

11224
Rej.
7.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

**INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN EL
PACIENTE CRITICO.**

T E S I S

Que para obtener el título de:

Especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico

P r e s e n t a :

Dr. Juan Carlos Sánchez Arguedas

Jefe del Curso y Director de la Tesis: DR. MARIO SHAPIRO R.

México, D. **TESIS CON
FALLA DE ORIGEN: 1983**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1-INTRODUCCION	pág. 1
2-FISIOLOGIA RENAL.....	pág. 3
3-PATOLOGIA DE LA IRA	pág. 13
4-FISIOPATOLOGIA DE LA IRA.....	pág. 16
5-CLASIFICACION Y ETIOLOGIA DE LA IRA.....	pág. 27
6-DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA IRA.....	pág. 30
7-CUADRO CLINICO DE LA NTA.....	pág. 34
8-UTILIDAD DE LOS INDICES URINARIOS DIAG- NOSTICOS DE IRA EN EL PACIENTE CRITICO...	pág. 40
9-TRATAMIENTO DE LA IRA.....	pág. 45
10-BIBLIOGRAFIA.....	pág. 56

INTRODUCCION

El abrupto cese de la función renal puede ocurrir en muy diversos procesos patológicos (1,2,3,4,5,6), y por lo tanto concierne a diferentes especialidades dentro de la medicina.

A pesar del advenimiento de muchos avances en años recientes, tales como la amplia disponibilidad de la diálisis y su institución temprana (1,2,3,7,8), la utilización de la nutrición parenteral (9), las tasas de mortalidad en la insuficiencia renal aguda parenquimatosa permanecen alarmantemente altas (1,2,4,5,7,10), sobre todo en el paciente críticamente enfermo (11,12,13,14,15,16,17,18), de ahí que su presentación en este grupo reviste especial importancia.

Definiciones:

Se define la insuficiencia renal aguda (IRA) (6,10,19), como la aguda elevación de la creatinina sérica a más de 2.0 mgr/dl. En base a la evaluación clínica inicial, a los estudios de laboratorio y de gabinete, así como a la observación de su evolución, la IRA se clasifica en: A)-Azotemia prerenal: cuando se desarrolla insuficiencia renal con un volumen urinario \leq 500 ml/día en asociación con depleción de volumen, insuficiencia cardíaca congestiva o hipotensión transitoria, retornando a la función renal normal dentro de 24-72 horas posteriores a la corrección del factor causal y que además presenta ausencia de cilindros celulares en el urianálisis y que se acompaña de índices urinarios característicos para esta entidad. B)-Insuficiencia renal aguda parenquimatosa: cuando hay progresión de la azotemia a pesar de la corrección de las causas hemodinámicas de la insuficiencia renal, con presencia de cilindros celulares (excluyendo los cilindros eritrocíticos) en el urianálisis y ausencia de obstrucción del tracto urinario en estudios radiológicos, sonográficos o postmortem, pudiendo ser oligúrica si se

acompaña de un volumen urinario ≤ 400 ml/día o no oligúrica si se acompaña de un volumen urinario ≥ 600 ml/día (14,19). G)-Azotemia postrenal: cuando hay diuresis inmediatamente posterior a la colocación de un cateter vesical o por demostración radiológica o ultrasonográfica de obstrucción ureteral bilateral, o unilateral en riñón único, o bien en el cuello vesical, con retorno a la función renal normal dentro de 24-72 horas posteriores a la corrección de la obstrucción.

El apropiado diagnóstico de la causa de la disfunción renal y el entendimiento de los posibles mecanismos fisiopatológicos, puede conducir a un manejo más adecuado del paciente (14,19,20,21), de ahí la importancia fundamental que tiene el poder discernir de aquellas causas potencialmente reversibles de IRA (azotemia prerrenal o postrenal) de aquellas que no lo son (necrosis tubular aguda), ya que el manejo y el pronóstico son fundamentalmente diferentes (10,14,19).

La necrosis tubular aguda (NTA) es el término que se utilizará a pesar de tener inferencias anatomopatológicas y que puede no reflejar estrechamente la patogenia subyacente, ya que otros nombres tales como nefropatía vasomotora, nefritis tubulo-intersticial, nefrosis de la nefrona inferior (2,22), no han ganado aceptación general.

FISIOLOGIA RENAL

El riñón es un órgano fundamental para mantener la homeostasis del organismo, eliminando los desechos metabólicos y reteniendo agua, electrolitos y los metabolitos importantes (23). También actúa como un órgano endocrino que secreta diversas hormonas (24).

En los riñones un líquido semejante al plasma es filtrado a través de los capilares glomerulares hacia los túbulos renales (filtración glomerular). Según pasa este filtrado glomerular por los túbulos, su volumen se reduce y su composición es alterada por los procesos de reabsorción tubular (remoción de agua y solutos del líquido tubular) y de secreción tubular (secreción de solutos hacia el líquido tubular) para formar orina.

I-CIRCULACION RENAL.

Las alteraciones en la hemodinámica renal juegan un papel en la regulación del balance de sodio y agua, y en el mantenimiento de la presión arterial (25).

En un adulto en reposo, el riñón recibe de 1.2 a 1.3 L/min. de sangre, es decir un poco menos del 25% del gasto cardíaco, lo cual es una cantidad extraordinaria, si se toma en cuenta que ambos riñones pesan escasos 300 mgr (23,25). El flujo plasmático renal efectivo, se calcula a través de la depuración del para-aminohipurato (PAH: $U/P \text{ PAH} \times V$), sustancia que es aclarada en un 90% en la primera circulación renal, correspondiendo a unos 630 ml/min; y el flujo plasmático renal real a su vez lo obtenemos por la división del flujo plasmático renal efectivo entre el coeficiente de extracción que para el PAH es de 0.9, lo que nos da 700 ml/min. Si este resultado a su vez lo dividimos entre 1-H₂O, obtendremos el flujo sanguíneo renal, que corresponde a unos 1270 ml/min.

El mantenimiento del flujo sanguíneo renal es controlado por factores

tanto intrínsecos como extrínsecos al riñón:

a-autorregulación: es la capacidad de un órgano para mantener relativa constancia del flujo sanguíneo sobre un amplio margen de presión de perfusión (que en el riñón oscila entre 60-180 mmHg). Es independiente de los mecanismos hormonales (25,26,27) o neurogénicos (25) y es una propiedad intrínseca de la vasculatura renal, que parece ser consecuencia de alteraciones en el tono miogénico de la misma; presumiblemente la arteriola aferente es responsiva a alteraciones en la presión tangencial de su pared.

b-control neurogénico: hay poca evidencia que sugiera que los mecanismos neurogénicos participen en el mantenimiento de la resistencia renal basal. Adicionalmente, la mayor parte de los estudios indican que la denervación no aumenta el flujo sanguíneo renal, y tampoco el bloqueo alfa y beta adrenérgico altera el flujo sanguíneo renal en perros normales, aunque está bien demostrada la presencia de alfa y beta receptores adrenérgicos y colinérgicos; por lo que se infiere, que si bien la actividad simpática puede ser de importancia en ciertos estados patológicos, los mecanismos neurogénicos no regulan el flujo sanguíneo renal en el estado normal (25).

c-Prostaglandinas: las de las series D, E, F, I han demostrado ser vasodilatadores renales (24,25,26,28), siendo la PGE₂ la más importante en regular la resistencia renal y afecta preferencialmente el flujo sanguíneo a las nefronas corticales internas que suplen la circulación postglomerular a la médula (25). Las prostaglandinas juegan un papel regulatorio en el mantenimiento de la resistencia renal primariamente en situaciones en las cuales la actividad vasoconstrictora es alta (25,26,27,28), aunque se ha señalado que otro derivado del ácido araquidónico, el tromboxano A_2 puede contribuir al tono vascular renal basal (29).

e-sistema renina angiotensina-aldosterona: se ha demostrado que juega un papel importante en el control del flujo sanguíneo en el hombre cuando está restringida la ingesta de sodio, pero no en sujetos normales, por lo cual este sistema puede alterar las resistencias renales en situaciones asociadas con depleción del volumen sanguíneo, pero no en el estado basal normal (27,30).

II-FILTRACION GLOMERULAR.

Gracias a la introducción del concepto de depuración renal por Thomas Addis en 1917 (31), podemos medir la tasa de filtración glomerular a través de la depuración de la inulina, sustancia que cumple con los criterios establecidos de que: a-filtre libremente, b-que no sea reabsorbida o secretada por los túbulos, c-que no sea almacenada en el riñón, d-que no sea metabolizada, e-que no se una a proteínas, f-que no sea tóxica, g-que no tenga efecto sobre la tasa de filtración, g-que de preferencia sea fácil de medir en el plasma y la orina. Correspondiendo esta medición a 128 ml/min (23,24).

La depuración de creatinina puede usarse en el hombre para valorar la tasa de filtración glomerular (TFGL), a sabiendas de que cierta cantidad se secreta y se reabsorbe, además de que la medición de la creatinina sérica incluye otros componentes del plasma, y si bien la creatinina urinaria es alta por aumento de la secreción, la plasmática también se sobrevalora, compensándose ambos factores. Se ha demostrado que en el paciente crítico la depuración de creatinina tiene validez si se realiza en una muestra de orina colectada en sólo dos horas (32).

La tasa de filtración glomerular normal es de 125 ml/min, que corresponde a 180 litros/día; el volumen urinario es de aproximadamente 1.5 L/día, por lo que el 99% del filtrado es normalmente reabsorbido.

La Ley de Starling gobierna la filtración a través de los capilares glomerulares, los cuales son unas 50 veces más permeables que los del músculo esquelético, filtrándose las partículas con diámetros menores

de 4 nm y siendo nula para diámetros de más de 8 nm, retardándose el paso a los aniones (por las cargas negativas en la membrana glomerular) y facilitándose a los cationes.

La presión de filtración efectiva es dada por la diferencia de la presión hidrostática en el capilar glomerular (45 mmHg), menos la sumatoria de la presión oncótica (20 mmHg en el extremo aferente y 35 mmHg en el extremo eferente) más la presión de la cápsula de Bowman (10 - mmHg), lo cual da 15 mmHg de presión de filtración efectiva en el extremo aferente y 0 mmHg en el extremo eferente, con lo que se alcanza el equilibrio de filtración.

Los factores que afectan la tasa de filtración glomerular (TFG) son:

1-cambios en el flujo sanguíneo renal.

2-cambios en la presión hidrostática del capilar glomerular.

a-por cambios en la tensión arterial sistémica.

b-por constricción de las arteriolas aferentes o eferentes.

3-cambios en la presión hidrostática de la cápsula de Bowman.

a-por obstrucción ureteral.

b-por edema del riñón dentro de una cápsula renal tensa.

4-cambios en la concentración de proteínas plasmáticas (poco importante) por deshidratación, hipoproteïnemia, etc.

5-el incremento de la permeabilidad del filtrado glomerular.

6-la disminución en el área total del lecho capilar glomerular:

a-por enfermedades que destruyen a los glomérulos, con o sin destrucción tubular.

b-por nefrectomía parcial.

III-FUNCIONES TUBULARES:

La cantidad de cualquier sustancia filtrada es igual a la tasa de filtración glomerular por la concentración plasmática de la sustancia (Px).

Las células tubulares pueden agregar más sustancia al filtrado (secreción tubular) o remover algo del filtrado (reabsorción tubular) o hacer ambas cosas. La cantidad de sustancia excretada (OxV) es igual a la filtrada, más la cantidad neta transferida por los túbulos (Tx), que es positiva cuando hay secreción y negativa si hay reabsorción tubular. El transporte tubular es por difusión pasiva o a través de gradientes químicos o eléctricos o bien transportados activamente contra dichos gradientes, teniendo éstos una velocidad máxima o transporte máximo (Tm) al cual puede acarrear a un soluto particular.

La nefrona proximal juega un papel central en la reabsorción renal de agua y solutos (33); ciertos solutos como la glucosa, aminoácidos y bicarbonato son casi completamente reabsorvidos en el túbulo proximal. El 40-45% del cloruro es reabsorvido en la nefrona proximal y casi la mitad del sodio filtrado y del agua. El control renal del agua y de la sal corporal está íntimamente relacionado con la regulación de la reabsorción proximal. Varios solutos son rápida y específicamente reabsorvidos en forma temprana en el túbulo contorneado proximal (en el subsegmento S1), posterior a una ultrafiltración glomerular no restringida: aminoácidos, glucosa, bicarbonato, urato, fosfato y aniones orgánicos. Dado que la reabsorción proximal es un proceso isotónico e isonátrico, la reabsorción acuosa por mecanismo osmótico es obligado por el transporte transepitelial de estos solutos. El bicarbonato y los solutos orgánicos (aminoácidos, glucosa), requieren de sodio para su transporte a través de la membrana luminal, (en relación 1:1 por cada molécula de soluto), llevándose a cabo como co-transporte o bien en contra-transporte por un H^+ , el cual afecta la reabsorción del bicarbonato. El transporte luminal es bastante específico para el soluto cotransportado y el incremento de la concentración luminal de un solu-

to estimulará el transporte mediado del soluto hasta que una velocidad máxima (V_{max}) o un transporte máximo (T_m) es alcanzado. La energía para el transporte activo es provista por el gradiente electroquímico creado por la entrada de sodio en la célula a través de la $ATPasa$ de Na^+/K^+ . En el túbulo contorneado proximal (33), a nivel de la última porción (subsegmento S2), se pueden secretar activamente ciertas sustancias, siendo las dos principales sistemas secretorios para los ácidos débiles y las bases débiles.

A nivel de la rama ascendente gruesa de Henle, hay una reabsorción activa de cloruro, creándose un gradiente eléctrico (positivo en el lumen), que permite la reabsorción pasiva de sodio a ese nivel y una sustancial fracción de la reabsorción de calcio, magnesio y potasio.

El sodio es transportado activamente en el túbulo distal y en el colector, dependiendo de una bomba de Na^+/K^+ mediada por una $ATPasa$, también a través de un gradiente electroquímico y por acción de los mineralocorticoides (aldosterona).

El potasio se reabsorbe a nivel de la rama ascendente del Asa de Henle en forma pasiva, también por proceso activo a nivel del túbulo contorneado distal y en el túbulo colector medular; a su vez es secretado a nivel de los túbulos contorneados distales y túbulos colectores, por mecanismos activos y pasivos (34).

Retroalimentación tubuloglomerular: al aumentar el flujo el flujo tubular en la rama ascendente del Asa de Henle y en la primera porción del túbulo contorneado distal, la TFG_l disminuye, y lo opuesto, una disminución del flujo aumenta la TFG_l . El sensor de la respuesta es la mácula densa, produciéndose constricción o dilatación de la arteriola aferente, mediada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, las prostaglandinas (sobre todo la PGE_2) y posiblemente el $AMPc$. El componente urinario de la retroalimentación lo constituye la carga

de sodio y cloruro disponible a nivel de la mácula densa.

Excreción de agua: se reabsorbe un 99% de los 180 litros filtrados al día en el túbulo contorneado proximal; el agua sale pasivamente de la luz tubular a lo largo de gradientes osmóticos creados por el transporte activo de solutos y se mantiene la isotonicidad y se reabsorbe de un 60-75% del soluto y agua filtrada. En el Asa de Henle, hay un incremento en la osmolaridad del líquido intersticial de las pirámides, siendo muchas veces la osmolaridad del plasma. La rama descendente es permeable al agua e impermeable a los solutos, mientras que la ascendente es impermeable al agua y a ese nivel el cloruro es transportado activamente (34), difundiendo sodio junto con el anión; por lo tanto el líquido tubular es hipertónico en la rama descendente, según se mueve el agua hacia el intersticio hipertónico; en la rama ascendente se torna menos concentrado siendo hipotónico en la parte superior, por el movimiento de Na^+ y Cl^- hacia la luz tubular. En el Asa de Henle, el volumen decrece otro 5%. Los cambios en la osmolaridad y el volumen en el túbulo distal y colector dependen de la presencia o no de la hormona antidiurética, que incrementa la permeabilidad del epitelio de los túbulos colectores para el agua, al fosforilar a través del AMPc las células tubulares. En el túbulo contorneado distal el 15% del filtrado es reabsorbido por resorción isosmótica. Un 4% es reabsorbido en los túbulos colectores (Fig.1).

Mecanismo de contracorriente: el mecanismo de concentración depende del mantenimiento de un gradiente de osmolaridad creciente a lo largo de las pirámides medulares, que existe gracias a la operación de las Asas de Henle como "multiplicadores de contracorriente" y de los vasos rectos como "intercambiadores de contracorriente".

El Asa de Henle en su rama descendente es relativamente impermeable a los solutos pero es muy permeable al agua, que se desplaza al intersticio y la concentración del sodio en el líquido tubular aumenta. La

rama delgada ascendente del Asa es relativamente impermeable al agua y algo permeable al sodio y a la urea, pero más permeable al sodio que a la urea, por lo que el sodio se mueve pasivamente al intersticio, creando un gradiente de concentración. La rama ascendente gruesa es relativamente impermeable al agua y a los solutos, pero el cloruro es transportado en forma activa, saliendo del líquido tubular y el sodio sigue pasivamente al cloruro fuera de la luz tubular. El túbulo contorneado distal y el colector en su porción externa son impermeables a la urea, pero permeables al agua en presencia de la HAD, dejando el agua la luz tubular y aumentándose la concentración de urea, pero en la porción medular del túbulo colector si es permeable a la urea y en presencia de HAD al agua; la urea entonces difunde al intersticio, manteniendo la elevada osmolaridad de la pirámide medular (35), al remover agua de la rama descendente del Asa, concentrándose el cloruro de sodio. El gradiente osmótico no duraría en las pirámides medulares, si el sodio y la urea fueran removidos de los espacios intersticiales por la circulación. Estos solutos permanecen en las pirámides primordialmente porque los vasos rectos operan como intercambiadores de contracorriente (35); los solutos difunden fuera de los vasos que conducen sangre hacia la corteza y hacia los vasos que descienden en la pirámide y el agua fuera de los vasos descendentes y hacia el interior de los ascendentes, por lo cual el soluto tiende a recircular en la médula y el agua a evitarla, manteniéndose la hipertonicidad.

Acidificación de la orina y excreción de bicarbonato: las células de los túbulos proximales y distales y posiblemente en el túbulo colector secretan hidrogeniones, cuyo mecanismo se ejemplifica en la Fig.2. El H^+ es activamente transportado a través de la membrana tubular y por cada H^+ secretado, entra un Na^+ a la célula a lo largo de un gradiente electroquímico por simple difusión, para mantener la electronegatividad.

Posteriormente el Na^+ es bombeado al líquido intersticial, cambiándose por un potasio; concomitantemente por cada H^+ secretado entra un HCO_3^- al líquido intersticial, que junto con el Na^+ difunden hacia la corriente sanguínea. El H^+ a nivel del líquido tubular es amortiguado por 3 mecanismos: 1-resorción del bicarbonato filtrado, 2-por formación de ácido titulable y 3-por formación de amoniaco.

IV-HORMONAS DEL RINON.

Además de las funciones excretoras, el riñón actúa como un órgano endocrino elaborando una diversidad de hormonas que afectan otros órganos y tejidos, así como diversas sustancias que actúan localmente en el propio riñón, como se aprecia a continuación:

1-Hormonas y sustancias que afectan a otros órganos y tejidos.

- renina.
- prostaglandinas.
- lípidos neutros antihipertensivos renomedulares.
- cininógeno.
- eritropoyetina.
- 1,25dihidroxicolecalciferol.

2-Hormonas y sustancias destruidas o alteradas fisiológicamente en el riñón.

- insulina.
- glucagon.
- 25 hidroxicolecalciferol.
- aldosterona.

La renina se produce a nivel de las células yuxtaglomerulares de la corteza renal por diversos estímulos: a-presión transmural a través de la arteriola aferente, b-absorción o liberación de NaCl en la mácula densa (siendo el factor más importante), c-actividad de los nervios simpáticos renales, d-la concentración de angiotensina II circulante, e-la concentración plasmática de sodio y potasio, f-la síntesis de prosta-

glandinas renales (28). Esta enzima proteolítica actúa sobre una alfa-2-globulina, el angiotensinógeno que es producido por el hígado, para a su vez separar un decapeptido llamado angiotensina I, que por su circulación a nivel pulmonar (36) y por acción de la enzima convertidora, pierde dos aminoácidos (histidina, leucina) convirtiéndose en angiotensina II, que es la sustancia presora más importante conocida, teniendo también cierto efecto inotrópico positivo y actuando como hormona trófica sobre la corteza adrenal para producir aldosterona, que a su vez al retener agua y sodio tiende a incrementar el volumen efectivo y de este modo suprime la producción de renina.

Las prostaglandinas que se originan a partir del ácido araquidónico tienen un efecto vasodilatador corto pero potente a nivel renal. Por acción directa y por modulación de otras hormonas, las prostaglandinas participan en la regulación del flujo sanguíneo renal (siendo capaces de alterar la distribución del mismo), de la filtración glomerular y de la excreción de electrolitos y agua (26,28). Los mecanismos intracelulares responsables por el efecto relajante de las prostaglandinas en el músculo vascular liso no están establecidas, pero parecen ser mediadas por una ATPasa de Na^+/K^+ (26). Se producen principalmente a nivel de la médula renal, pero también se ha encontrado en la corteza, túbulos colectores, células mesangiales, endotelio vascular y cápsula de Bowman (24,25,26,28), siendo la más importante la PGE2 y la PGI2; otras que se producen son la PGD2 y la PGF2alfa; anteriormente se incluía a la PGE2, pero en la actualidad se conoce que se produce por deshidratación espontánea de la PGE2 durante la extracción tisular (28).

PATOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Este síndrome clínico es más frecuentemente llamado necrosis tubular aguda, aunque la biopsia renal no necesariamente muestra anomalías patológicas, a pesar de severa oliguria y azotemia (25,37). Aunque eminentes patólogos hicieron un gran esfuerzo con la finalidad de intentar definir las bases histopatológicas de la IRA, éstos fueron contravertidos, en parte debido a que muchos de los estudios iniciales fueron basados en autopsias rutinarias, en las cuales las alteraciones post-mortem probablemente oscurecían muchos de los cambios importantes. Además, una gran parte de los estudios han utilizado la microscopía de luz, siendo esta técnica sólo capaz de detectar lesiones en estadios relativamente tardíos. También en estudios numerosos, el tiempo de obtener las muestras del tejido fue al azar y no basadas en el curso de la enfermedad, que son divididos en fase inicial, de mantenimiento y de recuperación, encontrándose en la fase inicial los hallazgos claves para la patogénesis de la IRA, siendo usualmente biopsiados los pacientes en la fase de mantenimiento o de recuperación (38). También se ha atribuido esta discrepancia a la naturaleza focal de las lesiones (5).

Los hallazgos patológicos son variables (1,3,4,5,38). En estudios de microdissección se encuentran dos tipos de lesión renal (1,3,5,37,38): A)- la lesión nefrotóxica, que está caracterizada por necrosis confluyente en los túbulos proximales y obstrucción tubular luminal por cilindros en los segmentos distales de la nefrona. Las membranas tubulares están intactas y los segmentos necróticos aparecen llenos con masas en forma de salchichas con células muertas y debridados. Las lesiones necróticas ocurren virtualmente en todas las nefronas en contraste a la distribución más focal vista en la lesión isquémica. B)-posterior a la lesión isquémica se aprecia necrosis en parches, que ocurre a través de la nefrona, siendo más marcada en el segmento tubular distal en la unión corticomedular (1,39) y en la porción recta del túbulo contor-

nado proximal (5); también se observa ruptura de la membrana basal tubular. Por regla general, los vasos y los glomérulos son normales (1,4, 5,40), aunque algunos autores han argumentado que ocurren defectos en la pared capilar incluyendo cambios en la organización de los podocitos y que los depósitos de fibrina son significantes (41); sin embargo, ambos procesos mencionados parecen presentarse de una manera focalizada y demasiado infrecuente para que sean importantes.

Los túbulos proximales muestran una variedad de cambios, los cuales son a menudo difícil de separar de artefactos de fijación. Bohle y cols (42) sugieren en la base de estudios morfométricos de los túbulos en biopsias y autopsias tempranas de pacientes con necrosis tubular aguda, que hay edema de las células tubulares proximales y distales que no fue secundario a obstrucción tubular, ya que el número de cilindros era escaso, siendo más bien secundario a un defecto tubular en la reabsorción de agua; también encontró una correlación positiva entre la dilatación tubular y el edema intersticial, corroborado por otros autores (37).

En el caso de IRA en la que un factor tóxico no está implicado, no se aprecia severa necrosis en la pars convoluta, lo cual no quiere decir que no existen cambios a nivel subcelular, sino que rara vez es vista la necrosis de coagulación que refleja una respuesta inflamatoria.

Los cilindros a menudo de características granulares, ásperos o en forma de cuerda, son vistos especialmente en la nefrona distal, la cual está también dilatada de acuerdo a los criterios de medición de Bohle (5,38); además se aprecia material pigmentario en la luz tubular en casos de reacciones transfusionales o bien en otras patologías. Las anastomosis tubulovenosas y tubulorrexis son raras.

Las interacciones entre el líquido tubular a nivel de la mácula densa y la arteriola aferente han sido teorizados por muchos como extremadamente importante en la iniciación de este síndrome (43).

El edema intersticial puede ser marcado en algunos casos y es probablemente dependiente de la duración del proceso. Las reacciones inflamatorias intersticiales son vistas tardíamente en el curso de la IRA y se acompañan a menudo de regeneración tubular.

Las lesiones celulares más frecuentes (3) son necrosis de las células individuales, con aplanamiento de las mismas (37), pérdida del borde en cepillo (37), basofilia citoplasmática, vacuolización, cariorrexis, edema y material eosinofílico en la luz tubular. En las Asas de Henle, hay necrosis con reacción del tejido intersticial y herniación de las paredes venosas. Hay también cilindros pigmentados en las ramas ascendentes, sobre todo en la porción más distal. En los túbulos distales es donde se encuentra mayor porcentaje de cambios celulares característicos. Los túbulos colectores con frecuencia contienen cilindros y leucocitos polimorfonucleares. Se ha descrito la presencia del granuloma peritubular y la extravasación del líquido tubular conteniendo proteínas de Tamm-Horsfall en las venas intrarrenales, ambas lesiones son aparentemente el resultado de la ruptura tubular (37). En el intersticio lo predominante es el edema con infiltrado inflamatorio focal con linfocitos mononucleares, células plasmáticas, polimorfonucleares y ocasionalmente eosinófilos. Los cambios glomerulares son mínimos (40), con congestión del glomérulo en fase temprana y tardíamente los penachos glomerulares se observan isquémicos. Ocasionalmente hay aumento y prominencia de las células de la cápsula de Bowman, con frecuencia hay coágulos granulares eosinofílicos en el espacio capsular. Al microscopio electrónico, se encuentra edema y granulación de las mitocondrias, disolución de la membrana basal tubular, pérdida del borde en cepillo de las células proximales (37), vacuolas en el citoplasma y pérdida del retículo endoplásmico.

FISIOPATOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Hay dos tipos principales de insuficiencia renal aguda, la primera resultante de la isquemia, posterior al choque, paro cardíaco u oclusión de la arteria renal y la segunda como consecuencia de una variedad de nefrotoxinas, siendo hoy en día los antibióticos aminoglicósidos los más importantes, así como varios agentes quimioterapéuticos tales como el cis-platinum (38), anestésicos del metoxifluorano y colorantes del diatrizoato (44). En adición el choque séptico continúa siendo una importante causa de IRA, teniendo ambos componentes: el tóxico y el isquémico (38). Se ha señalado un tercer tipo fisiopatológico de necrosis tubular aguda provocada por pigmentos, básicamente hemoglobina o mioglobina (2,44).

A pesar del considerable esfuerzo realizado durante largos años, la fisiopatología de este síndrome permanece incompletamente comprendido. En modelos animales se ha producido la NTA administrando diversas nefrotoxinas (dicromato, nitrato de uranilo y mercurio), así como causando isquemia renal al pinzar la arteria o bien administrando norepinefrina. Estos modelos presentan similitudes con la NTA en el hombre (disminución de la filtración glomerular, diferentes fenómenos fisiopatológicos algunos de los cuales parecen iniciar y otros mantener el proceso), y algunas diferencias (las lesiones patológicas en los modelos experimentales de NTA son más uniformes y graves que las encontradas en el hombre). Hay que tener presente estas similitudes y diferencias al aplicar los datos experimentales al hombre (44).

Varias teorías concernientes a la patogenesis de la IRA han sido postuladas a través del uso de dichos modelos experimentales, pero hasta el momento ninguna teoría individual ha unificado todos los conceptos (2, 38,44). Existen datos sugestivos que múltiples mecanismos participan,

dependiendo de la etiología de la IRA, y de la fase en que está siendo estudiada (38,44).

Los mecanismos propuestos para la fisiopatología de la IMA oligúrica son los siguientes:

- 1-Difusión retrógrada del filtrado glomerular a través del epitelio tubular dañado.
- 2-Obstrucción tubular por cilindros y debridados celulares o bien por compresión secundaria a edema intersticial; llevando ambos procesos a una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFGL) por aumento de la presión hidrostática intratubular.
- 3-Alteración de la permeabilidad glomerular debida a eventos tóxicos y/o isquémicos.
- 4-Disminución de la presión hidrostática capilar causada por:
 - a-edema celular endotelial o epitelial.
 - b-por dilatación de la arteriola eferente.
 - c-por vasoconstricción de la arteriola aferente.

Como señalamos lo que aún no está definido: es cuál o cuáles mecanismos son causantes de la iniciación y/o del mantenimiento del proceso. Los puntos en pro y en contra de cada uno de los mecanismos fisiopatológicos señalados se exponen a continuación:

Primer mecanismo: Difusión retrógrada del filtrado glomerular a través de un epitelio tubular dañado, mediado éste por factores nefrotóxicos o isquémicos, existiendo una TFGL normal; aunque al haber fuga de moléculas endógenas o exógenas usadas para valorar la función de filtración, nos da erróneamente TFGL reducidas (39,45,46). Existe evidencia que respalda y otra que rechaza esta teoría. Bank y cols. en 1967 (47), demostró la presencia de difusión retrógrada del filtrado en los túbulos proximales de la rata, por el uso IV de un colorante, 24 horas después de haberse administrado HgCl₂. Huguenin y cols (48) en 1978 demostraron una rápida reabsorción de solución salina, manitol al 20%

y albúmina al 20% a través de los túbulos proximales necróticos de la rata, 48 horas después de administrar $HgCl_2$. Otros autores sin embargo, utilizando el mismo colorante no fueron capaces de demostrar la fuga retrógrada del filtrado glomerular (49). Donohoe y cols (50) en 1978, aportaron evidencia estructural de la difusión retrógrada, al microinyectar peroxidasa de rábano en los túbulos contorneados proximales de su modelo experimental, demostrando con métodos citoquímicos su paso a través del citoplasma a las células necróticas de los túbulos proximales y su posterior localización en el intersticial, 1-3 horas después de la oclusión de la arteria renal por espacio de 25 y 60 minutos. Hallazgos similares se encontraron al inyectar peroxidasa de rábano endovenosa, lo cual permitió descartar que la permeabilidad alterada de los túbulos fuera por artefactos de la microinyección. Tanner y cols (51) en 1973 encontraron que al microinyectar unilateralmente inulina marcada con C^{14} , se recuperó el 98% en la orina de riñones control, pero sólo el .6% en los riñones contralaterales. Después de .5-3 horas de haberse ocluido la arteria renal durante una hora, la inulina marcada con C^{14} se recuperó en un 36.4% de la orina en los riñones microinyectados y el 27.3% en los riñones contralaterales, lo cual reafirma la difusión retrógrada del filtrado y su posterior paso a la circulación. Donohoe y cols (50), reportaron similares hallazgos después de una hora de isquemia renal.

Se han externado dudas sobre la técnica de micropunción, ya que se ha señalado que puede haber salida por la punta de la micropipeta o bien la alta presión de microperfusión puede alterar el frágil epitelio tubular después de episodios isquémicos o nefrotóxicos (38).

Levinsky y cols (39), señalan que la imagen obtenida después de una pielografía intravenosa, es de un nefrograma rápido y persistente, lo cual favorece la difusión retrógrada, ya que al tener una TFGI normal el medio de contraste filtra bien y después es fugado al intersticio

de donde vuelve a circular, lo cual explica la persistencia del estudio. Solez y cols (37), demuestran que los hallazgos patológicos sostenidos en su grupo de pacientes con insuficiencia renal fue la de ausencia del borde en cepillo y de la necrosis de las células epiteliales individuales, planteando que ambos factores favorecen el flujo retrógrado.

Hasta el momento actual, si bien se supone que la difusión retrógrada del filtrado puede contribuir a la fase de mantenimiento de la IRA, numerosos estudios han minimizado su papel durante la fase de iniciación del síndrome y se han realizado trabajos en donde las alteraciones funcionales se describen previas a la observación de evidencia anatómica de necrosis tubular proximal (52,53). Otro hecho que está en contra de la difusión pasiva del filtrado, son los numerosos reportes en los que se señala la pobre correlación entre la necrosis tubular y el desarrollo de la IRA (54,55), sugiriendo fuertemente que este mecanismo tiene poco o ningún papel en la fisiopatología de la IRA.

También Barnes y cols (55) observaron en estudios en que se administran cargas de cloruro de sodio en forma crónica a ratas, que se logra aminorar el daño funcional causado por una variedad de nefrotoxinas, no previniendo esta maniobra la necrosis tubular; si la necrosis tubular fuera equivalente de fuga, se esperaría igual alteración de la función renal en las ratas tomando NaCl como en las que no, después de la administración de las nefrotoxinas.

Aunque hay discusión, con la evidencia disponible se puede concluir que la difusión retrógrada del filtrado juega sólo un papel secundario en la patogenia de la IRA en humanos, dado que es un mecanismo dependiente de la necrosis tubular, el cual no siempre es observado (44).

Segundo mecanismo: Incremento de la presión hidrostática intratubular causada por obstrucción. Para esta teoría se ha postulado tanto como factor primario, como contribuyente en la IRA. Varios autores han en-

contrado incremento de la presión intratubular en los modelos isquémicos en contraste con los dos nefrotóxicos (56). También se ha demostrado la presencia de debridados celulares y alteración de la morfología de las células tubulares, cambios que regresan a lo normal rápidamente cuando el reflujo se restablece, por lo cual se tiene la impresión que la obstrucción es más bien efecto, que causa de los mismos factores que produjeron el síndrome. La posibilidad de la obstrucción tubular renal por cilindros en ausencia de NTA es considerada como factible, ya que los más importantes productos del epitelio tubular, las mucoproteínas urinarias de Tamm-Horsfall, han sido identificadas en los túbulos colectores de los pacientes con IMA (2). La administración de medios de contraste (67), puede precipitar estas proteínas y contribuir a la obstrucción; la excesiva proteinuria por síndrome nefrótico, por mieloma múltiple y otras disproteinemias, han causado obstrucción tubular por formación de cilindros, los cuales se precipitan dentro de los túbulos cuando la deshidratación está presente (2); igual mecanismo se ha evocado para la IRA secundaria a hipercalcemia, hiperuricemia, excesiva expresión de oxalato y el uso de dextranos de bajo peso molecular. Se han realizado estudios de micropunción, en los cuales la medición de la presión intraluminal se ha mostrado incrementada (51) a 46 mmHg al efectuar el estudio 2-3 horas después de una oclusión de 60 minutos de la arteria renal izquierda. Arendshorst y col (56) en 1976, realizaron estudios con micropunción, encontraron dilatación tubular y aumento de la presión intratubular posterior a la NTA isquémica (1 hora de oclusión de la arteria renal); a las 22-24 horas los túbulos estaban colapsados y las presiones intratubulares eran más bajas que las de controles normales, estando las ratas oligúricas; además se encontró numerosos cilindros en los túbulos necróticos, fenómeno asociado a una disminución del flujo sanguíneo renal y aumento de la resistencia vascul-

lar; en estos casos, a pesar de restaurar el trastorno hemodinámico, persistió la disminución de la TFGL y la oliguria; por lo que concluyen que la obstrucción tubular en relación a la difusión retrógrada del filtrado y a factores hemodinámicos, son los responsables de la NTA.

Sin embargo, otros autores no han encontrado relación entre la IRA y la elevación de la presión intratubular, ni en modelos isquémicos, ni en modelos nefrotóxicos de la IRA. Por otra parte si la obstrucción fuera operacional en la IRA, la anuria (en los casos extremos) o por lo menos oliguria se esperaría sobre todo cuando la necrosis tubular fuera importante y debería ocurrir la formación de cilindros; sin embargo la IRA no oligúrica ha sido reportada en asociación a alteraciones funcionales por diversos autores (51,52,57). También la observación de que puede haber alteración funcional, sin evidencia de lesiones anatómicas (52,53), va en contra de la teoría de la obstrucción.

Se ha descartado el edema intersticial como factor obstructivo tubular, por no encontrarse correlación entre el mismo y el incremento de la presión hidrostática intratubular, ni tampoco con la compresión tubular (42).

En resumen hay evidencias que favorecen y otras que descartan la obstrucción, como fundamental en la patogenia de la NTA; pero el hecho de que en los estudios en humanos no siempre se encuentre la presencia de cilindros la aleja como un factor primordial, aunque todavía se requiere más investigación para el definitivo establecimiento de este concepto.

Tercer mecanismo: Alteración de la permeabilidad glomerular. Se ha postulado una alteración a nivel del coeficiente de filtración (K_f), que es una medida de la permeabilidad capilar expresada como un producto del área de superficie capilar y la conductividad hidráulica a través de la membrana capilar del glomérulo (44); la reducción del K_f podría explicar la oliguria y la disminución de la TFGL observada en la IRA.

No se ha podido definir si la alteración es a nivel del área de la superficie capilar o bien de la conductividad hidráulica, aunque los estudios sugieren que sea más factible esta segunda posibilidad (58), especulándose que la Kf puede estar disminuida por una variedad de factores incluyendo la concentración relativa de AMPc y/o GMPc.

Baylis y cols (59) en 1977, en la NTA secundaria a la administración de gentamicina demostraron una reducción en el Kf por medio de medición directa. Estudios realizados con microscopía electrónica han demostrado alteraciones marcadas en la estructura normal de los podocitos (44,58,60). Stein y cols (57) reportaron hallazgos similares en perros tratados con nitrato de uranilo, sugiriendo que estos cambios en la permeabilidad glomerular son responsables para la disminución de la TFGL en la IMA. En la actualidad se considera, que si bien la reducción del Kf puede jugar un papel en la etiopatogenia de la NTA, los cambios en la perfusión glomerular que se tratan a continuación juegan un papel más importante en la disminución de la TFGL.

Cuarto mecanismo: Disminución de la presión hidrostática en el capilar glomerular. Numerosos estudios tanto en humanos como en animales han demostrado esta posibilidad (52,56) y hay tres probables mecanismos para justificar dicha disminución:

A)-edema del endotelio capilar y/o de la célula epitelial. Se supone que el edema celular produce una disminución de la permeabilidad capilar, impidiendo así el flujo plasmático a través de estos vasos, llevando a una disminución de la TFgl y del flujo sanguíneo renal. La obstrucción de los capilares glomerulares (38,42) ha sido demostrada tanto por microscopía de luz como por microscopía electrónica (61). Frega y cols (61), describen una isquemia difusa en parches, demostrada por gomas de silicón inyectadas 1 hora después de la isquemia; al administrar manitol hipertónico, luego de suprimir la obstrucción mejoraba el flujo, así como el edema celular dentro de los capilares. Esto lo explicaron

por prevención del flujo de líquido osmótico hacia las células endoteliales y epiteliales del glomérulo. Sin embargo, generalmente en estudios de biopsias y autopsias de humanos, el glomérulo aparece normal, por lo cual deben tomarse con cierta reserva los estudios mencionados.

B)-dilatación de la arteriola eferente: existe poca evidencia experimental al respecto, y si ocurriera como evento primario, el flujo sanguíneo renal cortical debería ser normal en contraposición con el hallazgo usual en diferentes estudios en que se encuentra disminuido.

C)-vasoconstricción de la arteriola aferente: se ha demostrado que produce una disminución de la presión de filtración glomerular, que se asocia a una disminución de la formación del filtrado. El flujo sanguíneo renal cortical se encuentra disminuido, mientras que el medular está normal o incluso incrementado (38). La vasoconstricción de la arteriola aferente ha sido implicada como responsable de la disminución del flujo sanguíneo renal cortical, por ser más abundantes los glomérulos en la corteza superficial. Se le ha dado gran relevancia al sistema renina angiotensina-aldosterona (27,30) como factor causal de la vasoconstricción, por el hecho de que las células juxtaglomerulares que están presentes en la media de la arteriola aferente, contienen renina, la cual es más abundante a nivel de los glomérulos en la corteza superficial que en los juxtamedulares (52), lo que compagina con la presencia de isquemia cortical ya señalada.

Se ha especulado sobre otras sustancias vasoconstrictoras que se pueden liberar como son las catecolaminas (62), o bien un vasoconstrictor no definido liberado en el intersticio periglomerular posterior a la lesión de las células tubulares (63). Otra hormona vasoconstrictora que existe en el riñón y cuya actividad aumenta por obstrucción tubular, es el tromboxano A₂, derivado del ácido araquidónico, aunque todavía no se sabe si este poderoso vasoconstrictor sea un mediador importante de la disminución del riego sanguíneo renal en la necrosis tubular a-

guda (29,44).

También se ha argumentado sobre la posibilidad de una disminución de las sustancias vasoactivas moduladoras de la vasoconstricción, como son las prostaglandinas (24,25,26,27,28,29,69,70), al producirse un daño a nivel medular que es el sitio fundamental de síntesis de las mismas; sin embargo hay reportes contradictorios, ya que si bien el autotransplante de médula renal ha protegido contra la IRA isquémica en conejos (64), otros han reportado que la infusión de prostaglandinas no protege contra los modelos experimentales de la NTA por glicerol.

Al sistema calicreína-cinina, que es vasodilatador a nivel renal, al igual que a las prostaglandinas, se les ha involucrado en la patogenia de la IRA. En un estudio de NTA en humanos se comprobó que la eliminación de calicreína disminuye, pero no se precisó si era secundaria a la propia necrosis tubular aguda o bien formó parte de la patogenia de la misma. Queda aún por definir la importancia de estas sustancias (44, 65).

Se ha propuesto que la vasoconstricción de la arteriola aferente conduce a la IRA como resultado de la disfunción tubular que a su vez es producto de la isquemia o de la lesión nefrotóxica (58). La IKA resulta por el aumento del mecanismo normal de retroalimentación glomerulo-tubular; al haber un incremento del NaCl intratubular que es sentido a nivel de la mácula densa se provoca una salida de renina de las células yuxtaglomerulares (39,53), lo que produce subsecuentemente angiotensina II; esta media la vasoconstricción de la arteriola aferente, lo que reduce la TFGI y el sodio filtrado. Se ha señalado (54) que la lesión tubular a nivel del Túbulo contorneado proximal, provocada por un evento nefrotóxico o isquémico, lleva a una alteración de la reabsorción de líquidos y electrolitos. Al reabsorberse un 60-70% del NaCl en ese sitio, provoca un incremento del nivel de Na o Cl en la mácula densa, que al ser sentido provoca salida de renina (53); esto provoca la vasocons-

tricción y la isquemia renal cortical, lo cual puede exagerar la disfunción tubular proximal y llevar a un círculo vicioso (52,66). Se ha demostrado el incremento de la renina y angiotensina II circulante e incluso de la renina a nivel del aparato yuxtaglomerular individual, por estudios de microdissección y radioinmunoensayo (52). Hamley y cols (65) reportaron alteración de la capacidad de transporte de todos los segmentos (proximales y distales) de la nefrona, posterior a 60 minutos de isquemia renal en conejos.

En resumen, un evento inicial importante es la alteración causada tanto por la isquemia o por las toxinas a nivel del túbulo contorneado proximal que puede ser reversible (58). Esto podría alterar la reabsorción de Na, Cl y agua, conduciendo a un incremento de los mismos en la mácula densa, con retroalimentación en la arteriola aferente con constricción y disminución de la TWGl, iniciándose un círculo vicioso.

Se han hecho estudios administrando anticuerpos antirenina y antiangiotensina II, que son incapaces de proteger contra los modelos experimentales de la IMA (44,58); por ello se ha puesto en duda la importancia de este mecanismo. Sin embargo, la explicación que se da a esto es que los factores vasoactivos envueltos en el sistema renina angiotensina (52,66), trabajan en un sitio intrarrenal local y son independientes de los niveles circulantes de renina. Por lo tanto la incapacidad de la inmunización o de la inhibición competitiva contra el sistema renina angiotensina para proteger contra la IMA, puede reflejar la imposibilidad de los anticuerpos o inhibidores de penetrar las membranas celulares a nivel del aparato yuxtaglomerular, y ya se ha demostrado que las uniones endoteliales a ese nivel son muy estrechas, en comparación con otras arteriolas sistémicas (38). Se requieren aún mayores esfuerzos para poder establecer feacientemente el papel real del sistema renina angiotensina, prostaglandinas y otras sustancias vasomoduladoras en la patogenia del síndrome de IRA.

Stein y cols (5,58), resumen los conceptos anteriores (cuadro 1), dividiendo el proceso fisiopatológico en una fase inicial y una fase de mantenimiento, siendo la primera condicionada por factores isquémicos o nefrotóxicos; aunque estos últimos pueden provocar alteración de la función renal sin cambios en el flujo sanguíneo, las alteraciones hemodinámicas pueden también ocurrir. La eventual alteración en la función renal puede luego ser determinada por la severidad y tipo específico del insulto renal y los variados y pobremente caracterizados factores modificadores, los cuales pueden tanto incrementar como disminuir la sensibilidad de la nefrona a un insulto particular. Esto conduciría a una variedad de alteraciones bioquímicas en la función y en la integridad celular, que se expresa por los factores de mantenimiento del proceso.

Respecto a la fisiopatología de la IRA no oligúrica, Stein (5) señala tres causas para explicarla:

- 1)-que la función hemodinámica de un pequeño número de nefronas puede estar conservada después del insulto inicial, pero su capacidad absorptiva puede estar marcadamente alterada, resultando en IRA poliúrica.
- 2)-que la presencia de una reducción generalizada pero menos severa de la filtración se asociara con una depresión de la capacidad reabsortiva de todas las nefronas.
- 3)-se explica por un defecto en la generación de la tonicidad medular intersticial, concepto apoyado por Diamond y Yoburn (66).

CLASIFICACION Y ETIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La clasificación de la insuficiencia renal aguda (IRA) se efectúa en base al sitio anatómico que afecta, conllevando un factor pronóstico, ya que en la parenquimatosa la mortalidad es con mucho más alta que en la prerrenal y en la posrenal, en las cuales la mortalidad es baja (4, 8,11).

La insuficiencia prerrenal (cuadro 2), se caracteriza por una disminución de la perfusión renal y una caída de la tasa de filtración glomerular (TFGl) (11,71,72). Tradicionalmente se acompaña de oliguria y representa la adaptación renal normal para retener agua y sal y de esta manera corregir el estado prerrenal. Miller y cols (72), reportan 9 casos de insuficiencia prerrenal que no cursan con oliguria, achacando este hallazgo a un defecto en la reabsorción de agua. La causa más común de insuficiencia prerrenal es la pérdida de líquido extracelular, como puede verse en la hemorragia, pérdida de soluciones ricas en electrolitos por el tracto gastrointestinal o por los riñones. El líquido no necesariamente tiene que perderse del cuerpo, puede desviarse a un tercer espacio como sucede en las peritonitis; alternativamente el volumen del líquido puede permanecer constante, pero el espacio en el cual está distribuido puede expandirse, lo cual se ve con el uso de drogas vasodilatadoras y anestésicos, así como en el choque séptico por Gram negativos. También el volumen del líquido extracelular puede estar expandido como sucede en los estados edematosos (síndrome nefrótico, cirrosis con ascitis e insuficiencia cardíaca congestiva), en los cuales el volumen arterial efectivo está disminuido (72). Y por último existen aquellos casos secundarios a falla de bomba, con pobre gasto cardíaco como ocurre en el infarto agudo del miocardio.

La insuficiencia postrenal o uropatía obstructiva (2,72), (cuadro 2), se debe sospechar en presencia de anuria, siendo esta patología junto

con la necrosis cortical bilateral y la obstrucción bilateral de la arteria renal, las entidades responsables más frecuentes de la presencia de la misma. Es la causa de insuficiencia renal más a menudo mal diagnosticada. La oliguria o bien la anuria ocurre sólo cuando ambos riñones están completamente obstruidos. La obstrucción parcial de un riñón es poliúrica, no oligúrica ya que se provoca la pérdida de la capacidad de concentración y secundariamente la pérdida de sodio. El patrón característico es ver anuria-poliuria-anuria (1,2). La anuria es rara en la enfermedad parenquimatosa renal o prerrenal y debería sugerir uropatía obstructiva. La obstrucción puede ser a nivel de la salida vesical por hiperplasia prostática (causa más común de la obstrucción, sobre todo en ancianos), por invasión tumoral de la vejiga, o bien a nivel de los ureteros por invasión tumoral, fibrosis retroperitoneal, cálculos, trombos o accidente quirúrgico.

Las causas de necrosis tubular aguda se resumen en el cuadro 3. La isquemia renal es la causa más común y que está en íntima relación a la duración del insulto, ya que si es de corta duración, el evento es reversible, sin embargo si se prolonga el paciente caerá en necrosis tubular aguda. Los agentes nedrotóxicos son factor causal importante de daño renal, y aunque tóxicos como los glicoles, los metales pesados y los solventes orgánicos son raros en la actualidad, ocasionalmente pueden verse como causa de insuficiencia renal aguda (73); de ahí que la historia clínica y los antecedentes ocupacionales y la exposición a toxinas del medio ambiente son muy importantes. Los antibióticos aminoglicósidos (74,75) son con mucho la primera causa de nefrotoxicidad y la frecuencia aumenta con la enfermedad avanzada, enfermedad renal subyacente, asociación a otras nefrotoxinas o a poderosos agentes diuréticos (76). La liberación de grandes cantidades de mioglobina en la circulación es reconocida con mayor frecuencia como causa de insuficiencia renal aguda parenquimatosa (77,78,79,80); la rabiomiolisis es

frecuentemente vista por trauma extenso o lesiones por aplastamiento, sin embargo a la rabdomiolisis no traumática productora de IRA se le ve asociada con el incremento del consumo de oxígeno a nivel muscular (1,77), (golpe de calor, ejercicio severo, convulsiones), por disminución de la producción de energía muscular (hipofosfatemia, hipokalemia, deficiencias enzimáticas genéticas) o por isquemia muscular (insuficiencia arterial, sobredosis de drogas con coma resultante y compresión medular), infecciones (influenza) y toxinas directas (alcohol). La hemoglobinuria de diferentes etiologías (81), como factor causal de la IRA también ha incrementado su incidencia. Algunos agentes anestésicos como el metoxifluorano y el enflorano, y medios de contraste radiológico (82,83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90), también pueden inducir insuficiencia renal aguda.

En la etiología de la IRA, aproximadamente un 60% está asociado a cirugía o trauma; el 40% ocurre en patologías médicas y del 1-2% es secundario a causas obstétricas (cuadro 4).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

El pronto diagnóstico de la necrosis tubular aguda y su diferenciación con otras patologías causales de insuficiencia renal aguda es primordial, ya que puede prevenir o atenuar la severidad del síndrome y de la oliguria (2).

El diagnóstico de la necrosis tubular aguda (NTA) es de exclusión, ya que tanto las causas prerrenales como las obstructivas dan un cuadro clínico similar.

El diagnóstico se basa: en la historia clínica, el examen del sedimento urinario, los índices urinarios y los estudios de gabinete.

La historia clínica es fundamental, ya que los antecedentes de un serio compromiso hemodinámico, utilización de drogas nefrotóxicas, de procesos que cursan con rhabdomiolisis o hemoglobinuria, orientan a la NTA. Por otra parte, dado que la corrección de los trastornos hemodinámicos (mejoría del gasto cardíaco, del volumen del líquido extracelular, de la presión de perfusión renal), se acompaña de mejoría de la azotemia, eso sugiere un factor prerenal, y si persiste posiblemente se está en presencia de una NTA (1,2). La presencia de dolor en fosa lumbar, disuria, dolor costovertebral, fiebre, escalofríos, pueden sugerir una uropatía obstructiva, aunque la mayoría de las veces cursan asintomáticas y el diagnóstico en estos casos se establece cuando se piensa en esta entidad (2). Las enfermedades parenquimatosas renales diferentes de la NTA, deben considerarse en el diagnóstico diferencial. La presentación inicial de una insuficiencia renal en estadio final, puede ser difícil de diferenciar de una NTA, si no se tiene datos de la función renal previa a la presentación del cuadro, de ahí que el hallazgo de síntomas urémicos como la osteodistrofia, la encefalopatía urémica, la presencia de anemia de etiología no explicada y/o de riñones pequeños en una radiografía simple

de abdomen sugieren una insuficiencia renal crónica. Otras patologías intraparenquimatosas como la glomeruloesclerosis diabética, la esclerodermia, la glomerulonefritis rápidamente progresiva o la amiloidosis, pueden cursar con riñones normales, requiriéndose estudios adicionales para un adecuado diagnóstico, e incluso una biopsia renal (1,2). El patrón urinario orienta hacia la entidad patológica, el hallazgo de anuria virtualmente descarta la necrosis tubular aguda y la azotemia prerenal, orientando a la uropatía obstructiva por completa obstrucción de ambos ureteres, o bien a otros procesos intraparenquimatosos como son la necrosis cortical difusa bilateral, la glomerulonefritis rápidamente progresiva y la oclusión bilateral de la arteria renal. Las amplias fluctuaciones del gasto urinario sugieren uropatía obstructiva intermitente. La presentación de poliuria de más de 3 litros por día es indicativo de una obstrucción urinaria parcial.

El sedimento urinario también es de gran ayuda en el diagnóstico (1,2,3, 4,5). En la falla prerenal existen escasos cilindros hialinos o granulares finos, siendo excepcional la existencia de cilindros celulares (4). En la uropatía obstructiva, el hallazgo característico es de un sedimento urinario casi normal, con pocos elementos formes o escasos cilindros hialinos (2). En la necrosis tubular aguda, del 70-80% presentan cilindros granulares ásperos que en ocasiones contienen pigmento café, con gran número de células y de cilindros de células epiteliales (2,4). Los cilindros de glóbulos rojos sugieren la presencia de enfermedad inflamatoria vascular o glomerular de los riñones, siendo muy raros en la NTA (1). La presencia de un gran número de polimorfonucleares aislados o en racimos, orienta a pielonefritis o necrosis papilar (1,2). Los cilindros eosinofílicos son un hallazgo frecuente en la nefritis intersticial alérgica (2). El localizar gran cantidad de ácido úrico en orina fresca sugiere una nefropatía por ácido úrico. La presencia de gran nú-

mero de cristales de ácido oxálico o hipúrico, se encuentra en la nefropatía por etilén-glicol y si se observan abundantes cilindros anchos (con diámetro mayor de 2-3 células blancas), posiblemente se esté en presencia de una nefropatía crónica.

Los índices urinarios actualmente constituyen la piedra angular para el diagnóstico diferencial, pudiéndose establecer diagnóstico temprano de necrosis tubular aguda con la depuración de agua libre (91,92). Baek y cols (91), señalan que la completa pérdida de la capacidad de concentración renal la cual persiste durante la mayor parte del curso de insuficiencia renal, está caracterizada por aclaramientos de agua libre cercanos a cero, hecho que se apreció 1-3 días previos al desarrollo clínico y laboratorial de la IMA, por lo cual se estableció esta prueba para el diagnóstico temprano de la IMA, hecho respaldado por Brown y cols (92). Baek (91) encontró que hay un patrón de eventos en el establecimiento de la IMA: inicialmente el aclaramiento de agua libre es fuertemente negativo, pasa luego a un período transitorio de positividad y luego a un tercer período negativo muy cercano a 0 que aparece de 1-3 días previo al desarrollo clínico de la IMA. Posterior a que la IMA está establecida observó dos patrones, el primero que consiste en un retorno de las funciones renales a lo normal incluyendo el aclaramiento de agua libre que se asoció a mejor pronóstico en su grupo de pacientes, y el segundo patrón fue de un retorno a lo normal del gasto urinario y del aclaramiento osmolar, pero no del aclaramiento del agua libre, lo cual estuvo asociado a un mal pronóstico.

La diferenciación de una manera bastante precisa de la patología prerenal de la NTA (cuadro 5), se hace fundamentalmente con la fracción excretada de sodio (FENa) y el índice de insuficiencia renal (IIR), siendo menos precisos los índices de osmolaridad urinaria, sodio urinario,

relación urinaria/plasmática de la osmolaridad, de la creatinina y de la urea (19,20,21). Posteriormente se tratará con más detalle este punto. Los estudios de gabinete también son de gran utilidad, sobre todo en la uropatía obstructiva; la radiografía simple de abdomen (5) puede mostrar cálculos o bien el tamaño de la sombra renal, que es pequeña en la pielonefritis crónica y grande en la glomerulonefritis, en la nefritis intersticial y en la necrosis tubular aguda. Los estudios con medio de contraste pueden ser de ayuda (4,5); en forma creciente han aparecido estudios en que se demuestra tener una incidencia importante de causalidad de insuficiencia renal agudacuando se efectúan en pacientes con factores predisponentes como son la enfermedad renal preexistente, la diabetes mellitus, el mieloma múltiple, la deshidratación (67,82,83, 84,85, 86,87,88,89,90), de ahí que se deben utilizar sólo si no existen otros métodos no invasivos a la mano. El pielograma endovenoso es muy útil en la uropatía obstructiva, siendo normal en la insuficiencia prerrenal y en la necrosis tubular aguda es inmediato y persistente (4), al existir una filtración glomerular normal, pero acompañada de alteraciones tubulares que permiten la recirculación del medio de contraste. Si hay uropatía obstructiva, la ultrasonografía modo-B, es sensible en el 98% y específica en el 74% (5). También la tomografía computarizada abdominal es de gran utilidad, siendo ambos procedimientos no invasivos, lo cual los hace de elección. En casos bien seleccionados puede requerirse de una arteriografía renal selectiva. La biopsia renal se indica si el cuadro agudo se prolonga por más de 6 semanas para su recuperación, o bien si hay evidencia clínica de enfermedad renal primaria con o sin participación sistémica y en aquellos casos en que la IRA se presenta sin un evento inicial o causal evidente.

CUADRO CLÍNICO DE LA NECROSIS TUBULAR AGUDA

Se divide en tres fases: 1-fase de iniciación: que es el tiempo que transcurre desde el evento precipitante hasta que haya aparición de la insuficiencia renal y que no es reversible a pesar de la corrección de los factores prerrenales. 2-fase de mantenimiento: es la IRA establecida con o sin oliguria, hasta el inicio de la fase de recuperación. 3-fase de recuperación: cuando hay un retorno progresivo y gradual de la función renal, que inicialmente produce un incremento del volumen urinario si el paciente estuvo oligúrico y hay un retorno lento a la función tubular; concluye cuando la función renal alcanza su nueva meseta y puede tardar de 12-18 meses (3,5,22).

Clásicamente se consideró la presencia de oliguria como un componente cardinal de la fase inicial y de mantenimiento, pero en la actualidad la IRA no oligúrica corresponde sobre un 50% del total (1,5,10,14,71,93), oscilando entre 25-88% (14); se explica este comportamiento (10,14,93) por: el uso del monitoreo bioquímico automatizado, por la amplia utilización de los antibióticos aminoglicósidos y por la administración temprana de potentes diuréticos de asa y de manitol en casos de IRA oligúrica, revertiéndola a IRA no oligúrica. El tipo no oligúrico se asocia más a noxa nefrotóxica, sobre todo antibióticos aminoglicósidos. Hay una menor morbi-mortalidad en pacientes con IRA no oligúrica que con IRA oligúrica. Anderson y cols (10) demostraron una menor incidencia de episodios sépticos, anomalías neurológicas, sangrado gastrointestinal, acidosis, y requerimientos de diálisis, en el grupo no oligúrico y la mortalidad fue del 26% contra el 50% en el grupo oligúrico.

También los índices urinarios sugieren un menor insulto a la función renal (10,14). Se produce azotemia progresiva, debido a la marcada alteración de la filtración glomerular y de la capacidad de concentración

renal. En el cuadro 6 se aprecia una revisión de la literatura en cuanto a la incidencia de la IMA oligúrica y no oligúrica.

Cuando hay oliguria, ésta se inicia poco después del evento precipitante y tarda en promedio de 10-14 días en recuperarse; sin embargo puede ser tan corta como de horas y tan larga como 6-8 semanas, lo cual se aprecia sobre todo en el anciano con enfermedad vascular subyacente; sin embargo, si la oliguria persiste por más de 4 semanas se debe reconsiderar el diagnóstico de NTA y descartar otras patologías como son la necrosis cortical bilateral, la glomerulonefritis rápidamente progresiva, la oclusión de la arteria renal y la vasculitis renal (1,2).

El paciente con necrosis tubular aguda tiene alterada la eliminación urinaria de agua, electrolitos, ácidos y desechos nitrogenados, y las alteraciones en la química sanguínea dependerán del estado catabólico del paciente y de si es oligúrico o no, ya que los no oligúricos, al tener una filtración glomerular más adecuada, presentan un cuadro clínico más benigno (1,2,5). En pacientes afebriles, sin catabolia (1,5), el incremento diario de la creatinina sérica es de 0.5-1.0 mgr/dl y del nitrógeno ureico de 10-20 mgr/dl, sin embargo si hay fiebre y está catabólico, será de 2-5 mgr/dl y de 40-100 mgr/dl respectivamente. Los pacientes que cursan con rabdomiolisis tienen grandes niveles circulantes de creatina, que al ser hidrolizada pasa a creatinina, por lo cual ésta se eleva en forma desproporcional al nitrógeno ureico en esos pacientes (1,5).

Las complicaciones que se pueden presentar sobre todo en la fase de mantenimiento son de diversa índole: alteraciones hidroelectrolíticas, neurológicas, gastrointestinales, cardiovasculares, infecciosas y hematólogicas (1,2,5,6).

1-Las complicaciones hidroelectrolíticas y ácido-básicas son diversas.

La sobrecarga de sal y agua lleva a hiponatremia secundaria, congestión y edema pulmonar, presentándose sobre todo en los pacientes oligúricos. La hiperkalemia es secundaria a la disminución de la eliminación renal de potasio, acompañándose de su continua liberación a nivel tisular; el potasio se incrementa de 0.3-0.5 mEq/día en el paciente oligúrico no catabólico y es mayor en presencia de carga endógena (destrucción tisular) o exógena (medicación, dieta o transfusión sanguínea), o bien por desviación celular debido a acidosis. Puede ser sintomática provocando trastornos del EKG: bradicardia, desviación del eje a la izquierda, T acuminadas, QRS anchos, PR prolongado, QT corto, aplanamiento de la onda P, pudiendo llegar a paro cardíaco; también puede provocar debilidad muscular y cuádruplejía.

Se produce hiperfosfatemia, que es secundaria a disminución de la eliminación renal de fósforo en asociación a una mayor liberación a nivel tisular, siendo los niveles habituales de estos pacientes de 6-8 mgr/dl, encontrándose más altos en los pacientes con trauma, catabolia y con rabdomiolisis. La hipocalcemia es secundaria a la hiperfosfatemia, por disminución de la reabsorción de calcio a nivel intestinal, por alteración del metabolismo de la vitamina D y por resistencia ósea a la Paratohormona.

La hiperuricemia es debida a la disminución de la depuración renal de ácido úrico, encontrándose también hiperamilasemia por el mismo motivo. La acidosis metabólica se produce como resultado de la producción de ácidos orgánicos, que es del orden de 1 mEq/Kgr, no pudiendo ser eliminados por el riñón; de ahí que el bicarbonato sérico cae de 1-2 mEq/día, produciendo acidosis metabólica con brecha aniónica amplia.

2-Las complicaciones neurológicas son el resultado de los siguientes procesos: a-encefalopatía tóxica, entidad que ocurre cuando la azotemia progresa rápidamente y es exacerbada por la presencia de isquemia cond-

bral concurrente, hipoxemia, sepsis, fiebre alta o alteración metabólica. El cuadro clínico va desde un estado letárgico, cuadro confusional, asterixis, hasta la presencia de convulsiones, estupor y coma. El EEG presenta anomalías que correlacionan con el cuadro clínico y se caracterizan por enlentecimiento difuso y ondas paroxísticas letnas; b-cambios rápidos en la osmolaridad sérica, concentración electrolítica, del pH o alteraciones del ritmo cardíaco. Estos eventos pueden inducir o exacerbar un síndrome cerebral orgánico y sus signos acompañantes. Se aprecia de 24-48 horas posteriores a la disminución de los niveles de urea por diálisis, y se explica por la disminución de la osmolaridad del líquido extracelular (LEC) a un nivel mayor que en el sistema nervioso central, debido a un movimiento más lento de la urea a través de la barrera hematoencefálica, lo cual provoca desplazamiento de agua hacia el cerebro con el subsiguiente edema cerebral. Otra posibilidad patogénica es que la rápida mejoría del pH y del bicarbonato del LEC, se asocie ocasionalmente con una caída transitoria del pH del líquido cefalorraquídeo, con empeoramiento de la función cerebral. c-lesiones focales del sistema nervioso central: debidos a infección, hemorragia, hipertensión o trauma. d-acumulación de drogas, debiéndose tener presente los medicamentos administrados al paciente, que potencialmente deprimen el sistema nervioso central al acumularse.

3-Complicaciones gastrointestinales: son la causa de morbi-mortalidad más importante posterior a la sepsis. La anorexia, la náusea y el vómito son síntomas comunes. La hemorragia gastrointestinal acontece en el 10-40% de los pacientes con síntomas urémicos, siendo responsable del 20-30% de las muertes en este grupo de pacientes. El sangrado es fundamentalmente por úlceras de stress precipitadas por infección, insuficiencia respiratoria y circulatoria y alteración de la barrera mucosa.

4-Sepsis: se presenta del 30-70%, siendo la primera causa de morbi-mortalidad, y su incidencia es más alta en aquellos pacientes con etiolo-

gía traumática o quirúrgica. La predisposición a la infección es por: complicaciones de la lesión responsable de la insuficiencia renal, por depresión de las defensas del huésped y por aumento de la invasividad de los microorganismos por el tratamiento de la insuficiencia renal. La alteración de las barreras anatómicas es importante. La urea produce amonio que está presente en las secreciones y altera la barrera mucosa; en las vías respiratorias se manifiesta por resequedad y secreciones espesas, interfiriendo con la acción ciliar y la remoción de los microorganismos. Las ulceraciones superficiales que se presentan en la boca y hasta el colon pueden aumentar la invasividad bacteriana. La cicatrización de las heridas está retardada por el estado catabólico del paciente y se incrementa la incidencia de infección de las heridas y la dehiscencia de las mismas. También hay disminución de la acción neutrofílica secundaria a la uremia. Las infecciones del pulmón, del tracto urinario, de las heridas, del peritoneo, sitios de cateter y las septicemias, son las formas más comunes de infección en la insuficiencia renal aguda (94).

5-Complicaciones hematológicas: hay presencia de anemia normocítica normocrómica, que se relaciona con la depresión de la médula ósea (por déficit de eritropoyetina, por efecto tóxico o por efecto primario de la patología causal de la IMA), por hemólisis y por hemorragia. La anemia es usualmente bien tolerada si el hematocrito permanece entre 25-30%. Los elevados niveles de fósforo sérico y la presencia de acidosis metabólica en la IMA facilitan la liberación de oxígeno a los tejidos por incremento del 2-3-difosfoglicerato en los eritrocitos y por la desviación de la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha; al corregir la acidosis metabólica y al disminuir la concentración sérica de fósforo por su unión a geles o por su pobre reemplazo en el líquido de hiperalimentación, se provoca una disminución del 2-3 difosfoglicerato y una desviación de la curva de oxihemoglobina a la izquier-

da, con resultado de hipoxia periférica, incremento del trabajo miocárdico y en última instancia provoca una insuficiencia cardíaca de gasto alto.

Si hay stress asociado puede haber leucocitosis, pero si persiste después de una semana debe investigarse sepsis. Puede haber trombocitopenia por depresión medular, así como defectos cualitativos en las plaquetas, lo cual junto con anormalidades de la coagulación no bien definidos, justifican la tendencia al sangrado.

6-Complicaciones cardiovasculares: hay presencia de congestión pulmonar e hipertensión arterial leve (15-25%) debidos a sobrecarga de sodio y líquido; los trastornos del ritmo se presentan en el 20-30% debido a anormalidades electrolíticas, toxicidad digitálica, insuficiencia cardíaca y pericarditis, reportada hasta en un 18%, aunque con la diálisis temprana su incidencia ha disminuido.

La fase de recuperación se inicia cuando la filtración glomerular mejora, no permitiendo que el nitrógeno de urea y la creatinina se eleven más. Esta fase se inicia hacia los 15-25 días en el paciente oligúrico y hacia los 5-10 días en el no oligúrico, vislumbrándose por el incremento del gasto urinario, incluso a más de 2 litros por día. En el no oligúrico no se observa una marcada fase poliúrica. Las principales complicaciones mencionadas: sepsis, gastrointestinales, trastornos hidroelectrolíticos y disfunción cardiovascular persisten o pueden iniciarse en esta etapa, de ahí que se requiere un cuidadoso manejo sobre todo de líquidos y electrolitos.

Utilidad de los índices urinarios diagnósticos de insuficiencia renal en el paciente crítico.

Recientemente (20) estudiamos la utilidad de los índices de insuficiencia renal en la diferenciación del estado prerrenal y la necrosis tubular aguda. Se valoró la incidencia de la IRA oligúrica y no oligúrica en nuestra población de pacientes y si existía o no diferencia en cuanto a la etiología y morbi-mortalidad entre el grupo de IRA no oligúrica y el oligúrica. En el Departamento de Terapia Intensiva del Hospital ABC, realizamos un estudio prospectivo para valorar la utilidad de los índices renales para discernir entre la insuficiencia prerrenal y la necrosis tubular aguda, en un grupo de 67 pacientes oligúricos o no, que presentaron retención azoada. En total fueron 36 hombres y 31 mujeres, con una edad promedio de 63 ± 5 años. Los criterios de inclusión fueron: pacientes hospitalizados en la UTI del Hospital ABC, con creatinina sérica mayor de 1.6 mgr/dl, con presencia de oliguria o sin ella. Los criterios de exclusión fueron: 1-evidencia de enfermedad renal crónica (determinada por historia o creatinina sérica basal mayor de 1.6 mgr/dl), 2-Terapia diurética, con manitol o con dopamina en las 12 horas previas a la evaluación de los índices renales, 3-evidencia de insuficiencia renal crónica (determinada por creatinina sérica mayor de 10 mgr/dl).

A todos los pacientes se les sometió a un seguimiento clínico, valorándose la etiología de la insuficiencia renal y la tasa de morbi-mortalidad en cada grupo, también se les midió o calculó los siguientes índices urinarios: concentración de sodio urinario (UNa), relación de creatinina urinaria y plasmática (U/P creat.), osmolaridad urinaria (Osm U.), índice de insuficiencia renal: IIR (UNa dividido entre el U/P creat.) y la fracción excretada del sodio filtrado: FENa (U/P Na dividido entre el U/P creat. x 100).

Los datos fueron analizados por método comparativo con la "t" de student.

Resultados:

En base al seguimiento clínico y a los estudios de índices renales, se encontró a 41 pacientes con insuficiencia prerenal y 26 pacientes con necrosis tubular aguda (11 con IRA oligúrica (43%) y 15 con IRA no oligúrica 57%), no habiendo diferencia estadísticamente significativa entre edad media o porcentaje del sexo masculino, aunque si la hubo en las determinaciones del nitrógeno ureico y la creatinina sérica ($P < 0.01$) en el momento de realizar los índices, entre los pacientes con insuficiencia prerenal y los pacientes con IRA oligúrica o no (cuadro 7). Con respecto a los índices urinarios valorados, se encontró diferencia significativa ($P < 0.001$) en todos los índices al comparar la insuficiencia prerenal con la IRA oligúrica o no (cuadro 8). Sin embargo existe sobreposición de valores para la osmolaridad urinaria (Fig. 2), siendo menor de 500 mOsm en el 32% de los prerrenales y mayor de 350 mOsm en el 42% de los pacientes con IRA oligúrica o no. Para el sodio urinario (Fig. 3) encontramos valores mayores de 20 mEq/L en el 34% de los pacientes prerenal y menor de 40 mEq/L en el 23 % de los pacientes con IRA oligúrica o no. Para la relación urinaria/plasmática de creatinina (Fig. 4) se encontraron valores menores de 40 en el 49% de los prerrenales y mayor de 20 en el 27% de los pacientes con IRA oligúrica o no. Lo anterior demuestra el porqué estos índices señalados tienen un valor limitado en el diagnóstico diferencial del estado prerenal y la NTA. Sin embargo al considerar la FENA y el IIR (Figs. 5 y 6), no apreciamos sobreposición de valores, siendo ambos índices menores de 1.0 en el 98% y en el 97% respectivamente de los pacientes prerrenales, mientras que en la IRA oligúrica fueron mayores de 1.0 en el 94% de los pacientes, constituyendo la excepción un caso de cirrosis en el que se descartó un síndrome hepatorenal. En la IRA no oligúrica ambos índices fueron mayores de 1.0 en el 100% de los pacientes.

se halló (Figs. 7 y 8) una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.001$) entre el IIR y la FEHa en el grupo prerrenal contra el grupo con IMA oligúrica o no.

En este estudio la etiología de la insuficiencia prerrenal fue depleción de volumen en el 37% de los casos, desviación de líquido a un tercer espacio en el 32%, y por bajo gasto cardíaco secundario a falla de bomba en el 31%. En el grupo prerrenal se presentaron complicaciones (cuadro 9) en el 9% de los pacientes, fundamentalmente con la presencia de sepsis, infiltrados pulmonares y acidosis metabólica. La mortalidad fue del 34% que es desde el punto de vista estadístico, significativamente menor ($P < 0.001$) al compararla con la mortalidad de la IMA oligúrica o no; ninguna muerte fue atribuible a la patología renal, sino más bien secundaria a la patología de base que ameritó el ingreso a la Unidad de terapia intensiva.

La etiología de la IMA oligúrica no varió sustancialmente de la IMA no oligúrica, siendo las causas quirúrgicas (50%) tan frecuentes como las causas médicas (50%), (cuadro 10); entre estas últimas destacaron los cuadros de choque séptico, cardiogénico o hipovolémico, no habiendo diferencia estadística significativa entre los dos grupos en cuanto a su etiología ($P > 0.05$, cuadro 10). Tampoco la incidencia de complicaciones (cuadro 11) varió entre los grupos de IMA oligúrica y no oligúrica. No hubo diferencias estadísticas en la tasa de mortalidad en la IMA oligúrica (63.6%, con la IMA no oligúrica (60%) ($P > 0.05$), ni tampoco la hubo al valorar los días de estancia hospitalaria o la máxima elevación de los productos azoados (cuadro 9).

La utilidad de los índices renales como un instrumento valioso en el diagnóstico diferencial entre las causas reversibles de insuficiencia renal aguda (prerrenal y postrenal) y la NTA está bien establecido (5,

19,20,21,95,96). Sin embargo, como ya está descrito en trabajos previos (19,20,21,95,97) y como se demostró en el estudio referido, la osmolaridad urinaria, el sodio urinario y la relación urinaria/plasmática de creatinina, presentan sobreposición de sus valores en los pacientes con NTA y los prerrenales, lo cual limita su utilidad diagnóstica.

La fracción escretada del sodio filtrado (FENa) y el índice de insuficiencia renal (IIR), que miden la capacidad tubular para reabsorber sodio, son pruebas sencillas, que sólo requieren el muestreo simultáneo de suero y orina para determinar creatinina y sodio, y que al no ser necesaria la medición del volumen urinario para los cálculos, su valoración puede ser hecha en cualquier momento (21).

Tanto el FENa como el IIR diferenciaron en forma significativa ($P < 0.001$) entre la insuficiencia prerenal y la IRA oligúrica o no, lo cual está plenamente aceptado (19,20,21,95,96).

Hay discusión acerca de cuales valores deben considerarse límite entre ambos grupos de pacientes; Espinel y cols (21,95) señalan que los valores mayores de 1.0 para el FENa y el IIR son característicos de los pacientes con NTA, mientras que el grupo de Schrier (19,95) considera que deben de estar por arriba de 3.0 para diagnóstico de NTA. Igual concepto sostiene Oken (97). Nosotros encontramos buena correlación con el cuadro clínico, empleando los criterios de Espinel y cols.

También ha sido tema de discusión la presencia de IRA con FENa e IIR bajos (14,20,87,93), en aquellos pacientes con NTA secundaria a medios de contraste, a insuficiencia cardíaca severa, a quemaduras extensas, a hepatopatías crónicas evolutivas y a síndrome nefrótico, siendo la característica de los mismos la presencia de "un estado ávido de sodio" (93) por un hiperaldosteronismo secundario, que a pesar de la lesión tubular permite la reabsorción de sodio en las nefronas aún íntegras; tal fue el caso del único paciente de nuestro estudio, que al ser cirrótico pre-

sentó cuadro clínico compatible con necrosis tubular aguda, manteniendo persistentemente la FENa y el IIR bajos.

La incidencia de IRA no oligúrica (57%) corresponde a la tendencia actual de la literatura (10,14,20,68,96), explicándose por el monitoreo bioquímico en gran escala del paciente crítico, por el manejo más racional de líquidos y electrolitos en dichos pacientes (10), por el empleo más frecuente de drogas nefrotóxicas, y por la utilización precoz de diuréticos de asa, manitol y dopamina (99).

La mortalidad que encontramos en los pacientes con necrosis tubular aguda oligúrica y no oligúrica fue alta (60%) y corresponde a similares hallazgos descritos en la literatura (cuadro 12), no encontrando diferencias entre el grupo médico y quirúrgico, así como tampoco entre la IRA oligúrica y no oligúrica; esto en parte se explica por los procesos de base de los pacientes del grupo médico (choque séptico y choque cardiogénico predominantemente) que ya de por sí llevan una alta mortalidad, además de que casi todos ellos estaban en asistencia mecánica ventilatoria, que por si misma constituye un grupo de pacientes con alta mortalidad cuando se les asocia a insuficiencia renal aguda (12). El no haber notado diferencias estadísticamente significativas en la morbilidad de nuestro grupo con IRA oligúrica con los no oligúrica ($P > 0.05$), también es explicado por la severidad del proceso causal en ambos grupos.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.

Varía según la fase en que cursa la insuficiencia renal aguda y si es oligúrica o no oligúrica.

Terapia de la fase de iniciación

PREVENCIÓN.

Es fundamental. Va desde la hidratación y reemplazo de líquidos en pacientes con problema prerrenal hasta evitar nefrotoxinas conocidas. También deben preverse aquellos acontecimientos conocidos, por ejemplo la nefropatía por ácido úrico en pacientes que están recibiendo quimioterapia por procesos linfomatosos, o el aumento de la nefrotoxicidad de los antibióticos aminoglicósidos usados concomitantemente con furosemda o con cefalosporinas. La nefropatía por ácido úrico se previene con la alcalinización de la orina y con el uso de alopurinol. También debe prevenirse la IRA secundaria al uso de medio de contraste, tomando en cuenta el grupo de alto riesgo: diabéticos, enfermedad renal subyacente, deshidratados, presencia de mieloma múltiple (89).

Actualmente se usan una serie de maniobras específicas que sirven de profilaxia contra el desarrollo de la insuficiencia renal aguda.

1)-Uso de diuréticos en la insuficiencia renal aguda.

La eficacia de los diuréticos permanece controversial. Pueden ser útiles en la terapia de la IRA donde la obstrucción intratubular juega un papel en su patogénesis: los diuréticos al inhibir la reabsorción de sodio y agua a nivel del túbulo contorneado proximal, pueden aumentar el líquido tubular que limpia la obstrucción intratubular y resulta en aumento del flujo urinario. Además la furosemda tiene efectos vasodilatadores que pueden compensar la isquemia cortical renal, otro mecanismo patogénico de la IRA. También se ha demostrado que los diuréticos y en particular los de Asa inhiben el mecanismo de retroalimentación glomerulotubular al inhibir la transferencia del cloruro a través de las células de

la mácula densa.

En resumen, los diuréticos pueden afectar el curso de la IRA por:

- a)-remoción de la obstrucción intratubular.
- b)-vasodilatación directa de la vasculatura renal.
- c)-inhibición de la activación del sistema renina angiotensina.

La evidencia clínica sugiere que los diuréticos de *Asa* o manitol deben administrarse tempranamente en la fase de iniciación de la IRA, especialmente en aquellos pacientes con IRA incipiente.

Diuréticos de *Asa*: su eficacia en el curso temprano de la IRA fue probada por Kjellstrand (100) en 1972, cuando observó que la administración de ácido etacrínico 22 horas o menos posterior al insulto renal, o bien que la elevación de la creatinina no fuera mayor de 4.5 mgr/dl, produjo una disminución en la velocidad de ascenso del NU y detención o disminución de la progresión de la insuficiencia renal, no modificándose la mortalidad (sobre un 50%), pero si la causa de la misma, que no fue por uremia en los pacientes que respondieron. Santarovich y cols (101) en 1973, tratando a pacientes en diálisis, con 2 gr/día de furosemida logró disminuir los días de terapia dialítica, aumentar el volumen urinario (paso de oligúrica a no oligúrica), disminución de la fase de recuperación y del tiempo requerido para alcanzar la función renal normal desde el punto de vista bioquímico.

Otros autores han fallado en modificar el curso de la IRA al administrar furosemida en la fase de mantenimiento.

Es difícil pues concluir con los datos disponibles, específicamente cuando en el curso de la IRA se debe administrar diuréticos de *Asa* y a que dosis. Por sus potentes efectos secundarios, no es aconsejable su uso profiláctico. Como guía parece aconsejable el usar los diuréticos de *Asa* tan tempranamente como sea posible en el curso de la IRA y a dosis moderadas. Hay múltiples reportes que señalan la pobre utilidad de la

furosemina en la IIA bien establecida.

Previo al uso de los diuréticos de Asa debe tenerse constancia que los pacientes no cursen con proceso prerrenal, ya que su administración a pacientes depletados de volumen puede agravar, más que disminuir la insuficiencia renal establecida (19).

El uso de diuréticos de Asa no está exento de efectos colaterales, reportando Karanjo y cols (102) en 1978, de 533 pacientes, a un 40% con efectos secundarios, sobre todo trastornos electrolíticos; el 0.5% con ototoxicidad; la lesión otica se incrementa con el uso concomitante de aminoglicósidos, señalándose que el sinergismo de la furosemina y los aminoglicósidos está en relación al efecto inhibitorio de los diuréticos de Asa en la excreción renal de los aminoglicósidos. La ototoxicidad de los diuréticos es reversible, aunque se han reportado casos de daño permanente, se presentan dentro de los 10-20 minutos posteriores a la administración intravenosa y se relaciona a la frecuencia de la administración, por lo cual se aconseja no administrarlos a más de 4 mgr/min. También se ha reportado nefritis intersticial alérgica y la activación del sistema de renina angiotensina con aumento de la insuficiencia renal aguda.

Existe pues todavía controversia en cuanto a la eficacia de los diuréticos de Asa en el manejo de la IKA. Se debe valorar riesgo/beneficio; Anderson en 1977 (10) sugiere que los beneficios son mayores que los riesgos. Gehr y cols (22) señalan que los pacientes con IRA oligúrica, sobre todo en el curso temprano, deben recibir una dosis de furosemina de 2-10 mgr/kg por vía endovenosa lenta, administrando luego dosis regular hasta que se logre mantener un volumen urinario por arriba de 1000 ml para 24 horas. Grossman (71) señala que se deben emplear 200 mgr de furosemina IV en 15-20 minutos, y si no hay un incremento del gasto urinario en las proximas dos horas, la dosis puede ser doblada a 400 mgr infundidos en media hora, y si todavía no hay respuesta la

necrosis tubular aguda oligúrica es considerada ya establecida. Si hay respuesta, la dosis puede ser repetida cada 6-8 horas si es necesario para mantener un gasto urinario adecuado. Dosis en bolos de furosemida sobre 400 mgr han demostrado no tener ventajas sobre cantidades menores de la droga. Grossman (71) reporta que el uso de la furosemida a dosis no mayores de 15 mgr/minuto, es relativamente inocua aunque la mayoría de los pacientes desarrollan tinitus, vértigo, enrojecimiento y sordera temporal. Con el uso del ácido etacrínico hay mucho más casos reportados de sordera permanente, por lo cual es aconsejable no utilizar ácido etacrínico endovenoso, siendo la única excepción aquellos pacientes alérgicos a la furosemida quienes requieren de un potente diurético.

Manitol: se ha establecido su utilidad para proteger el riñón del daño estructural, prevenir el establecimiento de la RTA o alterar su curso. El manitol es una manosa (azúcar reducido de 6 carbonos), que es completamente filtrado por el glomérulo, no absorbiéndose o secretándose por los túbulos, actuando como un diurético osmótico; pero la estar distribuido en el espacio extracelular, disminuye el edema celular e intersticial.

La utilidad del manitol se puede dividir en 3 áreas:

- a-dilución y remoción de sustancias tóxicas de la circulación renal y tubular, demostrada por el aumento de la diuresis, de la excreción de mioglobina, de ácido hemático, de ácido úrico y medio de contraste.
- b-profilaxis contra el desarrollo de la IRA durante procedimientos quirúrgicos, ya que administrando el manitol previo a la isquemia mejora la hemodinámica renal (aumenta el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y el flujo urinario) cuando un estímulo conocido a deprimir estos parámetros es administrado; sin embargo, no parece ser totalmente protector para el desarrollo de la IRA durante el by-pass cardiopulmonar.
- c-prevención o alteración del curso de la insuficiencia renal aguda.

aparentemente el manitol tiene efecto en la fase temprana de la IKA, por lo cual debe administrarse lo más precozmente posible en el curso de la IKA y debe continuarse para mantener un gasto urinario adecuado. No se ha definido si el manitol mejora la IKA funcional o en su defecto revierte la IKA oligúrica en no oligúrica.

En resumen, el manitol actúa como un diurético osmótico mejorando el gasto urinario, removiendo sustancias tóxicas; también por su efecto osmótico disminuye el edema intersticial que puede coadyuvar al efecto obstructivo que disminuye la TFGl. También mejora la TFGl por disminución de las resistencias arteriolas.

La dosificación del manitol varía según el efecto deseado, en casos en que se desea prevenir el desarrollo de la IKA en situaciones de alto riesgo o si se desea remover sustancias tóxicas, se usa una infusión (25-50 gramos de manitol en 500 cc de solución) a goteo necesario para mantener el gasto urinario en o mayor de 1 ml/min. Si se desea revertir la IKA oligúrica en no oligúrica, se administra un bolo de 12.5 gramos de solución al 25% en 50 cc a pasar en 3-5 minutos; si a las 3 horas no se tiene un gasto urinario mayor de 40 ml por hora, se repite el bolo hasta de 25 gramos en 6-10 minutos, luego se mantiene infusión continua. No se deben administrar más de 100 gramos en 24 horas. Su uso es bastante inocuo, aunque puede provocar acidosis, hiponatremia, hipernatremia que puede llevar a insuficiencia cardíaca y en sujetos con hepatopatías puede alterar su función mental. Cada ampolla de manitol agudamente expande el plasma por 250 ml (71)

Parker y cols (103) en 1981, demostraron que la infusión de dopamina a dosis de 1.5-2.5 ugr/kg/min. en pacientes oligúricos incrementaba el flujo sanguíneo renal, pudiendo eliminar la carga osmolar y de líquidos más efectivamente. Sin embargo su utilidad en la IKA establecida está por demostrarse.

II-TERAPIA DE LA FASE DE MANEJAMIENTO.

El manejo adecuado requiere un balance hidroelectrolítico y ácido base, una nutrición eficaz y terapia dialítica.

A-MANEJO DE LIQUIDOS Y ELECTROLITOS.

1-balance de líquidos: se deben considerar la pérdida de líquidos y la producción endógena de agua. En el paciente con IRA oligúrica las pérdidas de líquidos se limitan a aquellas a través de la piel y la respiración, adicionando las pérdidas urinarias y por materia fecal. Las pérdidas insensibles en estado basal son de 0.3-0.5 ml/kg/hr. Se debe considerar la temperatura ambiente, ya que por arriba de 30°C se aumenta 10-13% por cada grado centígrado y el aumento de la humedad ambiente del 0-50% disminuye las pérdidas insensibles en un 50%. Con raras excepciones las variaciones en la frecuencia respiratoria o en su patrón no afectan sensiblemente las pérdidas de agua. A las pérdidas insensibles se deben agregar pérdidas por orina, por vómito, por drenaje gástrico o diarrea.

En promedio diversos estudios han señalado que para el paciente con IRA oligúrica el reemplazo de líquidos debe ser de 400 cc (pérdidas insensibles menos agua endógena), más líquidos adicionales perdidos por otras fuentes.

Lo ideal sobre todo en los pacientes catabólicos es el reemplazo de líquidos en base a su peso corporal diario. Se acepta una pérdida diaria de 0.2-0.3 kgr/día. Otro concepto importante es que es más fácilmente manejable un déficit de volumen que una sobrehidratación.

2-Balance de sodio.

Su exceso conduce a HTA, insuficiencia cardíaca y sobrecarga de líquidos. La administración más adecuada es valorándolo diariamente, incluyendo el peso corporal y la excreción urinaria de sodio, que es de 70 mEq/L en el oligúrico y 50 mEq/L en el no oligúrico, por lo que con reemplazo de 0.5 gramos de NaCl en el oligúrico se cubren las pérdidas.

3-Balance de potasio.

Su descontrol es la primera causa de muerte de etiología bioquímica en la IMA. La ingesta debe limitarse y sólo se administra la contenida en la proteína dietética que es de 1 mEq por gramo de proteína. La hiperkalemia puede deberse a: metabolismo endógeno, adsorción de células sanguíneas degradadas, por la salida de células destruidas y también por acidosis y uremia. A su vez se puede perder por vómito, diarrea o succión nasogástrica. La hiperkalemia provoca alteración de la conducción nerviosa y la muerte es por alteración en el sistema de conducción del corazón. El tratamiento de la hiperkalemia se divide en profiláctico, de emergencia y crónico. La profilaxia incluye eliminación de la ingesta de potasio, tratamiento de las infecciones intercurrentes, drenaje de acúmulos sanguíneos o de líquido, debridación del tejido necrótico y provisión de adecuada cantidad de calorías no proteicas. El tratamiento agudo incluye la administración de gluconato de calcio al 10%, 10-30 ml en 1-5 minutos, su mecanismo de acción es por elevación del umbral del potencial de acción de cualquier tejido neuromuscular excitable y por ello se opone al efecto de la hiperkalemia sobre todo a nivel cardiovascular. El uso de insulina y glucosa reduce la concentración sérica de potasio sobre una hora, lo mismo se logra con la infusión de bicarbonato de sodio, el mecanismo de acción es la transferencia de potasio del líquido extracelular al líquido intracelular. La insulina y glucosa también promueven el transporte de fosfato. Se recomienda 25-50 gramos de glucosa como solución al 50%, administrando 5-10 U de insulina regular a dicha solución, y puede agregársele 44 mEq de bicarbonato de sodio. Los efectos se aprecian a la media hora y persisten 4-6 horas. El tratamiento a largo plazo incluye la reducción del potasio corporal total y se logra por el uso de resinas de intercambio catiónico (sulfonato sódico de poliestireno), que se administra por vía oral de 20-30 gramos con 30 ml de sorbitol al 70% o en su defecto enemas con 50 gra-

mos en 50 ml de sorbitol al 70% y 100 ml de agua. Puede provocar diarrea masiva y sobrecarga de volumen.

4-Calcio y fosfato.

Puede provocarse hipocalcemia por varios mecanismos: hiperfosfatemia, hipomagnesemia, hipoalbuminemia o alteraciones en la unión del calcio por las proteínas séricas, insuficiencia de la glándula paratiroidea y resistencia esquelética a la parathormona, también se ha señalado una disminución de la producción de 1-25 dihidrocolecalciferol, aparentemente asociado en parte a la disminución de sustrato el 25 hidroxivitamina D, lo cual lleva a hiperparatiroidismo secundario, hipocalcemia o resistencia esquelética a la hormona paratiroidea. La hipercalcemia se ha descrito posterior a la hipocalcemia y se cree es secundaria al aumento circulante de la parathormona, aunque se ha señalado que la rabdomiolisis produce hipercalcemia debido a que al romperse la relación fosfato/calcio, se deposita en tejido muscular, para que posteriormente en la fase de recuperación, al disminuir la retención de fosfato, se produzca resolución de los depósitos de calcio (104).

B)-NUTRICION

El uso de técnicas de nutrición parenteral en pacientes con IMA fue evocado por Lee y cols (105), quienes administraron hidrolizado de caseína y una emulsión de lípidos a pacientes incapaces de comer. Dudrick y sus colaboradores (106,107), utilizaron el principio de Giordano-Giovannetti (108,109), modificado para el uso intravenoso en varios pacientes con insuficiencia renal aguda y crónica, con efectos benéficos. Más recientemente Abel, Abbott y Fischer (110) confirmaron esas observaciones y sugirieron que bajo ciertas circunstancias, la diálisis puede ser completamente obviada aún en la insuficiencia renal aguda (110). Estudios tempranos de Rose y cols (111) demostraron que la urea podía ser inducida a servir como fuente de alfa-amino nitrógeno para la sín-

tesis de aminoácidos no esenciales, sólo si el organismo estaba depletado de aminoácidos no esenciales, efectuándose ésto por medio de la degradación enzimática bacteriana (hidrólisis por la ureasa bacteriana), siendo la urea fraccionada en amonio y CO_2 , siendo el primero introducido en la circulación enterohepática, alcanzando el hígado, en donde por transaminación se forman los aminoácidos no esenciales, o bien es reciclada en el ciclo de la urea de Krebs. Esta incorporación de la urea en aminoácidos no esenciales es dependiente de la ausencia de otras fuentes de aminoácidos no esenciales y de la disponibilidad de fragmentos de carbono de las fuentes de carbohidratos para servir de alfa ceto análogos.

Los estudios de Giordano (108) y Giovannetti y Maggiore (109) confirmaron los resultados de Rose.

Posteriormente (111) se sumaron los pasos importantes en la transformación de la urea endógena en proteína como sigue:

a-hidrólisis de la urea en amonio por bacterias.

b-incorporación del NH_4^+ en alfa cetoglutarato y por lo tanto en glutamato.

c-disponibilidad de alfa ceto precursores de los AA esenciales.

d-transaminación de los alfa ceto-ácidos del glutamato.

Con este tipo de nutrición se demostró que los pacientes presentaban un sentimiento de bienestar general, una mejoría del apetito y disminución de la estomatitis, también disminuyó los episodios de náusea, vómito, letargia, así como la cicatrización de heridas y hubo ganancia de peso (112, 113, 114, 115). Con la nutrición parenteral hay una mejoría de la supervivencia, así como una menor extensión de la terapia dialítica (116).

La terapia con nutrición parenteral debe administrarse por 8-14 días, períodos menores o mayores se asocian a una mayor mortalidad.

G)-DIALISIS

Kleinknecht y cols, en 1976, demostraron que los pacientes con diálisis temprana, tenían una menor mortalidad, así como menor morbilidad por sangrados digestivos o sepsis. Encontró también que la diálisis peritoneal fue menos efectiva que la hemodiálisis. Por ello en la actualidad se recomienda iniciar diálisis antes de que se presenten las complicaciones, cuando la creatinina sérica se eleve por arriba de 5 mgr/dl o el BUN sea mayor de 70 mgr/dl.

La elección del método dialítico dependerá de: a-disponibilidad de cualquiera de las modalidades, b-la condición de la cavidad peritoneal, c-si el paciente está hipercatabólico, d-si el paciente está perdiendo o puede potencialment. perder sangre, e-si está estable cardiovascular, f-si hay presencia o ausencia de distensión abdominal. La hemodiálisis se indica si: no hay cavidad peritoneal intacta, si el paciente está hipercatabólico, si hay distensión gástrica o intestinal y no pueden descomprimirse; por otro lado si los pacientes sangran se indica diálisis peritoneal ya que no requiere heparinización, otra indicación para este método es cuando hay importante sobrecarga cardiovascular.

Las indicaciones clásicas para terapia dialítica son: a-presencia de síntomas o signos de uremia, especialmente pericarditis, b-sobrecarga de líquidos o desbalance electrolítico o ácido-base que no pueden manejarse conservadoramente, c-creatinina mayor de 70 mgr/dl.

Esta terapéutica se debe mantener hasta que ocurra mejoría de la función renal.

FASE DE RECUPERACION

Continúa la atención al manejo de líquidos, electrolitos, nutrición y diálisis. El 25% de la mortalidad ocurre en esta fase.

PERFECTIVAS: se han usado vasodilatadores de todo tipo: inhibidores de angiotensina, alfa y beta bloqueadores, prostaglandinas y bradiquina, drogas orientadas a alterar la coagulación intraglomerular: he-

parina y antiplaquetarios, así como la administración de trifosfato de adenosina y magnesio, con la finalidad de disminuir el daño a nivel celular. La validez de las medidas señaladas anteriormente tiene aún que ser establecida.

Para terminar, debemos enfatizar que la mejor terapéutica para la insuficiencia renal aguda, es la prevención de la misma.

CAMBIOS EN LA OSMOLARIDAD EN LOS DIFERENTES SITIOS DE LA NEPRONA

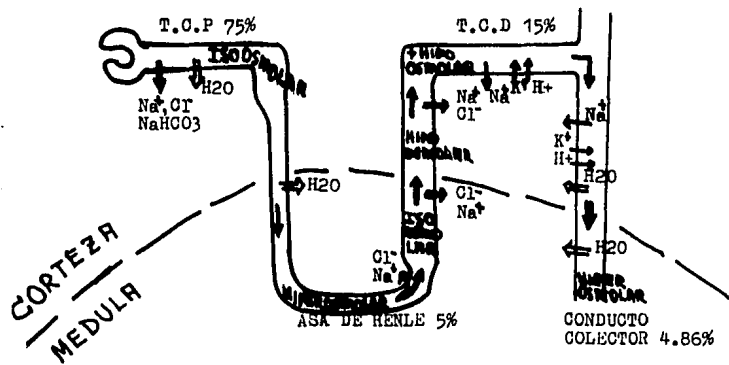


Fig. 1.

MECANISMO DE ACIDIFICACION DE LA ORINA

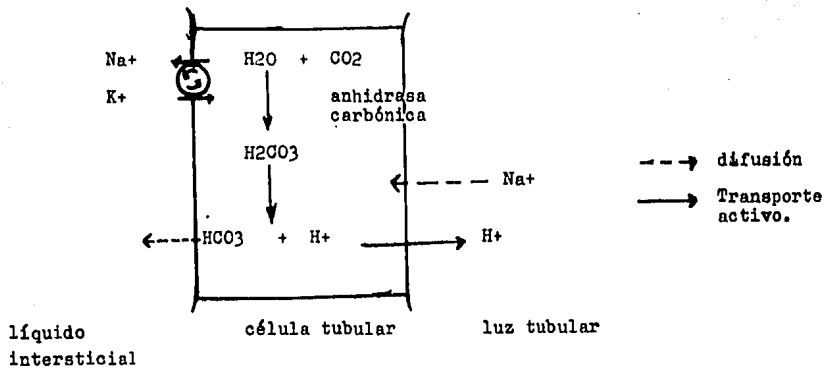


Fig. 2.

INDICES DE INSUFICIENCIA RENAL EN EL PACIENTE GRAVE OLIGURICO Y NO OLIGURICO.

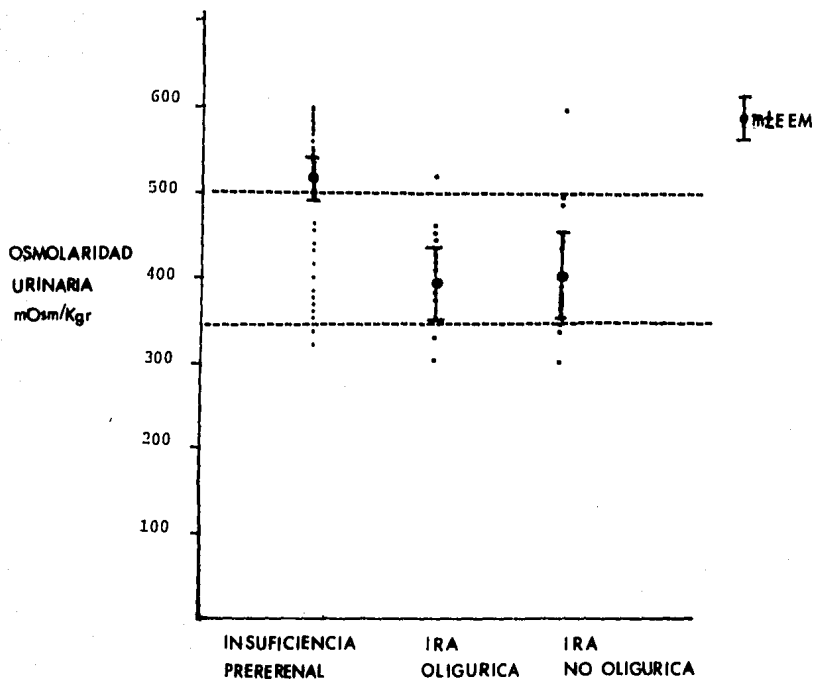


FIG. 3

Depto. Terapia Intensiva Hospital ABC.

INDICES DE INSUFICIENCIA RENAL EN EL PACIENTE
GRAVE OLIGURICO Y NO OLIGURICO.

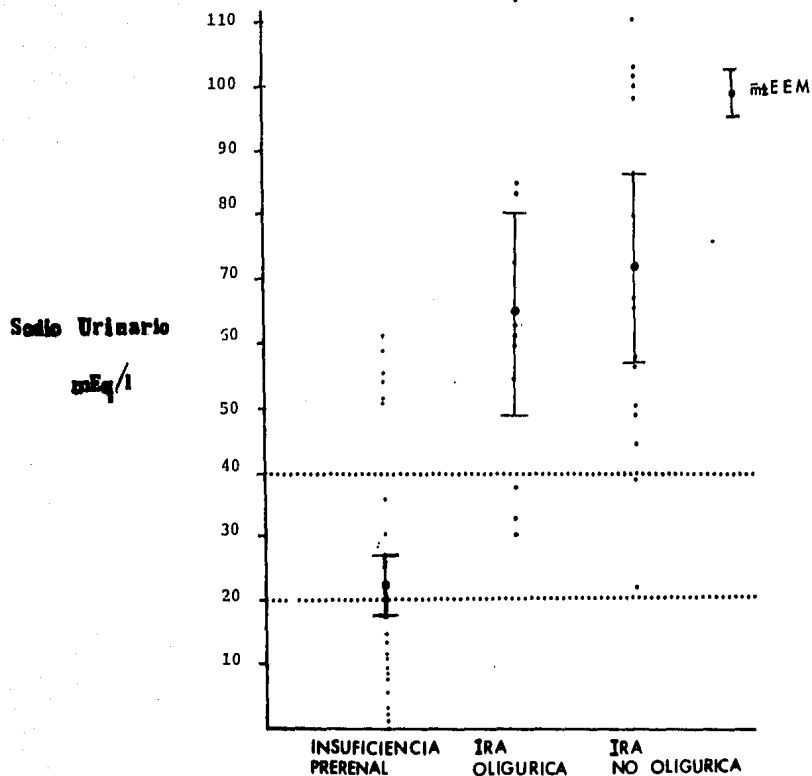


FIG. 4

Depto. Terapia Intensiva
Hospital ABC.

INDICES DE INSUFICIENCIA RENAL EN EL PACIENTE
GRAVE OLIGURICO Y NO OLIGURICO.

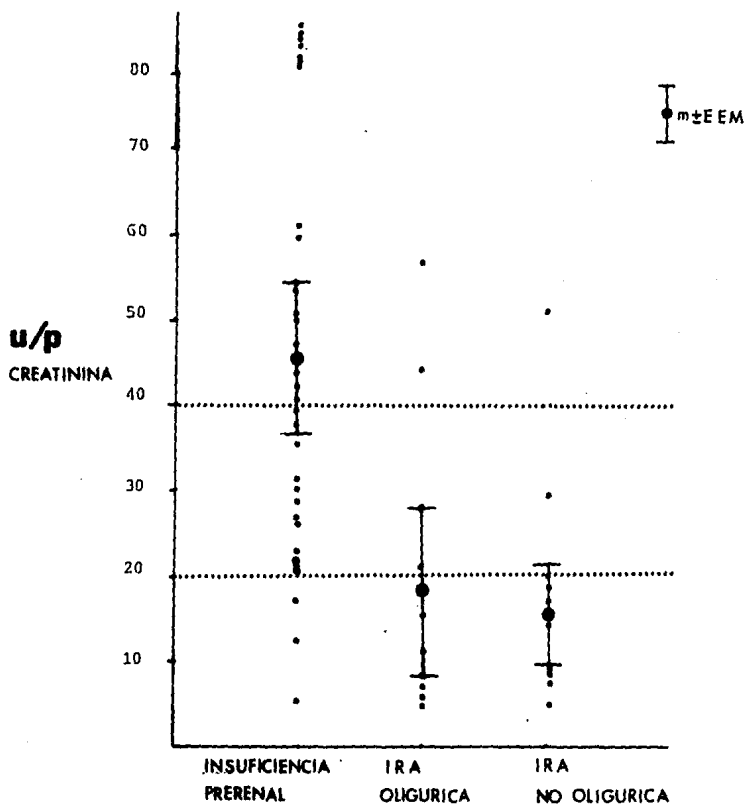


FIG. 5

Depto. Terapia Intensiva
Hospital ABC.

INDICES DE INSUFICIENCIA RENAL EN EL PACIENTE
GRAVE OLIGURICO Y NO OLIGURICO.

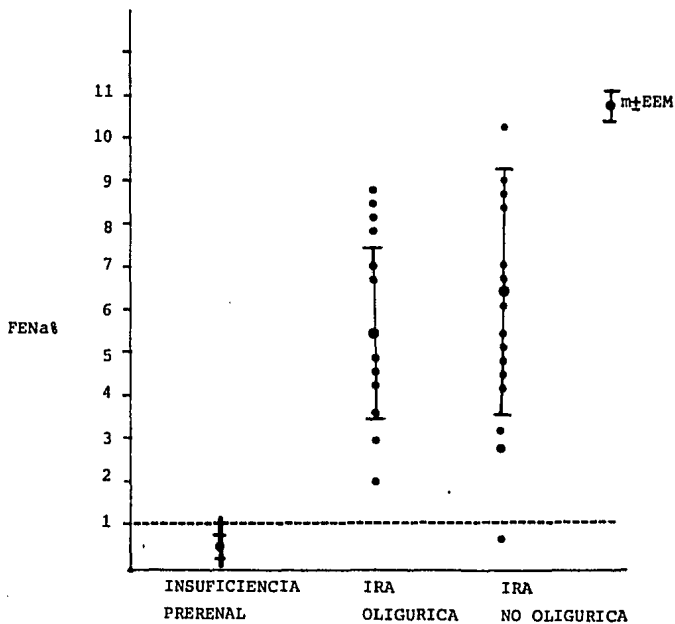


FIG. 6

Depto Terapia Intensiva
Hospital ABC.

INDICES DE INSUFICIENCIA RENAL EN EL PACIENTE
GRAVE OLIGURICO Y NO OLIGURICO.

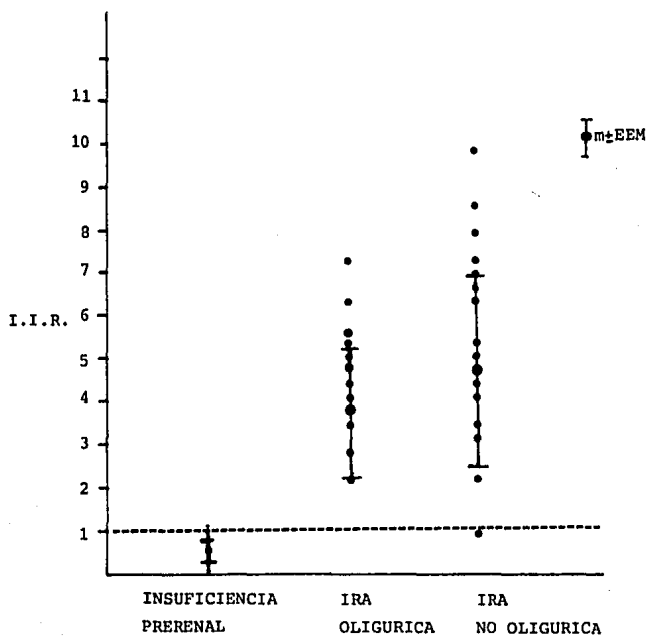


FIG. 7

Depto Terapia Intensiva
Hospital ABC.

INDICES DE INSUFICIENCIA RENAL EN EL PACIENTE
GRAVE OLIGURICO Y NO OLIGURICO.

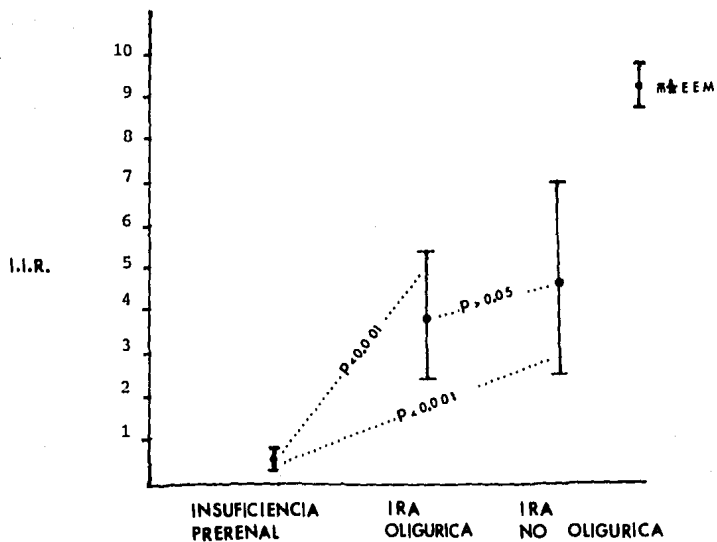


FIG. 8

Depto. Terapia Intensiva
Hospital ABC.

INDICES DE INSUFICIENCIA RENAL EN EL PACIENTE
GRAVE OLIGURICO Y NO OLIGURICO.

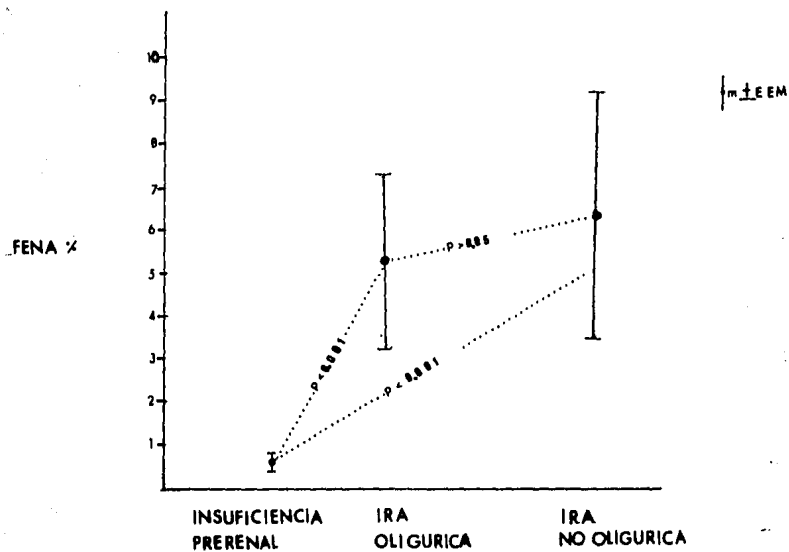
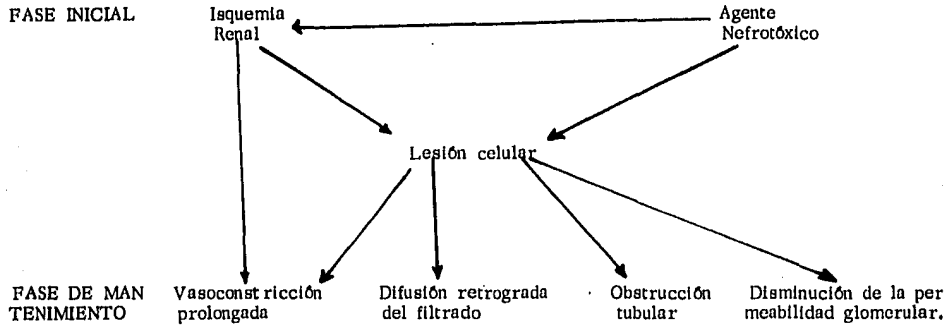


FIG. 9

Depto. Terapia Intensiva
Hospital ABC.

PATOGENIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA



Tomado de Stein y cols (58)

Cuadro 1.

CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

1-INSUFICIENCIA PRERENAL.

A-Hipovolemia: pérdida de volumen gastrointestinal, por piel, o riñón; hemorragia; secuestro de líquido extracelular (quemaduras, pancreatitis, peritonitis).

B-Insuficiencia cardiovascular: alteración del gasto cardíaco (infarto, tamponade); encharcamiento vascular: anafilaxia, sepsis, drogas.

2-INSUFICIENCIA POSTRENAL.

A-Obstrucción ureteral: por litiasis, accidente quirúrgico, neoplasias retroperitoneales, coágulos.

B-Obstrucción a nivel vesical: prostatismo, neoplasia pélvica, accidente quirúrgico. Trauma vesical.

C-Obstrucción uretral: por litiasis, por neoplasias, coágulos.

Cuadro 2.

CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

3-NECROSIS TUBULAR AGUDA.

A-ETIOLOGIA ISQUEMICA:

1-Cirugía: abdominal grande, cirugía de aorta, cirugía de corazón abierto, prostatectomía.

2-Diagnóstico radiológico.

3-Obstétricas: aborto séptico, hemorragia post-parto, placenta previa, abruptio placentae, ruptura uterina, óbito fetal, severa toxemia.

4-Trauma: lesiones por aplastamiento, fracturas.

5-Liberación de pigmentos:

5a-Hemoglobina: infección: septicemia, endotoxinas, clostridium Welchii; fiebre hemorrágica epidémica; malaria. Reacción transgional. Síndrome hemolítico urémico. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Enfermedad valvular cardíaca. Mordedura de serpiente venenosa. Terapia con glicerol. Sumersión en agua fresca.

5b-Mioglobina: Rbdomiolisis: excesivo ejercicio, lesión por aplastamiento, choque eléctrico, quemaduras, golpe de calor, mioglobi-nuria epidémica, depleción de potasio, ideopática, polimiositis aguda. Síndrome de McArdle.

6-Proteinuria: mieloma múltiple con proteinuria de Bence Jones; macroglobulinemia de Waldeström; síndrome nefrótico; terapia con dextrán de bajo peso molecular.

7-Misceláneas: hemorragia importante, severo vómito o diarrea, infarto del miocardio.

B-ETIOLOGIA NEFROTOXICA:

1-Metales Pesados y sus compuestos: mercurio (orgánico e inorgánico), bismuto, uranio, cadmio, arsénico, litio.

2-Solutos orgánicos: tetracloruro de carbono, tetracloroetileno, etoxieta nol, metanol, tolueno, cloroformo, triclorometano.

3-Glicoles: etilén glicol, dietilenglicol, ácido oxálico, ácido diglicólico.

4-Antibióticos: aminoglicósidos, polimixina, colistina, bacitracina, fenozypiridina, cotrimoxazol, anfotericina, rifampicina.

5-Pesticidas: hidrocarbomos clorinados: clordano, paraquat.

6-Misceláneas: CO, anilina y otros productores de metahemoglobina, fenilbutazona, lisol, fenol, clorato sódico, diesel, metoxifluorano, veneno de hongos.

ETIOLOGIA DE LA NECROSIS TUBULAR AGUDA

ETIOLOGIA	Hospital ABC (20) n:26	Anderson (1) n:3000	Levinsky (39) n:2200	Hospital Español (4) n: ?
..Quirúrgica y traumática	50%	60%	43%	51%
..Médica	50%	40%	26%	39%
..Nefrotóxica	9%	7%
..Obstétrica	1-2%	13%	3%

Cuadro 4.

INDICES DE INSUFICIENCIA RENAL

	PRERENAL	NECROSIS TUBULAR AGUDA.
..UNa (mEq/L)	< 20	> 40
..Osm urinaria (mOsm/L)	> 500	< 350
..U/P creatinina	> 40	< 20
..U/P urea	> 8	< 3
.. FENa %	< 1.0	> 1.0
..IIR	< 1.0	> 1.0
..Dosm (ml-min) (ml-hra)	2-3 120_30	< 1.5 < 90
..DH20 (ml-min) (ml-hra)	-0.5 a -1.5 -30 a -90	< -0.5 < -30

Cuadro 5.

INCIDENCIA DE IRA OLIGURICA Y NO OLIGURICA

AUTOR	N-PACIENTES	N(%)OLIGURICA	N(%) NO OLIGURICA
BAEK ET AL, 1975	114	54(47)	60(53)
MINUTH ET AL, 1976	104	78(75)	26(25)
ANDERSON ET AL, 1974	94	38(41)	54(59)
MCMURRAY ET AL, 1978	276	207(75)	69(25)
HILBERMAN ET AL, 1979	17	2(12)	15(88)
MEYERS ET AL, 1977	50	34(68)	16(32)
SANCHEZ ET AL, 1982	26	11(43)	15(57)

Modificado de Diamond et al (14)

CUADRO 6

INDICES DE INSUFICIENCIA RENAL EN EL PA
 CIENTE GRAVE OLIGURICO Y NO OLIGURICO

	* INSUFICIENCIA PRERENAL	IRA OLIGURICA	* IRA NO OLIGURICA
No. PACIENTES	41	11	15
EDAD MEDIA (AÑOS)	61±4	69± 9	60± 9
% SEXO MASCULINO	51	54	60
* BUN EN mg/dl	44±8	73±31	62±30
* CREATININA SERICA EN mg/dl	2.4±0.1	3.4±2.0	3.7±1.8

* MUESTRA TOMADA EN EL MOMENTO
 DE EFECTUAR LOS INDICES

CUADRO 7

DEPTO. TERAPIA INTENSIVA
 HOSPITAL A.B.C.

INDICES DE INSUFICIENCIA RENAL EN EL PACIENTE GRAVE
OLIGURICO Y NO OLIGURICO

	<u>INSUF. PRERENAL</u>	<u>I RA OLIGURICA</u>	<u>IRA NO OLIGURICA</u>
* OSMOLARIDAD URINARIA (mOsm/Kg)	506±25	375±38	380±51
* SODIO URINARIO (mEq/l)	22±5	65±16	71±15
* CREATININA URINARIA / PLASMATICA	44±9	19±10	17±6
* INDICE DE INSUFICIENCIA RENAL	0.60±0.1	3.8±1.5	4.8±2.2
* FRACCION EXCRETADA DEL SODIO FILTRADO	0.44±0.1	5.3±2.0	6.4±2.9

* P<0.001 ENTRE INSUFICIENCIA PRERENAL E
IRA OLIGURICA Y NO OLIGURICA

CUADRO 8

DEPTO. TERAPIA INTENSIVA
HOSPITAL A.B.C.

MORBIMORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA
(n - 67)

	IRA OLIGURICA	IRA NO OLIGURICA	INSUFICIENCIA PRERENAL
MORTALIDAD	63.6%	60%	34%
MORBILIDAD	84%	68%	9%
DIAS DE ESTANCIA	12.1 \pm 2.96	12.33 \pm 3.0	5.10 \pm 1.8
Máxima elevación del BUN	107.25 \pm 13.79	59 \pm 7.5	38.8 \pm 3.91
Máxima elevación de la creatinina	4.30 \pm 0.34	4.09 \pm 0.41	2.50 \pm 0.17

cuadro 9.

ETIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

(n-67)

ETIOLOGIA	IRA OLIGURICA	IRA NO OLIGURICA
QUIRURGICA	45%	47%
MEDICA	44%	53%
TRAUMA	9%	---

CUADRO 10

COMPLICACIONES DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

(n-67)

	IRA OLIGURICA	IRA NO OLIGURICA
SEPSIS	45%	40%
ACIDOSIS METABOLICA	81%	66%
INFILTRADOS PULMONARES	84%	40%
STD	18%	13%
HIPERKALEMIA	27%	20%
ALTERACIONES NEUROLOGICAS	9%	13%
SOBRECARGA DE LIQUIDOS	9%	0%

CUADRO 11

MORTALIDAD EN LA NECROSIS TUBULAR AGUDA

Estudio	IRA OLIGURICA	IRA NO OLIGURICA	AMBAS.
-Anderson y cols (10)	50%	26%
-Anderson y cols (1)	30-60%
-Ruiz y cols (4)	68%
-Martínez y cols (18)	69%
-Sánchez y cols (20)	66%	60%
-Kraman y cols (12)	80%

Cuadro 12.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Anderson, R.J; Schrier, R.W; Acute renal failure. En Thorn, G.W; Adams, D.R; Braunwald, E; Isselbacher, K.J. eds Harrison's Principles of Internal Medicine. Ninth edition. McGraw Hill Kogakush Ltd; 1980, p.1293.
- 2-Franklin, S.S; Maxwell, M.H; Acute renal failure. En Maxwell, M.H; Klee-man, C.R. eds Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte metabolism. Third edition, New York, McGraw Hill Book Co; 1980, p. 745.
- 3-Diaz, M.L; Foubert, C.V; Martínez, E.S; Patogenesis y tratamiento de la insuficiencia renal aguda. Med. Crit; 3:133, 1981.
- 4-Ruiz, F.M; Sarabia, A.L; Insuficiencia renal aguda; en Villazón, A.S. ed. Urgencias comunes en medicina crítica. Primera edición. Edit. Continental; 1982, p.453.
- 5-Stein, J.J; Acute renal failure. En Wyngaarden, F; Smith, R. eds Cecil Textbook of Medicine. 16th edition. W.B. Saunders Company; 1982, p. 494.
- 6-Kuehnel, E; Bennett, W. Acute Renal failure. Discussion in patient management. Edit. Manual Moderno; 1976.
- 7-McDougel, W.S; Danielson, R.A. Renal disfunction. En Berk, J.L; Sampliner, J.E. eds Handbook of Critical Care. Second edition. Little Brown Co; 1976, p.143.
- 8-Merril, J.P. Acute renal failure. JAMA; 211(2): 289, 1970.
- 9-Abel, R.M. Parenteral nutrition in the treatment of renal failure. En Fischer, J.E. ed Total Parenteral Nutrition. First edition. Little Brown Co; 1982, p.501.
- 10-Anderson, R.J; Linas, S.L; Berns, A.S; Henrich, W.L; Miller, T.R; Gabow, R.A; Schrier, R.W. N. Engl. J. Med; 296(20): 1134, 1977.
- 11-Harrington, J.T. Current Concepts. Acute Oliguria. N. Engl. J. Med; 292(2): 89, 1975.
- 12-Kraman, S; Khan, F; Patel, S; Seriff, N. Renal Failure in the respiratory intensive care unit. Crit. Care Med. 7(6): 263, 1977.
- 13-Shin, B; Isenhower, N.N; McAslan, T.C; McKenzies, C.F; Helrich, M. Early recognition of renal insufficiency in post-anesthetic trauma victims. Anesthesiology; 50(3): 262, 1979.
- 14-Diamond, J.R; Yoburn, D.C; Nonoliguric acute renal failure. Arch. Inter Med. 142: 1882, 1982.
- 15-Chio, R.M; Editorial. Insuficiencia renal aguda. Med. Crit. 3(3):1, 1981.
- 16-Hernández, L.D; Cruz, M.E; Ramírez B.M; Huerta, T.J; Zambrana, A.M. Índice de correlación entre la letalidad por insuficiencia orgánica múltiple y la letalidad por insuficiencia renal aguda en pacientes graves. Resúmenes de la VIII Reunión Nacional de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. TL 21, 1981.

- 17-Villegas, J.P; Bolaños, R.R; Guerrero, R; Noguez, F.P; Diaz, J.M; Mendoza, L. Insuficiencia renal aguda en el recién nacido. Resúmenes de la VIII Reunión Nacional de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. TL23, 1981.
- 18-Martínez, J.S; Espinoza, R.A; García, M.R; Shapiro, M.R. Frecuencia y manejo de la insuficiencia renal aguda en el paciente grave. Rev. Mex. Med. Crit, 1(1): 25, 1979.
- 19-Miller, T.R; Anderson, R.J; Linas, S.L; Henrich, W.L; Berns, A.S; Gabow, P.A; Schrier, R.W. Urinary diagnostic indices in acute renal failure. A prospective study. Ann. Intern. Med; 89: 47, 1978.
- 20-Sánchez JC.A; Angel, VM.J; Martínez, J.S; Shapiro, M.R. Índices de insuficiencia renal en el paciente grave oligúrico y no oligúrico. Resúmenes de la IX Reunión Nacional de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. TL22, 1982.
- 21-Espinel, C.H; The FENa test use in the differential diagnosis of acute renal failure. JAMA; 236(6): 579, 1976.
- 22-Gehr, M; Gross, M; Schmitt, G; Flamenbaum, W. Treatment of acute renal failure. En Adams, W.R; Trump, B.F. eds Pathophysiology of Shock, Anoxia and ischemia. First edition. Williams and Wilkins Co. 1982, p.341.
- 23-Ganong, W.F; Manual de Fisiología Médica. Función renal. Edit. Manual Moderno. Séptima edición. 38: 603, 1980.
- 24-Haper, H; Rodwell, V.W; Mayer, P.A. Manual de Química Fisiológica. El riñón y la orina. Edit. Manual Moderno. Sexta edición. 35:679, 1978.
- 25-Stein, J.H; Fadem, S.Z. The renal circulation. JAMA; 239(13): 1308, 1978.
- 26-Levenson D.J; Simmons, G.E; Brenner, B.M. Arachidonic Acid metabolism, Prostaglandins and the kidney. Am. J. Med; 72: 354, 1982.
- 27-Spielman, W.S; Knox, F. Failure of high doses of Sar-ile-angiotensin II to abolish autoregulation of renal blood flow. Mayo Clin. Proc. 55: 619, 1980.
- 28-Ferris, T.F. The kidney and hypertension. Arch. Intern. Med. 142: 1889, 1982.
- 29-Richardson, J.M; Kunau, R.T. Effect of imidazole on renal plasma flow and urinary sodium excretion (abstract). Kidney Int; 14: 776, 1978.
- 30-Hollenberg, N.K; Willians, G.H; Taub, K.J; et al. Renal vascular response to interruption of the renin angiotensin system in normal man. Kidney Int; 12: 285, 1977.
- 31-Harvey A.M. The concept of renal clearance. Am.J.Med; 68: 6, 1980.
- 32-Wilson, R.F; Soullier, G. the validity of two-hour creatinine clearance studies in critically ill patients. Crit. Care Med. 8(5): 281, 1980.
- 33-Cogan, M.G. Disorders of proximal nephron function. Am. J. Med; 72: 289 1982.

- 34-Sebastian, A; Hultner, H.N; Kurtz, I; Matter, T; Schambelan, N. Disorders of distal nephron function. *Am. J. Med*; 72:289, 1982.
- 35-Jamison, R.L; Oliver, R.E. Disorders of urinary concentration and dilution. *Am. J. Med*; 72: 308, 1982.
- 36-Block, E.R; Stalarp, S.A. Metabolic Functions of the lung. Of what clinical relevance. *Chest*; 81: 2, 1982.
- 37-Solez, K; Marager, L.M; Sraer, J.D. The morphology of acute tubular necrosis in man. Analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. *Medicine*; 58(5): 362, 1979.
- 38-Barnes, J.L; McDowell, E.M. Pathology and Pathophysiology of acute renal failure. A review. En Adams, W.R; Trump, B.F. eds *Pathophysiology of Shock, Anoxia and ischemia*. First edition. Williams and Wilkins Co. 1982, p. 324.
- 39-Lewinsky, N.G. Pathophysiology of acute renal failure. *N. Engl. J. Med.* 296(25): 1453, 1977.
- 40-Olsen, T.S; Skgoldborj, H. The fine structure of the renal glomerulus in acute anuria. *Acta Pathol Microbiol Scand*; 70: 205, 1967.
- 41-Clarkson, A.R; Mac Donald, M.K; Fuster, F; Cash, J.D; and Robson, J.S. Glomerular coagulation in acute ischemic renal failure. *Q.J.Med* 39: 585, 1970.
- 42-Bohle, A; Jahnecke, J; Meyer, B; and Schubert, G.E. Morphology of acute renal failure. Comparative data from biopsy and autopsy. *Kidney Int*, 10: 89, 1976.
- 43-Flamenbaum, W. Pathophysiology of acute renal failure. *Arch Intern Med*; 131: 911, 1973.
- 44-Arbeit, L.A; Weinstein, S.Weinstein. Necrosis tubular aguda. *Fisiopatologia y tratamiento*. *Clin Med N.A*; 1: 145, 1981.
- 45-Myers, B.D; Chui, F; Hilberman, M; Michaels, A.S. Transtubular leakage of glomerular filtrate in human acute renal failure. *Am. J. Physiol*; 237(4): F319, 1979.
- 46-Burke, T.J; Cronin, R.E; Ducin, K.L; Peterson, L.N; Schrier, R.W. Ischemia and tubule obstruction during acute renal failure in dogs: mannitol in protection. *Am. J. Physiol*; 238: F305, 1980.
- 47-Bank, N; Mutz, B.T; y Aynedjian H.S. The role of leakage of tubular fluid in anuria due to mercury poisoning. *J. Clin. Invest.* 46: 695, 1967.
- 48-Huguenin, M; Thiel, G; Brunner, F.P. HgCl₂-induce acute renal failure studied for split drop micropuncture technique in the rat. *Nephron*; 20: 147, 1978.
- 49-Oken, D.E; Arce, M.L; Wilson, D.R. Glicerol induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. I-Micropuncture study of the development of oliguria. *J. Clin. Invest.* 45: 724, 1966.

- 50-Donohoe, J.F; Venkatachalam, M.A; Bernard, B; Levinsky, N.G. Tubular leakage and obstruction after renal ischemia. Structural-function correlations. *Kidney Int.* 13: 208, 1978.
- 51-Tanner, G.A; Slon, K.L; Sophasan, S. Effects of renal artery occlusion on kidney function in the rat. *Kidney Int;* 4: 377; 1973.
- 52-Flamenbaum, W; Huddleston, M.L; McNeil, J.J; Hamburger, R.J. Uranyl nitrate- induce acute renal failure in the rat. Micropuncture and renal hemodynamic studies. *Kidney Int.* 6: 408, 1974.
- 53-Kleinman, J.G; McNeil, J.S; Flamenbaum, W. Uranyl nitrate acute renal failure in the dog. Early changes in renal function and hemodynamics. *Clin. Sci.* 48: 9, 1975.
- 54-Barnes, J.L; McDowell, E.M; McNeil, J.S; Flamenbaum, N; Trump, B.F. Studies on the pathophysiology of acute renal failure. IV. Protective effect of dithiothreitol following administration of mercuric chloride. *Virchows Arch (Cel Pathol);* 32: 233, 1980.
- 55-Barnes, J.L; McDowell, E.M; McNeil, J.S; Flamenbaum, W; Trump, B.F. Studies on the pathophysiology of acute renal failure. V. Effect of Chronic saline loading on the progression of proximal tubular injury and functional impairment following administration of mercuric chloride. *Virchows Arch (Cel Pathol);* 32: 233, 1980.
- 56-Arenshorst, W.J; Finn, W.F; Gottschalk, C.V. A micropuncture study of acute renal failure following temporary renal ischemia in the rat. *Kidney Int;* 10: S100, 1976.
- 57-Stein, J.H; Gottschall, J; Osgood, R.W; Ferris, T.F. Pathophysiology of a nephrotoxic model of acute renal failure. *Kidney Int;* 8: 27, 1975.
- 58-Baylis, C; Rennke, H.R. Brenner, B.M. Mechanisms of the defect in glomerular ultrafiltration associated with gentamicin administration. *Kidney Int.* 12: 344, 1977.
- 59-Stein, J.H; Lefshitz, R; Barnes, J.L; editorial review. *Am. J. Physiol.* 237(5): F410, 1979.
- 60-Barnes, J.L; Osgood, R.W; Reinik, H.J; Stein, J.H. Glomerular alterations in the ischemic model of acute renal failure. *Kidney Int;* 16: 771, 1979.
- 61-Frega, N.S; Di Bona, D.R; Guertler, B; Leaf, A. Ischemic renal injury. *Kidney Int;* 10: S17, 1976.
- 62-Solomon, H.S; Hollenberg, N.K. Catecholamine release mechanism of mercury-induced vascular smooth muscle contraction. *Am. J. Physiol;* 229: 8, 1975.
- 63-Oken, D.E; Local mechanisms in the pathogenesis of acute renal failure. *Kidney Int;* 10: S95, 1976.
- 64-Held, E. Protective effects of renomedullary autotransplants upon the course of postischemic acute renal failure in rabbits. *Kidney Int;* 10: S201, 1976.
- 65-Hamley, M.J. Isolated nephron segments in a rabbit model of ischemic acute renal failure. *Am J. Physiol;* 239: F17, 1980.

- 66-Flamenbaum, W. Pathophysiology of acute renal failure. Arch Intern Med; 131: 911, 1973.
- 67-Byrd, Lawrence; Sherman, R.L. Radiocontrast-induced acute renal failure. A clinical and pathophysiologic review. Medicine; 58(3): 270, 1979.
- 68-Villazon, A; J. Portos; Sierra, A. Polyuric syndromes in the critically ill patient. Crit. Care Med; 4(1):24, 1976.
- 69-Walsh, J; Venuto, R.C. Acute oliguric renal failure induced by indo methacin. Possible mechanism. Ann. Intern. Med; 91: 47, 1979.
- 70-Boelaert, J; Eeghem, P.V; Fagard, R; Lynen, P; Darcels, R; Schergers, M. Renal dysfunction with sulphinpyrazone therapy. Amer. Heart. J.; 7: 174, 1982.
- 71-Grossman, R.A. Oliguria and acute renal failure. Clin Med. N.A; 2: 413, 1981.
- 72-Miller, P.D; Krebs, R.A; Neal, B.J; McIntyre, D.O. Polyuric prerenal failure. Arch Intern Med.; 140: 907, 1980.
- 73-Estevan, A.A. Insuficiencia renal aguda. Medicina de Hospital; 2(2): 4, 1980.
- 74-Keys, T.F; Kurtz, S.B; Jones, J.D; Muller, S.M. Renal toxicity during therapy with gentamicin or tobramycin. Mayo Clin. Proc; 56: 556, 1981.
- 75-Appel, G.B; Neu, H.C. The Nephrotoxicity of antimicrobial agents. N. Engl. J. Med; 296(13): 663, 722, 784, 1977.
- 76-Epstein, M; Schneider, N.S; Befeler, B. Effect of intrarenal furosemide on renal function and intrarenal hemodynamics in acute renal failure. Am. J. Med; 58: 510, 1975.
- 77-Eiser, A.R; Neff, M.S; Slikin. Acute myoglobinuric renal failure. A consequence of the neuroleptic malignant syndrom. Arch Intern Med. 142: 601, 1982.
- 78-Akmal, M; Godlstein, D.A; Telfer, N; Wilkinson, E; Massry, S.G. Resolution of muscle calcification in rhabdomyolysis and acute renal failure. Ann Intern Med; 89: 928, 1978.
- 79-Editorial. Acute renal failure, hiperuricemia and myoglobinuria. Brit. Med. J. 10: 1235, 1979.
- 80-Steiner, R.W. Low fractional excretion of sodium in myoglobinuric renal failure. Arch Intern Med; 142: 1211, 1982.
- 81-Habibi, B; Lopez, M; Serdaru, R; Baumelou, A; Vonlanthen, M; Marteah, R; Salmon, C. Immune hemolytic anemia y renal failure due to teniposide. N. Engl. J. Med; 306(18): 1091, 1982.
- 82-Shafi, T; Chou, S.Y; Porush, J.G; Shapiro, W.B. Infusion intravenous pyelography and renal function. Effects in patients with chronic renal insufficiency. Arch Intern Med; 138: 1218, 1978.

- 83-Alexander, R; Berkes, S.L; Abuelo, J.G. Contrast media-induced oliguric renal failure. Arch Intern Med; 138: 381, 1978.
- 84-Van Zee, B.E; Hoy, E.E; Talley, T.E; Jaenike, J.R. Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients.
- 85-Garvallo, A; Rakowski, T.A; Argy, W.P; Schreiner, G. Acute renal failure following drip infusion pyelography. Am. J. Med; 65: 38, 1978.
- 86-Swartz, R.D; Rubin, J.L; Leemig, B.W; Patricio, S. Renal failure following mayor angiography. Am. J. Med; 65: 31, 1978.
- 87-Fang, L.S; Sirota, R.A; Ebert, T.H; Lichtenstein, N.S. Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. Arch Intern Med; 140: 531, 1980.
- 88-Harkonen, S; Kjellstrand, C.M. Exacerbation of diabetic renal failure following intravenous pyelography. Am J. Med. 63: 65, 1977.
- 89-Harkonen, S; Kjellstrand, C.M. Contrast Nephropathy. Editorial Review. Am. J. Nephrol; 69: 77, 1981.
- 90-Krumlovsky, F.A; Simon, N; Santhanam, S; Greco, F; Roxe, D; Pomaranc, M.M. Acute renal failure. Association with administration of radiographic contrast material. JAMA; 239(2): 125, 1978.
- 91-Baek, S.M; Brown, R; Shoemaker, W.C; Early prediction of acute renal failure and recovery. I-Sequential measurements of free water clearance. Ann Surg; 177(3): 253, 1973.
- 92-Brown, R; Babcock, R; Talbert, J; Gruenberg, J; Czurak, Ch; Campell, M. Renal function in critically ill postoperative patients: Sequential measurements of free water clearance and creatinin and osmolar clearance. Crit. Care Med; 8(2): 68, 1980.
- 93-Hilberman M; Myers BD; Carrie, B.J; et al. Acute renal failure following cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg; 77:880, 1979.
- 94-Zech, P; Bouletreau, R; Moskovtchenko, J.F; Beruard, H; Favre, B.S; Blane, T.B. Infection in acute renal failure. Adv. in Nephrol; 1:231, 1971.
- 95-Espinel, C.H; Gregory, A.W. Differential diagnosis of acute renal failure. Clin Nephrol; 13: 73, 1980.
- 96-Schrier, R.W. Acute renal failure. Kidney Int; 15: 205, 1979.
- 97-Oken, D.E. On the differential diagnosis of acute renal failure. Am. J. Med; 71: 916, 1981.
- 98-Hoffman, L.M; Suki, W.N. Obstructive uropathy mimicking volumen depletion. JAMA; 236(18), 2096, 1976.
- 99-Lindner, A; Cutler, R.E; Goodman, W.G; et al. Synergism of dopamine plus furosemide in preventig acute renal failure in dog. Kidney Int. 16:158, 1979.

- 100-Kjellstrand, C.M; Casali, R.E; Simmons, R.L; Shideman, J.R; Busselmeier, T.J; Najarian, J.S. Etiology and prognosis in acute post-transplant renal failure. *Am. J. Med.* 61: 190, 1976.
- 101-Cantarovich, F; Galli, C; Benedetti, L; et al. High-dose furosemide in established acute renal failure. *Br. Med. J.* 4: 449, 1973.
- 102-Naranjo, C.A; Busto, U; Cassis, L. Furosemide induced adverse reactions during hospitalization. *Am. J. Hosp. Pharmacol.* 35: 514, 1978.
- 103-Parker, S; Carlon, G.C; Isaacs, M; Howland, W.S; Kahn, R.C. Dopamine administration in oliguria and oliguric renal failure. *Crit. Care Med.* 9(9): 630, 1981.
- 104-Koffler, A; Friedler, R.M; Massry, S.G. Acute renal failure due to nontraumatic rhabdomyolysis. *Ann Intern Med.* 85:23, 1976.
- 105-Lee, H.A; Sharpstone, P; Arnes, A. Parenteral nutrition in renal failure. *Postgrad. Med. J.* 43: 81, 1967.
- 106-Wilmore, D.W; Dudrick, S.J. Treatment of acute renal failure with intravenous essential L-AA. *Arch Surg.* 99: 669, 1969.
- 107-Dudrick, S.J; Sterger, E; Long, J.M. Renal failure in surgical patients. Treatment with intravenous essential AA and hypertonic dextrose. *Surgery.* 68: 180, 1970.
- 108-Giordano, C. Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal and uremic subjects. *J. Lab. Clin. Med.* 62: 231, 1963
- 109-Giovannetti, S; Maggiore, Q. A low-nitrogen diet with protein of high biological value for severe chronic uraemia. *Lancet.* 1:1000, 1964.
- 110-Abbott, W.M; Abel, R.M; Fischer, J.E. Treatment of acute renal insufficiency after aortoiliac surgery. *Arch. Surg.* 103: 590, 1971.
- 111-Schrier, R.W; Gardenswartz, M.H; Burke, T.J. Acute renal failure. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Adv Nephrol.* 10: 213, 1981.
- 112-Baek, M; Makabali, G; Christopher W; et al. The influence of parenteral nutrition on the course of acute renal failure. *Surgery, Gynecology and Obst.* 141: 405, 1975.
- 113-Abel, R.M; Abbott, W.M; Fischer, J.E. Acute renal failure. Treatment without dialysis by total parenteral nutrition. *Arch. Surg.* 103: 513, 1971.
- 114-Abel, R.M; Smith, V.E; Abbott, W.M; et al; Amino acid metabolism in acute renal failure. Influence of intravenous essential L-amino acid hyperalimentation therapy. *Ann Surg.* 180 (3): 350, 1974.
- 115-Abel, R.M; Abbott, W.M; Beck, C.H et al; Essential L-amino acids for hyperalimentation in patients with disordered nitrogen metabolism. *Amer. J. Surg.* 128: 224, 1974.