades que en el pasado.

En esta cohorte con mas de 5000 pacientes de una UCI, vemos que un 8,1 % desarrolló RIFLE R, sin embargo lo que

Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum creatinine of more than or equal to 0.3 mg/dL (≥26.4 micromol/L) or increase to more than or equal to 150 to 200 percent (1.5- to 2-fold) from baseline	Less than 0.5 mL/kg per hour for more than 6 hours
2	Increase in serum creatinine to more than 200 to 300 percent (>2- to 3-fold) from baseline	Less than 0.5 mL/kg per hour for more than 12 hours
3	Increase in serum creatinine to more than 300 percent (>3-fold) from baseline (or serum creatinine of more than or equal to 4.0 mg/dL [≥354 micromol/L] with an acute increase of at least 0.5 mg/dL [44 micromol/L])	Less than 0.3 mL/kg per hour for 24 hours or anuria for 12 hours



Incidencia AKI: 67.2%

resulta muy interesante es que un 50 % de estos pasó a etapa I (Injury), perdiéndose la ventana de oportunidad terapéutica con el consiguiente aumento en la mortalidad.

Por otro lado, si definimos IRA como necesidad de TRR, analizando un estudio multinacional con cerca de 20000 pacientes, y vemos que un 6 % de esta cohorte requiere TRR, de los cuales el 50 % lo requiere por shock séptico.

Hasta aquí, la mortalidad podría ser un marcador de que se atienden actualmente pacientes mas graves, sin quedar del todo claro si los pacientes se mueren debido a la falla renal aguda o con falla renal aguda.

Estudio SAPS II muestra que desarrollar IRA, genera un aumento en la mortalidad independiente de otros factores. Por lo tanto si se realiza un score de severidad en pacientes críticos (SAPS II) y el paciente por su score tenía un riesgo de mortalidad de un 20 %, la mortalidad aumenta inmediatamente hasta un 60 % si se agrega IRA con requerimientos de TRR. Por lo tanto los pacientes mueren debido a la falla renal aguda ya que presentan:

Acidosis metabólica: altera la contractilidad miocárdica, produce vasoplejía, compromiso hemodinámico, aumenta el catabolismo proteico, disminuye la inmunidad.

Sobrecarga de volumen: produce falla pulmonar, hipertensión abdominal, aumenta el tiempo de cicatrización.

Estado de inmunosupresión e inflamación persistentes.

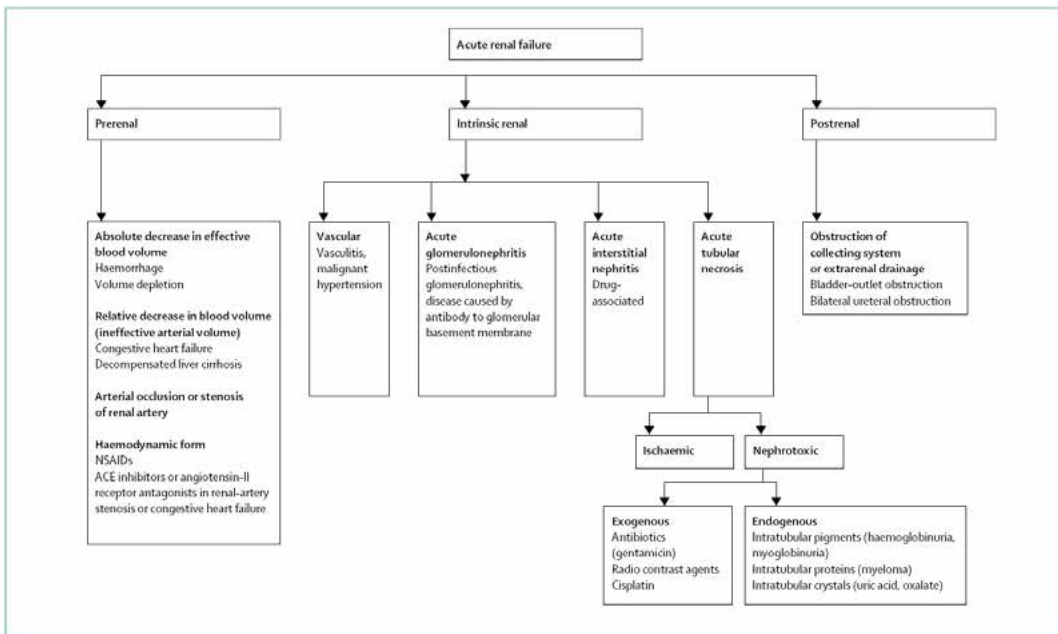
Hiperkalemias que condicionan arritmias, compromiso muscular, etc.

Por lo tanto los pacientes fallecen por razones bastantes conocidas de la falla renal.

Se muestra gráfico donde entre el 85-90 % de los pacientes que requirió diálisis debido a una falla renal grave, es dado de alta sin requerimientos de diálisis, lo que grafica que la recuperabilidad renal es relativamente alta.

Un tema importante para nosotros es la **sobrecarga de volumen en AKI**, debido a que venimos de una era bastante volumen céntrica, donde todo era pasarle volumen a los pacientes para la reanimación (en los protocolos de River del

año 2000 se pasaban 6 litros de volumen en las primeras 6 horas), lo cual se ha visto con el tiempo que resulta deletéreo. La sobrecarga de volumen es un biomarcador que los pacientes están mas graves, pero también es un promotor de falla renal y mortalidad. Existiendo congestión pulmonar, edema del miocardio, congestión hepática (sinusoides hepáticos separados por septos con edema intersticial), edema del intestino con aumento de la presión intraabdominal, edemas tisulares con alteraciones del drenaje linfático, las heridas operatorias tardan mas en cicatrizar y se infectan mas. Desde el punto de vista renal esto es importante, ya que la sobrecarga de volumen es una expresión de falla renal, pero también es un promotor de la misma, ya que al aumentar la presión intraabdominal, se produce congestión venosa y por consiguiente una reducción en la VFG, además se produce edema del intersticio renal. Por lo tanto la sobrecarga de volumen tiene un costo en términos de promover la falla renal. Estudios retrospectivos que analizan los pacientes con shock séptico, muestran que al comparar los pacientes que mueren presentan un balance de fluidos muy superior en relación a los pacientes que sobreviven. Sin embargo esto pudiese explicarse simplemente por el hecho de que los pacientes se encontraban mas graves, careciendo por lo tanto de poder para concluir que la mortalidad aumentada se debía exclusivamente a la sobrecarga de volumen. Sin embargo, el estudio de Bouchard del año 2009, demuestra como los pacientes que requieren diálisis y los que no la requieren, al presentar una sobrecarga de volumen mayor al 10 % del peso corporal en el curso de la falla renal aguda, se traduce en una mayor mortalidad independiente de las otras variables. Siendo el tiempo de la estadía que pasan con mas del 10 % de sobrecarga de volumen un factor extra a considerar. Tenemos un estudio chino donde se estudio cuales eran los predictores para que un paciente se recuperara de una falla renal aguda grave, encontrándose que la sobrecarga de volumen >10 % del peso corporal era un predictor de NO recuperabilidad de la función renal antes de entrar a diálisis.



CAUSAS DE FALLA RENAL AGUDA

Las etiologías se pueden separar en relación a si estamos frente a pacientes críticos o pacientes generales.

Este es un cuadro que se enseña en 4to de medicina, y que hoy está en descrédito porque intenta separar prerenal de renal, lo cual es muy difícil de realizar. Pero para nosotros es súper importante tener presente que la falla renal se puede producir por hipoperfusión: debido a que existe poco volumen circulante, paciente se encuentra vasodilatado o existe falla cardíaca. También pueden existir causas intrínsecas renales que pueden afectar diferentes compartimentos (intersticio, glomérulo y/o túbulo) y lo post renal que es básicamente lo que a Uds. mas les interesa, que tiene que ver con patología fundamentalmente urológica.

En los pacientes graves, tal ves no es tan fácil separar entre prerenal y post renal porque suele ocurrir en un contexto de disfunción multiorgánica y por lo tanto es muy difícil diferenciar cuanto pesa cada uno de los factores. Un estudio español publicado en relación a las causas de falla renal aguda en paciente crítico, informa incidencias de hasta un 70 % en relación a injuria renal prerenal o NTA isquémica, cirugía mayor hasta en un 25 % de los casos, shock séptico hasta en un 50 %, trauma hasta en un 25 %, hipertensión intraabdominal (HIA) no lo sabemos, y finalmente los nefrotóxicos hasta en un 15 % de los casos. Estas son causas de entrada a la unidad de paciente crítico, no son alteraciones que ocurran estando hospitalizado en la unidad.

En el shock séptico tenemos que la incidencia de falla renal aguda es dependiente de la presencia de hemocultivos positivos y la severidad del compromiso hemodinámico. De esta forma cuando vamos avanzando desde sepsis, sepsis severa hasta shock séptico (expresión mas grave de la sepsis) con hemocultivos positivos, la falla renal aguda llega hasta el 51 % .

PRERENALIDAD O INJURIA RENAL AGUDA PRERENAL

En los pacientes prerenales, por distintas razones se genera underfilling arterial (falla de bomba, vasodilatación arterial o hipovolemia real).

- Lo cual gatilla 3 ejes de respuesta neurohumoral:

- Liberación no osmótica de ADH para ahorrar agua.
- Estimulación simpática con ahorro de sodio y vasoconstricción renal
- Activación del eje renina, angiotensina, aldosterona para retener sodio y vasocontraer la arteriola eferente, manteniendo de esta forma la presión de filtración en el capilar glomerular.

Esto hace que se genere el perfil típico de los pacientes prerenales que vemos en UCI, donde aumenta la creatinina, disminuye la VFG, aparece oliguria y aumenta la concentración de orina (con densidad urinaria alta y sodio urinario bajo), lo cual habla que los riñones están funcionando bastante bien, ya que todo esto corresponde a un mecanismo adaptativo adecuado. Cuando esta situación de prerenalidad se sostiene en el tiempo o es mas severa de lo que uno quisiera, se comienzan a hipoperfundir regiones que trabajan a presiones de perfusión de oxígeno muy bajas, como la medula externa (segmento C3 del túbulo proximal) que corresponde a un segmento muy rico en transportadores que consumen ATP y mucho oxígeno. Por lo tanto, si ya trabaja a una presión parcial de oxígeno baja y se disminuye aún mas el aporte de oxígeno, se genera un miss match muy significativo entre la demanda y la entrega, que se traduce en alteraciones estructurales de las células tubulares con pérdida de integrina (que mantiene la unión hacia la membrana basal y entre ellas), perdiendo la polaridad celular, generando además fenómenos apoptóticos. De esta forma se constituye lo que conocemos como necrosis tubular isquémica, caracterizada por la pérdida de todas las funciones que comentábamos en la prerenalidad (se pierda la capacidad de ahorrar sodio y concentrar la orina, que se produce en un aumento de la fracción excretada de sodio y una osmolaridad urinaria mas baja).

Todo esto genera apoptosis (mas que necrosis) que se traduce en alteraciones estructurales en las células tubulares, por lo cual las células tubulares se desprenden hacia el lumen tubular interactuando con las proteínas Tamm Horsfall (TH), generando de esta forma unos verdaderos tapones en los túbulos, comportándose como una uropatía obstructiva. Se produce un aumento de la presión en forma retrograda hasta la capsula de bowman (la cual no debe superar los 10-15 mmHG), oponiéndose a la presión hidrostática del capilar



Imagen de cilindros granulosos que se forman por la interacción de los detritus celulares con las mucoproteínas de TH, corresponden de alguna manera el sello clínico de la enfermedad tubular aguda.

	Prerenal	Renal
Urinalysis	Hyaline casts	Abnormal
Specific gravity	1-020	1-010
Osmolality (mmol/kg)	>500	>300
Sodium (mmol/L)	<20	>40
Fractional excretion of sodium (%)	<1	>2
Fractional excretion of urea (%)	<35	>35
Fractional excretion of uric acid (%)	<7	>15
Fractional excretion of lithium (%)	<7	>20
Low-molecular-weight proteins	Low	High
Brush-border enzymes	Low	High

Tabla para comparar características de la insuficiencia renal aguda prerenal de la renal. Es importante tener presente esta clasificación desde el punto de vista conceptual, sin embargo en la práctica clínica real se encuentra bastante cuestionado.

que es la que gobierna la filtración glomerular, generando por consiguiente una caída en la VFG. Además se produce un retorno del flujo tubular hacia la circulación por áreas denudadas de la membrana basal, denominado retrofiltrado (incluyendo las toxinas).

Estas son las razones por la cual una enfermedad de origen tubular, genera una disminución en la velocidad de filtración glomerular.

En resumen tenemos que frente a una hipoperfusión renal, los riñones se adaptan a la llegada de poco flujo ahorrando agua (aumentando la osmolaridad urinaria) y sodio (sodio urinario y fracción excretada de sodio baja), destacando la ausencia de cilindros en el sedimento urinario debido a la indemnidad tubular. Sin embargo, se presenta todo lo contrario frente a una injuria estructural en las células tubulares, perdiendo esta reserva funcional que se traducía en la capacidad de concentrar la orina y ahorrar sodio, presentándose el perfil de la enfermedad tubular aguda.

En los pacientes mas graves con falla multiorgánica, dicha diferenciación clínica entre prerenal y renal no se ha logrado demostrar, ya que al comparar AKI transitoria (menos 72 horas e interpretadas como prerenales) con aquellas que son persistentes, los índices urinarios son exactamente iguales.

Por eso hoy se habla de un diagnostico que es mas bien retrospectivo, cuando vemos que al paciente se le paso la falla renal en 72 hrs o bien era puramente prerenal o estaba en una transición entre prerenalidad y la enfermedad tubular aguda. En la PUC contamos con un sedimento urinario que es muy sensible, por lo cual muchas veces hemos visto a pacientes con clara isquemia renal por su comportamiento de ahorro de sodio y agua, pero al mirar el sedimento se observan células tubulares. Por lo tanto las cosas no son siempre blanco o negro, si no más bien existen muchas situaciones clínicas en que ambos perfiles se superponen, perdiendo valor los índices urinarios.

INJURIA RENAL AGUDA POST RENAL

Experimentos del año 80, muestran como un modelo generado de uropatía obstructiva bilateral, genera caída de la VFG en consonancia con el aumento de presión en los uréteres, de manera que ya a las 4 hrs la VFG cae un 50 % del basal y a las 48 hrs la VFG es sólo un 2 % del basal.

El comportamiento del flujo sanguíneo renal presenta una respuesta trifásica, lo cual resulta muy interesante, ya que en una etapa inicial al ligar los uréteres comienza a aumentar la presión en los mismos, aumentando el flujo sanguíneo renal

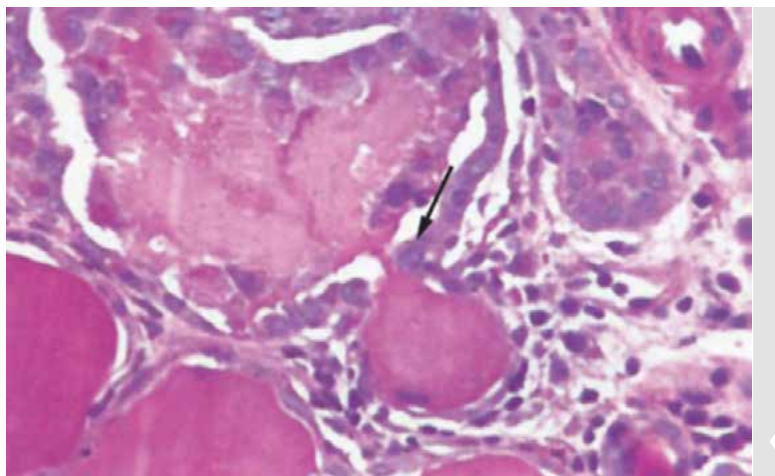


Imagen con túbulo proximal, muestra dilatación y descamación (ya que debería haber ribete en cepillo) en el epitelio tubular, generando liberación de PG por las células tubulares. En este proceso también se activan cascadas de señalización pro fibróticas, que explican la fibrosis que se observa luego de 6 semanas de ligadura de los uréteres en los modelos clásicos con falla renal irreversible.

en los primeros 90 minutos por liberación de prostaglandinas (PG) que generan vasodilatación de la arteriola aferente. La presión en los uréteres comienza a llegar a un plateau con una serie de alteraciones miogénicas que impiden que los uréteres sigan dilatándose (por lo cual los uréteres no van a reventar con una uropatía obstructiva), sin embargo a medida que la presión comienza a alcanzar ese plateau se produce una especie de retrofiltrado por el fornix calicial y comienza a aparecer vasoconstricción, lo cual genera que el flujo sanguíneo renal disminuya significativamente, siendo a las 24 hrs el 70 % del flujo sanguíneo basal y a los 30 días sólo un 22 % del basal.

Estudio de Wilson de los años 70, también corresponde a un modelo de obstrucción bilateral, donde si la obstrucción es mayor a 2 semanas de evolución y luego se libera, la VFG llega a ser cerca de un 15 % del basal, sin embargo cuando es mayor a 6 semanas no se observa mejoría en la capacidad de concentración de orina ni en la VFG. Por lo tanto los cambios estructurales del glomérulo y los túbulos, tienen una cierta cadencia que se encuentra bien descritas en los modelos con uropatía obstructiva bilateral. Primeros días se comienzan a atrofiar células del túbulo distal, luego del túbulo proximal (defectos en la capacidad de concentración urinaria y la diuresis post obstructiva). Al primer mes el 50 % de la médula y corteza se encuentra atrofiada, y sobre el mes ya comienzan a aparecer los cambios glomerulares y por lo tanto la irreversibilidad del fenómeno, lo cual va a tener una traducción ecográfica. En la práctica clínica se solicitan estudios de imágenes para evaluar el espesor de la corteza renal, siendo la reducción de la misma, la expresión morfológica de estos cambios que van ocurriendo en la medida que va pasando el tiempo frente a una obstrucción. Por lo tanto nos permite evaluar si se obtendrá algún beneficio al resolver la obstrucción.

En resumen, frente a una uropatía obstructiva se producen una serie de alteraciones en las funciones tubulares, siendo probablemente una de las más importante la pérdida en la capacidad para concentrar la orina que da cuenta en gran parte del fenómeno de la diuresis post obstructiva (no hablamos de poliuria post obstructiva, porque a veces tiene un perfil más parecido a la diabetes insípida nefrogénica, donde los riñones pierden la capacidad de concentrar la orina debido a que no responden a ADH, mientras que otras veces están devolviendo el sodio que se ganó durante la oliguria). También se presentan trastornos en la acidificación urinaria con acidosis metabólica, trastornos en la excreción del potasio, en la absorción de sodio, y algunos trastornos en el transporte de glucosa.

Laboratorio en uropatía obstructiva (UO).

- Acidosis metabólica hiperclorémica (con AG normal).
- Trastornos del potasio.
- pH urinario relativamente alcalino (>5,5) para la acidosis metabólica.
- Sodio urinario alto (>40 Meq/l).
- Orina diluida (Densidad U <1010 y Uosm <300).

- Sedimento de orina variable dependiendo de la causa de la UO.
- Tendencia a la hipernatremia en la diuresis post obstructiva. Existen dos patrones de diuresis una vez liberada la obstrucción cuando no se ha perdido completamente la función renal:
- Patrón tipo diabetes insípida nefrogénica donde la poliuria es fundamentalmente acuosa por pérdida en la capacidad de los túbulos para responder a la ADH. Pacientes tienden a la hipernatremia.
- Patrón tipo poliuria osmótica o con pérdida de sal (Salt Wasting) que se observa fundamentalmente en paciente que han ganado mucho volumen en el periodo de oliguria y lo que hacen es devolver el sodio.

Se debe tener mucho cuidado con la reposición de volumen, debido a que existe la fantasía de que se van a dañar los riñones si no lo hacemos, sin embargo muchas veces empezamos a perpetuar la poliuria, y cuando se perpetúa la poliuria se comienza a lavar la médula (rica en urea y sodio) y por lo tanto el riñón pierde la posibilidad de recuperar la capacidad para concentrar orina.

Uno más o menos podría predecir cuales son los pacientes de mayor o menor riesgo de desarrollar poliuria post obstructiva. Si un paciente no tiene edema, no desarrolla falla cardiaca, no desarrolló falla renal significativa, y no tiene alteraciones del sensorio que den cuenta de algún trastorno acido-base o uremia importante, probablemente tenga un riesgo relativamente bajo de hacer poliuria post obstructiva, y es un paciente que eventualmente podría manejarse regulando la diuresis con ingesta oral de líquidos y sólo frente a la eventualidad de presentar signos de hipovolemia o diuresis >200 ml/hora reponer volumen por vía endovenosa. Por otro lado tenemos los pacientes de alto riesgo, que corresponden a aquellos que llegan sobrecargados de volumen, con edema pulmonar agudo, falla cardiaca, alteraciones del status mental por trastornos metabólicos fundamentalmente y con antecedentes de obstrucción crónica, en ellos se debería comenzar a reponer volumen en forma prácticamente inmediata, pero sólo la mitad del volumen urinario, no el 100 %. Porque evidentemente estos pacientes que llegan sobrecargados de volumen, las primeras 12-24 hrs van a estar devolviendo el sodio que ganaron y si reponemos el 100 % sólo vamos a perpetuar y acentuar el problema.

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS: IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN PRECOZ

Nosotros en la falla renal aguda tenemos pocas maniobras terapéuticas, por lo cual la mayoría de la investigación se centra en prevención y en TRR.

Existen diferentes settings, donde los factores de riesgo (FR) para falla renal aguda están bien definidos.

Dentro de los FR más importantes para desarrollar nefropatía por contraste tenemos: enfermedad renal crónica de base (especialmente con VFG <40ml/min), diabetes, falla cardiaca e hipovolemia (el contraste es muy viscoso, por lo tanto cuando los pacientes están hipovolémicos o con falla cardiaca, se produce mucha vasoconstricción, se concentra el contraste

en el lumen tubular y produce mucha nefrotoxicidad). También están definidos los factores de riesgo en cirugías

- Emergency Surgery, especially when the patient has sepsis or hypovolaemia.
- Intraperitoneal Surgery.
- CKD (GFR < 60 ml/min).
- Diabetes
- Heart Failure
- Age over 65 yrs
- Liver disease
- Perioperative nephrotoxics (In particular NSAIDs)

mayores (ver Tabla)

En la clasificación RIFLE, la etapa R es la mas precoz, la menos especifica, pero la mas sensible. Siendo probablemente la etapa mas importante, ya que es aquí donde se tiene la ventana de oportunidad para evitar que el problema continúe progresando, con el consiguiente aumento en la mortalidad. Existe mucha investigación en biomarcadores que se eleven en forma mas precoz que la creatinina en sangre y orina, pero es muy difícil que vayan a superar a algo tan sencillo y barato, de disponibilidad las 24 horas y con literatura de hace mas de 50 años como la creatinina.

Estudio sobre el NGAL → es una molécula que es constitutiva de los túbulos para defenderse del estrés oxidativo, y que aparece muy precozmente en sangre y orina en la falla renal. Estudio realizado en niños cardio-operados, se muestra que en aquellos que desarrollaron falla renal aguda, en las primeras 2 horas el NGAL en sangre se disparó en comparación a aquellos niños que no la desarrollaron, mientras que la creatinina se eleva recién a las 24 horas. Por lo tanto el NGAL es un biomarcador claramente mas precoz de falla renal aguda, sin embargo pareciera que esto no se traduce en un salto cuántico en términos del manejo de los pacientes. La cistatina, biomarcador que no es dependiente de la masa muscular ya que se encuentra presente en todas las mitocondrias del organismo, se eleva 48 horas antes que la creatinina en modelos de nefropatía por contraste.

PREVENCIÓN DE AKI: ADMINISTRACIÓN DE VOLUMEN

Algunas cosas sobre la expansión de volumen y los efectos deletéreos de la sobrecarga de volumen sobre el riñón.

No existe ningún estudio que demuestre que los fluidos son superiores al placebo, nadie sabe que pasarle volumen a un paciente con falla renal aguda sirva de algo, ya que los pacientes pierden la capacidad de regular los flujos, por lo cual el aporte de volumen no aumentaría linealmente el flujo renal en los modelos experimentales. No existe ninguna evidencia donde el aporte de volumen vaya a revertir una falla renal ya establecida. Muchas veces la corrección no pasa por aportar volumen, si no mas bien por mejorar el tono de los vasos, la función de bomba, redistribuir los flujos y mejorar la perfusión renal, lo cual no es sinónimo solamente de aumentar la volemia total, sino mas bien la volemia efectiva. Sin embargo existen algunas situaciones clínicas donde las

soluciones isotónicas han sido evaluadas en la prevención de AKI, ejemplos claros son la utilización de contraste, de anfotericina, en la precipitación intratubular de cristales por sulfa, metotrexato o Aciclovir; y en la rhabdmiolisis.

Estudio de Mueller hace alusión a las soluciones isotónicas, donde comparó para nefropatía por contraste una solución isotónica con suero salino al medio y claramente los pacientes con suero salino al medio hacían mucha mas falla renal aguda por contraste.

La discusión hoy en día está prácticamente zanjada si el fluido a utilizar debe ser un cristaloides o un coloides, estando prácticamente fuera la utilización de coloides. Existen varios estudios retrospectivos que comparan los pacientes que desarrollaron falla renal aguda vs los que no la desarrollaron, observando que la carga de coloides fue significativamente mayor en aquellos que la desarrollaron. Dentro de los coloides (las gelatinas) probablemente los almidones sean los mas peligrosos, debido a su capacidad de producir nefrosis osmótica por su alto peso molecular.

El año 2012 salieron dos trabajos sumamente interesantes, que compararon el uso de HES de alto peso molecular (130 Kdalton) vs un cristaloides puro como el Ringer acetato en sepsis, destacando que los pacientes que recibieron HES tuvieron mas incidencia de mortalidad y requerimientos de TRR, sin ocupar menos volumen (hay un mito que si pasas un litro de HES vas a ocupar menos volumen que si pasas un litro de solución salina y eso no es verdad, existiendo además mas riesgo de falla renal). En situaciones particulares de pacientes, con mucha dilatación esplénica como los cirróticos, probablemente el combatir infecciones como la peritonitis espontanea con coloides mas antibióticos, sea mejor que con antibióticos solos (demostrado en el trabajo de Vicente Arroyo). Por lo tanto al tratar la infección sin expandir la volemia renal efectiva, se observa una incidencia de falla renal muy superior, y esto se debe a que los pacientes cirróticos tienen una circulación especial, están muy dilatados, tienen secuestro de volumen debido a un tercer espacio, lo cual condiciona una gran hipovolemia efectiva. En este estudio se midió renina plasmática, observando que aquellos que desarrollaron falla renal tenían niveles de actividad de la renina en plasma muy superior, lo mismo ocurrió en aquellos que solo recibieron cefotaxima, por lo tanto hay situaciones donde corregir la hipovolemia con coloides puede prestar beneficios.

MANEJO Y PREVENCIÓN DE AKI: USO DE VASOPRESORES Y SOPORTE HEMODINÁMICO

Durante mucho tiempo se ha pensado que la norepinefrina podría ser deletérea, debido que al activar receptores alfa podría reducir el flujo renal. Sin embargo los estudios que concluyen esto han sido realizados en voluntarios hipertensos esenciales, no evaluando pacientes hipotensos y vasodilatados (shockeados). Por lo cual no reflejan el efecto en la circulación renal normal ni tampoco en los pacientes que nosotros tratamos con vasopresores. Por lo tanto no está demostrado que la norepinefrina genere mas daño en

los riñones, generando incluso un aumento en la presión arterial media (PAM), aumentando el flujo renal, disminuyendo la resistencia vascular y por lo tanto mejorando la VFG en modelos experimentales. Concluimos entonces que la hipotensión es mucho más dañina que todo efecto teórico vasoconstrictor.

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS: DIURÉTICOS

Argumentos sobre el porque utilizarlos: eventualmente podrían producir cierto lavado sobre los túbulos, ya que podrían remover los "tapones" que se producen en los túbulos, y además el pasar de una falla renal oligúrica a una no oligúrica podría mejorar los resultados en términos de morbilidad. Además sabemos que al usar diuréticos bloqueamos algunos transportadores que consumen mucho oxígeno, por lo cual se podría estar disminuyendo la demanda metabólica de los túbulos, por último se inhibe la enzima que metaboliza la prostaglandinas (PgE2), por lo cual se debería vasodilatar más la arteriola aferente y de esta forma mejorar la VFG.

Sin embargo el uso de diuréticos tanto en las estrategias preventivas como terapéuticas para la falla renal, no ha demostrado reducir los requerimientos de TRR, acortar la duración de la falla renal ni disminuir la mortalidad. Mas bien por el contrario, podrían producir efectos deletéreos porque reducen la volemia efectiva que actúa como un estímulo adrenérgico, pudiendo producir vasoconstricción paradójica y disminución de la perfusión renal. Sabemos además que en presencia de sodio a nivel tubular, se activa la mucoproteína de TH que tiende a formar multímeros pudiendo agravar la

formación de estos tapones, y por otro lado al aumentar la llegada de cloro a la macula densa engaña al feed back túbulo-glomerular y produce vasoconstricción paradójica. Por último, mencionar que producen cierta tranquilidad en el tratante debido a que ven que el paciente está orinando. Sin embargo existen situaciones en las que deben usarse los diuréticos, como en el caso de sobrecargas de volumen intratables.

DOPAMINA EN DOSIS RENALES

A los cardiocirujanos les gusta mucho utilizar la dopamina en el post operatorio, debido a que en dosis que son consideradas renales (2-5 ug/kg/min), en teoría induciría vasodilatación y natriuresis, debido a que inhibe a la sodio potasio ATPasa del túbulo, por lo tanto en teoría podría ayudar a mejorar la perfusión renal y generar natriuresis. Sin embargo su uso hoy en día está proscrito, y las recomendaciones internacionales de manejo en la falla renal, desaconsejan el uso de la dopamina. La mortalidad no se modifica al utilizar dopamina y existen trabajos que muestran que en los pacientes que tienen insuficiencia renal aguda los índices de resistencia renal podrían aumentar con la dopamina (efecto paradójico), mientras que en los pacientes sin falla renal, los índices resistivos disminuyen con la dopamina (aquí algo vasodilatan). La farmacocinética es muy impredecible, si se toma un grupo de personas sanas y les prescribes dosis renales de dopamina, el coeficiente de relación entre la dosis proscrita y la plasmática es muy mala, como además la dopamina se elimina por los riñones, tiende a acumularse mucho mas en

Chapter 2.1: Definition and classification of AKI

2.1.1: AKI is defined as any of the following (*Not Graded*):

- Increase in SCr by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) within 48 hours; or
- Increase in SCr to ≥ 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days; or
- Urine volume < 0.5 ml/kg/h for 6 hours.

Section 3: Prevention and Treatment of AKI

Kidney International Supplements (2012) 2, 37-68; doi:10.1038/kisup.2011.33

3.1.1: In the absence of hemorrhagic shock, we suggest using isotonic crystalloids rather than colloids (albumin or starches) as initial management for expansion of intravascular volume in patients at risk for AKI or with AKI. (2B)

3.1.2: We recommend the use of vasopressors in conjunction with fluids in patients with vasomotor shock with, or at risk for, AKI. (1C)

Chapter 3.3: Glycemic control and nutritional support

- 3.3.1: In critically ill patients, we suggest insulin therapy targeting plasma glucose 110–149 mg/dl (6.1–8.3 mmol/l). (2C)
- 3.3.3: We suggest to avoid restriction of protein intake with the aim of preventing or delaying initiation of RRT. (2D)
- 3.3.4: We suggest administering 0.8–1.0 g/kg/d of protein in noncatabolic AKI patients without need for dialysis (2D), 1.0–1.5 g/kg/d in patients with AKI on RRT (2D), and up to a maximum of 1.7 g/kg/d in patients on continuous renal replacement therapy (CRRT) and in hypercatabolic patients. (2D)
- 3.3.2: We suggest achieving a total energy intake of 20–30 kcal/kg/d in patients with any stage of AKI. (2C)

Chapter 3.4: The use of diuretics in AKI

- 3.4.1: We recommend not using diuretics to prevent AKI. (1B)
- 3.4.2: We suggest not using diuretics to treat AKI, except in the management of volume overload. (2C)

Chapter 3.5: Vasodilator therapy: dopamine, fenoldopam, and natriuretic peptides

- 3.5.1: We recommend not using low-dose dopamine to prevent or treat AKI. (1A)
- 3.5.2: We suggest not using fenoldopam to prevent or treat AKI. (2C)
- 3.5.3: We suggest not using atrial natriuretic peptide (ANP) to prevent (2C) or treat (2B) AKI.
- 3.7.1: We suggest that a single dose of theophylline may be given in neonates with severe perinatal asphyxia, who are at high risk of AKI. (2B)

Section 4: Contrast-induced AKI

Kidney International Supplements (2012) **2**, 69-86; doi:10.1038/kisup.2011.34

- 4.3.2:** We recommend using either iso-osmolar or low-osmolar iodinated contrast media, rather than high-osmolar iodinated contrast media in patients at increased risk of CI-AKI. (1B)
- 4.4.1:** We recommend i.v. volume expansion with either isotonic sodium chloride or sodium bicarbonate solutions, rather than no i.v. volume expansion, in patients at increased risk for CI-AKI. (1A)
- 4.4.2:** We recommend not using oral fluids alone in patients at increased risk of CI-AKI. (1C)
- 4.4.3:** We suggest using oral NAC, together with i.v. isotonic crystalloids, in patients at increased risk of CI-AKI. (2D)
- 4.5.1:** We suggest not using prophylactic intermittent hemodialysis (IHD) or hemofiltration (HF) for contrast-media removal in patients at increased risk for CI-AKI. (2C)

la falla renal, con el consiguiente riesgo de salirse del rango de seguridad (2-5 ug/kg/min), pudiendo aparecer efectos pro arritmogénicos o de vasoconstricción esplácnica. Hemos visto isquemia intestinal por hipoperfusión esplácnica severo.

Actualmente se están buscando criterios de ingreso a diálisis, previo a que aparezcan las indicaciones absolutas clásicas. *Importante la ingesta proteica recomendada por peso, aunque ese aporte suponga necesidad de diálisis.