



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE**

**PRUEBA PILOTO PARA EVALUAR LA FRACCIÓN DE EXCRECIÓN DE UREA
VS LA FRACCIÓN DE EXCRECIÓN DE SODIO EN EL DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO COMO MÉDICO ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DR. OSCAR RODRIGO MENDEZ TORRES

ASESOR DE TESIS

DR. JULIO KAJI KIYONO

MÉXICO, DF., JUNIO 2011

NO. DE REGISTRO 113.2011



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 esta 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.

AUTORIZACIONES

DR. RICARDO JUÁREZ OCAÑA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN DESARROLLO E
INVESTIGACIÓN

M EN C. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS
JEFE DE INVESTIGACIÓN MÉDICA Y ASESOR DE TESIS

DR. OCTAVIO CURIEL HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

AUTORIZACIONES

**DR. JULIO KAJI KIYONO
ASESOR DE TESIS**

**M EN C. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS
ASESOR DE TESIS**

**QFB. CLARA SUSANA FRAGOSO ROMERO
ASESOR DE TESIS**

ÍNDICE

Resumen.....	i
Abstract.....	ii
Introducción.....	1
Antecedentes.....	1
Objetivos.....	22
Materiales y métodos.....	22
Resultados.....	23
Discusión.....	25
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	27

Resumen

Introducción:

La fracción excretada de sodio (FENA) ha sido utilizada para diferenciar la falla renal aguda de origen prerrenal de la renal intrínseca, sin embargo esta tiene limitaciones que alteran su valor diagnóstico, en contraste la fracción excretada de nitrógeno de urea (FEUN) no es afectada por el uso de diuréticos. Se ha demostrado que hacer la diferencia entre lesión renal aguda prerrenal y renal intrínseca en pacientes con uso de diuréticos tiene relevancia clínica.

Material y métodos:

Se realizó un estudio piloto, observacional, prospectivo, prolectivo y transversal. Se utilizaron expedientes de pacientes hospitalizados en Medicina Interna del Hospital 1° de Octubre (ISSSTE) con diagnóstico de lesión renal aguda establecidos por los criterios de la Acute Kidney Injury Network (AKIN).

Resultados:

Se identificaron 30 pacientes: 20 mujeres y 10 hombres, las principales dos condicionantes de falla renal aguda fueron: insuficiencia cardíaca congestiva en 12 casos (40.0%) y sepsis en 11 casos (36.6%). Al aplicar la FENA 12% de casos de se catalogaron como etiología prerrenal y 18% de etiología renal comparando con la FEUN 9% y 21% respectivamente. La FENA sobrestima el diagnóstico falla renal aguda prerrenal ($p= 0.4168$).

Conclusiones:

La FEUN se recomienda para poder catalogar de manera correcta el tipo de lesión renal en pacientes con uso de diuréticos de ASA. El tamaño de la muestra fue pequeña se sugiere realizar un estudio mayor.

Palabras clave:

Fracción excretada de urea (FEUN) , fracción excretada de sodio (FENA), falla renal aguda (LRA), falla renal aguda prerrenal, falla renal aguda intrínseca.

Abstract

Introduction:

The fractional excretion of sodium (FENA) has been used to differentiate acute renal failure of prerenal origin from intrinsic renal failure but it has certain limitations that alter their diagnostic value, in contrast to the fractional excretion of urea nitrogen (FEUN) which is not affected by the use of diuretics. It has been demonstrated in clinical practice the relevance in setting differential diagnosis between prerenal acute kidney injury and intrinsic renal azotemia in patients with diuretic use.

Methods:

We conducted a prospective, observational, transversal and pilot study. We used records of hospitalized patients at 1^o de Octubre Regional Hospital (ISSSTE), with acute kidney injury diagnosis established by the Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria.

Results:

We identified 30 patients: 20 women and 10 men, the two causes showed as main determinants of acute renal failure were: congestive heart failure in 12 cases (40%) and sepsis in 11 cases (36.6%). Applying FENA we found prerenal etiology in 12% of cases and 18% as intrinsic renal etiology; in comparison to FEUN with 9 % and 21% respectively. We found FENA overestimates prerenal failure diagnosis without statistical relevance ($p= 0.418$).

Conclusions:

FEUN is recommended to properly classify the type of renal injury in patients using loop diuretics. We used a small sample in the future we must consider a larger study.

Keywords:

Fractional excretion of urea (FEUN), fractional excretion of sodium (FENA), acute renal failure (LRA), prerenal acute renal failure, intrinsic renal failure.

Introducción

La fracción excretada de sodio (FENA) ha sido utilizada como el índice más sensible para diferenciar falla renal aguda de etiología prerrenal de la renal intrínseca, sin embargo esta tiene limitaciones que alteran su valor diagnóstico, sobre todo cuando el manejo inicial incluye el uso de diuréticos de ASA, el cual disminuye la reabsorción tubular de sodio y provoca su incremento. En contraste la fracción excretada de nitrógeno de urea (FEUN) depende de fuerzas pasivas y no es afectada por el uso común diuréticos.

Hacer la diferencia entre lesión renal aguda prerrenal y renal intrínseca en pacientes con uso de diurético orientan a una mejor toma de decisiones terapéuticas.

En la población mexicana adulta no se han realizado hasta la fecha estudios comparativos sobre el uso de la FEUN vs FENA como método eficaz de diagnóstico diferencial de lesión renal aguda, es por eso necesario realizar este estudio comparativo enfocado a determinar el método más sensible y específico basado en bases científicas que permitan alcanzar metas establecidas, que puedan mejorar la calidad de atención de los pacientes además de optimizar costos para la institución.

Antecedentes

Definición de lesión renal aguda (LRA)

No existe una definición universal de insuficiencia renal por lo que hemos de distinguir desde ahora dos aspectos, el concepto o definición propiamente dicha y lo que en la literatura médica los autores definen como lesión renal aguda, que no es otra cosa que los límites, generalmente referidos a subrogados del filtrado glomerular, que realmente sirven para identificar las características de los enfermos estudiados en una serie. Respecto al primer punto, el concepto o definición que aparecería en un diccionario médico, las diferencias que pueden encontrarse son matices. En cuanto al segundo que atañe a la caracterización de los enfermos incluidos en un estudio, la variabilidad es amplia. El término insuficiencia renal aguda puede sustituirse por lesión renal aguda. La utilización como sinónimo de fracaso renal agudo, gramaticalmente es incorrecta, pero su empleo puede justificarse y se ha generalizado.¹

Problemas adicionales aparecen derivados de la posición dominante de la lengua inglesa y de la afición innata del hombre a cambiar el nombre de las cosas, sustituyendo habitualmente una palabra por otra o incluso un vocablo por una frase larga, sin que exista en realidad una necesidad de cambio conceptual, ni que los nuevos nombres aporten mayor claridad al concepto original.

Son muchas las definiciones que pueden encontrarse, algunas de las cuales se recogen a continuación:

1. Deterioro brusco de las funciones renales basales tras una causa desencadenante.
2. Es un síndrome caracterizado por un descenso brusco del filtrado glomerular y consecuentemente por un incremento de los productos nitrogenados en sangre. Se asocia con oliguria en dos tercios de los casos y dependiendo de la localización o naturaleza de la causa del daño se clasifica como prerrenal, parenquimatoso u obstructivo.^{2,3}
3. En investigación clínica es el descenso abrupto y sostenido del filtrado glomerular, la diuresis o ambos.⁴
4. Es un síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de las funciones renales, que altera la homeostasis del organismo, se asocia con frecuencia con un descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre.

Dos hechos recientes, la constitución del grupo ADQI (Acute dialysis quality initiative)⁵ y la propuesta de Sutton⁶ de identificar cinco fases en la fisiopatología de la necrosis tubular aguda, marcan el inicio de un nuevo periodo en el análisis y nomenclatura de la LRA.

El trabajo de Sutton y cols.⁶ nos presenta la insuficiencia renal aguda como un proceso dinámico que puede contemplarse en diferentes momentos evolutivos. El grupo ADQI intenta cuantificar la intensidad del fracaso renal agudo para lo cual desarrolla y propone la utilización de un sistema, el RIFLE⁷. Basados en ambas iniciativas, Mehta y Chertow⁸ sugieren un enfoque más avanzado respecto al tradicional. No sólo habría que hacer el diagnóstico sindrómico (Lesión renal aguda) y el nosológico del tipo de fracaso renal que tuviera el enfermo, sino una gradación de la intensidad del deterioro funcional.

Criterios RIFLE

Es el acrónimo de las palabras inglesas correspondientes a riesgo (Risk), daño (Injury), fallo (Failure), pérdida (prolongada de la función renal) (Loss) y fin irreversible de la función renal (End). Es un sistema desarrollado, durante la 2ª conferencia de consenso de la Adequate Dialysis Quality Initiative (ADQI) celebrada en Vicenza en 2002, con el fin de determinar la intensidad del fracaso renal agudo.

Criterios RIFLE:

Categoría	Criterios de Filtrado Glomerular (FG)	Criterios de Flujo Urinario (FU)
Riesgo	Creatinina incrementada x1,5 o FG disminuido > 25%	FU < 0,5ml/kg/h x 6 hr
Injuria	Creatinina incrementada x2 o FG disminuido > 50%	FU < 0,5ml/kg/h x 12 hr
Fallo	Creatinina incrementada x3 o FG disminuido > 75%	FU < 0,3ml/kg/h x 24 hr o Anuria x 12 hrs
Loss (Pérdida)	IRA persistente = completa pérdida de la función renal > 4 semanas	
ERC*	Insuficiencia Renal Estadio Terminal (> 3 meses)	

*Enfermedad renal terminal.

El sistema RIFLE representa un intento de estandarización del deterioro funcional en la insuficiencia renal aguda. Puede ser una buena herramienta instrumental pero adolece de la capacidad de identificar el tipo de fracaso renal agudo y conceptualmente presenta algunos defectos. El empleo de la palabra Risk/riesgo nos parece inadecuado, pues a este nivel el riesgo no existe, dado que el deterioro funcional está ya presente de acuerdo con la definición de sus autores.

Lo mismo podemos afirmar del uso de Injury/daño, que conceptualmente implica una lesión estructural no serían insuficiencias renales agudas las perennes o las obstructivas. Utilizar Failure/fallo, el vocablo que identifica un concepto, para nombrar un subgrupo del mismo no se justifica. Añadir a la clasificación un conjunto identificado como Loss/pérdida, cuando conocemos que hay insuficiencias renales agudas que pueden recuperarse tardíamente, probablemente solo contribuye a la mercadotecnia del acrónimo.

Criterios AKIN (Acute Kidney Injury Network)

Teniendo en cuenta estas limitaciones, una modificación de los criterios RIFLE ha sido propuesto por la AKIN, la cual propone dos criterios para el diagnóstico de insuficiencia renal aguda y un sistema de clasificación que se basa en los criterios RIFLE.^{5, 7} Además, propuso el término de lesión renal aguda (LRA) para representar todo el espectro de la insuficiencia renal aguda.

Los criterios propuestos para el diagnóstico de LRA son:

Incremento abrupto (menos de 48 hrs) en la concentración de Creatinina sérica \geq 0.3 mg/dl a partir de la Creatinina basal o un incremento \geq al 50% o una reducción en el volumen urinario menor a 0.5 ml/kg/h por más de 6 h.

Criterios AKIN:

Estadio AKI	Criterio Creatinina	Criterio Flujo Urinario
I	Incremento de la creatinina sérica por ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 $\mu\text{mol/L}$) o incremento de $\geq 150\%$ – 200% del basal	Flujo urinario < 0.5 ml/kg/hora por > 6 horas
II	Incremento de la creatinina sérica $> 200\%$ – 300% (más de a 3 veces) del basal.	Flujo urinario < 0.5 ml/kg/hora por > 12 horas
III	Incremento de la creatinina sérica $> 300\%$ (más de 3 veces) del basal o creatinina sérica ≥ 4.0 mg/dl (≥ 354 $\mu\text{mol/L}$) después de un aumento de al menos 44 $\mu\text{mol/L}$ o con un aumento agudo de al menos $0,5$ mg / del tratamiento con terapia de reemplazo renal	Flujo urinario < 0.3 ml/kg/hora por > 24 horas o anuria por 12 hora

Los últimos dos de estos criterios son idénticos a los criterios de RIFLE. La adición de un cambio absoluto de la creatinina sérica de $\geq 0,3$ mg / dl se basa en datos epidemiológicos que han demostrado un aumento del 80% en el riesgo de mortalidad asociado a los cambios en la concentración sérica de creatinina de tan sólo $0,3$ a $0,5$ mg / dl ¹². La inclusión de una limitación de tiempo de 48 horas se basa en datos que mostraron que los peores resultados estuvieron asociados con pequeños cambios en la creatinina cuando el aumento de la creatinina se observó el plazo de 24 a 48 horas. ^{16, 17}

Dos advertencias más fueron propuestas por el grupo AKIN: 1.- Los criterios diagnósticos se debe aplicar sólo después el optimizar el volumen circulante. 2.- La obstrucción del tracto urinario debe ser excluida si la oliguria se utilizó como criterio diagnóstico único. Una falla en la última advertencia es que, de acuerdo con la definición actual, LRA seguiría siendo utilizado para describir al paciente con una obstrucción aguda de las vías urinarias y un aumento agudo en la creatinina sérica. No está claro si las modificaciones al RIFLE han cambiado sustancialmente la clasificación de los pacientes con LRA o mejorado su capacidad para predecir la mortalidad hospitalaria. ¹⁸

El sistema de clasificación o estadificación de la LRA se compone de tres etapas de gravedad creciente, que corresponden a riesgo (etapa 1), lesión (etapa 2), y el fracaso (etapa 3) de los criterios de RIFLE. La pérdida y enfermedad renal terminal se eliminan del sistema.

Clasificaciones de la RIFLE y de la AKIN para la lesión renal aguda.

RIFLE	AKIN
R Riesgo	I
I Lesión	II
F Falla	III
L Pérdida	
E Insuficiencia renal terminal	

La aplicabilidad clínica de estos sistemas de estadificación es incierta. Sin embargo, es probable que tenga alguna utilidad en la normalización de las definiciones para los estudios epidemiológicos y para el establecimiento de criterios de inclusión y criterios de valoración para los ensayos clínicos. En esta última instancia estas definiciones son probables que sean sustituidas por otros biomarcadores sensibles y específicos de lesión renal de forma análoga a la troponina como marcador de daño miocárdico esto permitirá el desarrollo de un nuevo paradigma para la clasificación de la lesión renal aguda que no sólo depende de la creatinina sérica o de otros marcadores funcionales.

Creemos que la adopción del término lesión renal aguda (LRA) para sustituir la terminología antigua de la insuficiencia renal aguda es muy apropiado. Al igual que la lesión pulmonar aguda se usa para describir una lesión pulmonar aguda que no ha progresado hasta manifestar insuficiencia de un órgano, creemos que AKI es más representativo de todo el espectro de la disfunción renal aguda.

Epidemiología

La incidencia de LRA en el hospital es difícil de estimar porque no hay registro de su ocurrencia existente y porque hasta hace poco no existía una definición estandarizada. Se estima que el 3% a 7% de los pacientes hospitalizados desarrollan LRA y en la unidad de cuidados intensivos, aproximadamente el 25% al 30% de los pacientes desarrollan algún grado de lesión renal aguda, aunque las estimaciones varían considerablemente de nuevo en función de la definición utilizada y el tipo de la población.^{18, 19,20}

Sin embargo, con la creciente prevalencia de sujetos de mayor edad, mayor grado de comorbilidad y enfermedad renal crónica pre-existente, en un estudio metacéntrico de gran tamaño la proporción de pacientes que requieren diálisis es sustancialmente mayor de los cuales dos tercios de los pacientes tenían lesión renal aguda.²¹

La presencia de lesión renal aguda y la necesidad de terapia de reemplazo renal también pueden ser mucho mayor en poblaciones específicas de alto riesgo, como aquellos con enfermedades malignas hematológicas, en los que en este estudio la necesidad de terapia de reemplazo renal fue de 22,5% en comparación con el 5,8% en aquellos sin enfermedades hematológicas.²²

Un análisis reciente de una muestra aleatoria del 5% de los beneficiarios en la base de datos de Medicare de pacientes hospitalizados entre 1992 y 2001 se encuentra una de incidencia de 23,8 casos de LRA por cada 1.000 egresos hospitalarios.

Aspectos Demográficos

Los varones son más propensos a presentar LRA que las mujeres en una proporción de 2 a 1. Esta afirmación que parece lógica si se consideran únicamente las LRA de origen obstructivo, se mantiene cuando se analizan grandes series con diferentes grupos etiológicos.^{22,23,24,25} Curiosamente, al estudiar la forma más importante de LRA, la necrosis tubular aguda, se mantiene la misma proporción⁴. Cabe pensar que algún factor vascular, ligado al sexo y/o a una mayor afectación de las luces arteriales y capilares, influye en los varones condicionando una peor respuesta de los mecanismos adaptativos renales a las agresiones sufridas por el riñón. Aunque la LRA se puede producir en cualquier edad, su incidencia en los adultos aumenta con la misma.^{22,23,26,27,28} Sin embargo, la edad *per se* no parece asociarse con una mayor mortalidad. No se conoce que alguna raza tenga especial tendencia a padecer el síndrome.

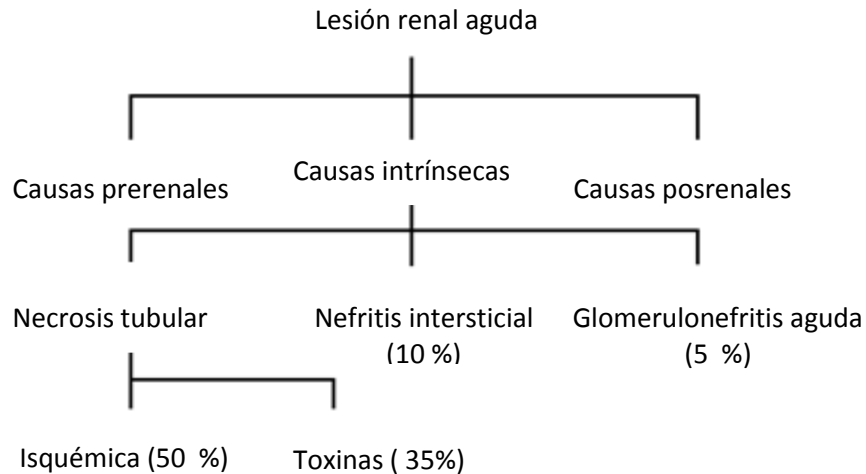
Mortalidad

La mortalidad asociada con LRA es elevada, variando entre el 30-50 % en series generales al 40- 80% en series de UCI². La mayor mortalidad observada entre los enfermos con LRA ingresados en la UCI respecto a la que tienen los enfermos ingresados en otros servicios hospitalarios 78 y 37 respectivamente % se debe a la mayor frecuencia con que se observa la presencia de fallo multiorgánico en la UCI que en los otros servicios 89% y 30% respectivamente. Sin embargo la mortalidad se incrementa con el número de fallos orgánicos con independencia de donde esté ingresado el paciente conforme lo hace el número de órganos en fallo.

Etiología de lesión renal aguda

La insuficiencia renal aguda puede ser ocasionada por: disminución de la perfusión renal sin daño celular, isquemia, tóxicos u obstrucción tubular un proceso tubulointersticial con inflamación y edema o una reducción primaria en la capacidad de filtración del glomerular.

Clasificación etiológica lesión renal aguda.



Si la función renal glomerular y tubular está intacta pero el aclaramiento está limitado por factores que comprometen la perfusión renal, el fracaso se denomina lesión renal prerrenal o azoemia prerrenal. Si la disfunción renal se relaciona con la obstrucción del tracto de salida urinaria, se denomina lesión post-renal, o azoemia Posrenal. La lesión renal aguda debido a una causa primaria, intrarenal puede ser llamada lesión renal intrínseca o azoemia renal. La lesión renal Prerrenal e intrínseca por isquemia y nefrotoxinas son responsables de la mayor parte de episodios de lesión renal aguda, las de origen prerrenal el 70%²⁹ son adquiridas a nivel comunitario y 40% son de origen hospitalario.³⁰

La adquirida en hospital se debe a más de un insulto como; la exposición a aminoglucósidos en el ajuste de la sepsis,³¹ administración de contraste radiológico, pacientes que recibieron inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina,³² o el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos en presencia insuficiencia cardíaca congestiva.³³

Principales Causas de Lesión Renal Aguda Prerrenal

I. Hipovolemia

- A. Mayores pérdidas de líquido extracelular; hemorragia.
- B. Pérdida de líquidos, por vías gastrointestinales: vómito, diarrea, fístula enterocutánea.
- C. Pérdida de líquidos por riñones: diuréticos, diuresis osmótica, hipoadrenalismo, diabetes insípida nefrógena.

- D. Secuestro extravascular: quemaduras, pancreatitis, hipoalbuminemia grave (hipoproteïnemia)
- E. Disminución de ingesta: deshidratación o alteraciones del estado psíquico.

II. Alteración de la hemodinámica renal que ocasiona deficiencia de perfusión sanguínea

- A. Gasto cardíaco: enfermedades del miocardio, válvulas y pericardio (incluido el taponamiento); hipertensión de la pulmonar o embolia pulmonar masiva que culmina en insuficiencia de las dos mitades del corazón; disminución del retorno venoso (como el síndrome de compartimiento abdominal o la ventilación con presión positiva).
- B. Vasodilatación generalizada: sepsis, antihipertensivos, disminución de la poscarga, anafilaxia
- C. Vasoconstricción renal: hipercalcemia, catecolaminas, inhibidores de calcineurina, anfotericina B
- D. Deterioro de las respuestas autorreguladoras renales: inhibidores de ciclooxigenasa (como antiinflamatorios no esteroideos); inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina II.
- E. Síndrome hepatorenal.

Intrínseca o renal

I. Obstrucción renovascular (los dos riñones o un riñón si sólo hay un órgano).

- A. Obstrucción de arteria renal: placa aterosclerótica, trombosis, embolia, aneurisma disecante, vasculitis de vasos grandes
- B. Obstrucción de vena renal: trombosis o compresión

II. Enfermedades de glomérulos o vasos.

- A. Glomerulonefritis o vasculitis
- A. Otras: microangiopatía trombótica, hipertensión maligna, enfermedad de tejido conjuntivo (lupus eritematoso generalizado, esclerodermia), coagulación intravascular diseminada, preeclampsia.

III. Necrosis tubular aguda.

- A. Isquemia: las causas son iguales a las de la ARF prerrenal, pero por lo general el daño es más grave, más prolongado o tiene ambas características
- B. Infección con síndrome de sepsis o sin él.
 - A. Toxinas:
 1. Exógenas: material de contraste radiográfico, inhibidores de calcineurina,

antibióticos (como los aminoglucósidos), quimioterápicos (cisplatino), antimicóticos (como la anfotericina B) y el etilenglicol.

2. Endógenos: rabdomiólisis y hemólisis.

IV. Nefritis intersticial.

A. Alérgica: antibióticos (lactámicos beta, sulfonamidas, quinolonas, rifampicina); antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos y otros fármacos.

B. Infecciones: pielonefritis (si es bilateral).

C. Infiltración: linfoma, leucemia, sarcoidosis.

D. Inflamatorias, no vasculares: síndrome de Sjögren y nefritis tubulointersticial con uveítis.

V. Obstrucción intratubular

A. Endógena: proteínas del mieloma, ácido úrico (síndrome de lisis tumoral), oxalosis generalizada.

B. Exógenas: aciclovir, ganciclovir, metotrexato e indinavir.

Posrenal (obstrucción)

I. Ureterales (bilaterales o unilaterales si se tiene un solo riñón): cálculos, coágulos de sangre, papilas esfaceladas, cáncer, compresión externa (como la fibrosis retroperitoneal).

II. Cuello de vejiga: vejiga neurógena, hipertrofia prostática, cálculos, coágulos de sangre, cáncer.

III. Uretra: estenosis o válvulas congénitas.

Fisiopatología

LRA prerenal: La hipovolemia provoca descenso de la presión media general, que se detecta por la menor distensión de los barorreceptores arteriales (como los del seno carotídeo) y cardiacos. Dicha situación a su vez desencadena una serie coordinada de respuestas neurohormonales orientadas a restaurar el volumen sanguíneo y la presión arterial; comprenden activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como liberación de vasopresina de arginina.^{34,35,36}

Los lechos vasculares relativamente "no esenciales" (como la circulación musculocutánea visceral) exhiben constricción con el fin de conservar las presiones de perfusión cardíaca y cerebral.

Además se inhibe la pérdida de sodio a través de las glándulas sudoríparas y se estimulan la sed y la apetencia por el sodio. También aparece retención renal de sodio y agua.

En caso de deficiencia leve de la perfusión se conservan la corriente glomerular y la fracción de filtración por medio de algunos mecanismos compensatorios. En reacción a la menor presión de perfusión, los receptores de estiramiento en arteriolas aferentes desencadenan la dilatación de tales vasos por medio de un reflejo miógeno local (autorregulación). La angiotensina II intensifica la biosíntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (como la prostaglandina E₂ y la prostaciclina), que también dilatan las arteriolas aferentes.³⁸ Además, la angiotensina induce la constricción preferente de arteriolas eferentes. Como consecuencia, aumenta la fracción de plasma que pasa por los capilares glomerulares y que es filtrado (fracción de filtración), se conserva la presión intraglomerular y también la filtración glomerular. En la deficiencia más grave de la perfusión las respuestas compensatorias mencionadas quedan rebasadas y disminuye la filtración glomerular, lo cual culmina en la insuficiencia aguda prerrenal.

La dilatación autorreguladora de las arterias aferentes permite que se conserve la filtración glomerular a pesar de la hipotensión generalizada;^{39,40} sin embargo, si la disminución tensional es profunda o duradera los mecanismos autorreguladores son ineficaces, con lo que disminuye repentina y profundamente la filtración. Grados menores de hipotensión pueden desencadenar LRA prerrenal en personas con riesgo como los ancianos e individuos con enfermedades que afectan la integridad de arteriolas aferentes [como nefroesclerosis hipertensiva, vasculopatía diabética y otras formas de enfermedad renovascular oclusiva (incluida la aterosclerótica)].

Además, medicamentos que interfieren en las respuestas adaptativas a la deficiencia de perfusión pueden transformar la deficiencia compensada, en LRA o NTA prerrenal manifiesta.³⁸ En este sentido los fármacos más nocivos son los inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas en riñón (antiinflamatorios no esteroideos) o la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (angiotensin-converting enzyme) (inhibidores de ACE) y los bloqueadores del receptor de angiotensina II. Los antiinflamatorios no esteroideos no disminuyen la filtración glomerular en sujetos sanos, pero pueden desencadenar ARF prerrenal en individuos con depleción volumétrica o en aquellos con alguna nefropatía crónica (en quienes se conserva la filtración, en parte gracias a la hiperfiltración mediada por prostaglandinas, por intervención de las nefronas funcionales restantes).^{39,40}
^{41,42} Habrá que utilizar con gran cuidado los inhibidores de la ACE en sujetos con estenosis de ambas arterias renales o estenosis unilateral en un riñón solitario funcional. En estas las situaciones la perfusión y filtración glomerulares dependen de las acciones de la angiotensina II; esta última conserva la filtración en las circunstancias mencionadas al incrementar la presión generalizada y desencadenar la constricción selectiva de arteriolas eferentes.

Los inhibidores de la ACE y los ARB aminoran dichas respuestas y pueden desencadenar LRA aguda.

NTA Isquémica

La LRA prerrenal y la NTA isquémica son parte de un espectro de manifestaciones de la deficiencia de perfusión en riñones. En su forma más extrema, la isquemia origina necrosis de la corteza de los dos riñones e insuficiencia irreversible. En forma típica se necesitan una a dos semanas para la recuperación, incluso después que se normalice la perfusión por riñones, porque para ello se necesita la reparación y la regeneración de las células de tales órganos.

De modo típico, la evolución de la NTA isquémica comprende cuatro fases: comienzo, extensión, mantenimiento y recuperación. Las fases mencionadas suelen ser antecedidas por un lapso de hiperazoemia prerrenal. Durante la fase de comienzo (horas o días), disminuye la filtración glomerular porque: 1) aminora la presión de ultrafiltración glomerular conforme aminora la irrigación por riñones; 2) el flujo del filtrado dentro de los túbulos queda obstruido por cilindros compuestos de células epiteliales desprendidas y restos necróticos, y 3) hay un "flujo retrógrado" del filtrado glomerular a través del epitelio tubular lesionado. La lesión por isquemia es más notable en el segmento S₃ del túbulo proximal y la zona medular de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Estos segmentos del túbulo son particularmente sensibles a la isquemia, por la gran magnitud y rapidez del transporte activo de solutos (que depende del trifosfato de adenosina (ATP) y el sitio en la porción más externa de la médula, zona en que hay menor presión parcial de oxígeno, incluso en situaciones basales.

La isquemia celular ocasiona depleción de ATP con inhibición del transporte activo de sodio, perturbación del citoesqueleto, pérdida de la polaridad celular, de la adherencia entre células y de la célula a la matriz y la formación de radicales de oxígeno libres. La lesión renal se puede frenar si se restaura la corriente de irrigación en este lapso. Cuando el daño celular es exagerado aparece apoptosis o necrosis.⁴³

La fase de extensión aparece después de la de comienzo y se caracteriza por la lesión isquémica ininterrumpida y la inflamación. Se ha planteado que a los dos procesos contribuye el daño endotelial (que origina congestión vascular). En la fase de mantenimiento (de modo típico una a dos semanas), la filtración glomerular se estabiliza en su punto más bajo (5 a 10 ml/min); alcanza su mínimo la diuresis y pueden surgir complicaciones urémicas.

No se ha dilucidado por qué sigue en nivel bajo la filtración durante la fase mencionada, a pesar de corregir la hemodinámica generalizada. Algunos de los mecanismos propuestos son la vasoconstricción intrarrenal persistente y la isquemia de la médula renal desencadenada por la liberación disregulada de

mediadores vasoactivos provenientes de células endoteliales lesionadas, congestión de vasos de la médula renal y la lesión por reanudación de la corriente (reperfusión) inducida por especies de oxígeno reactivas y mediadores de inflamación liberados por leucocitos o células del parénquima renal. Además, la lesión de células epiteliales puede contribuir a que persista la vasoconstricción intrarrenal por un mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular.⁴³

Las células epiteliales especializadas de la región de la mácula densa de los túbulos distales detectan incrementos en la llegada de sodio a zonas distales, que surgen como consecuencia de una menor resorción por los segmentos más proximales de la nefrona. A su vez, las células de la mácula densa estimulan la constricción de arteriolas aferentes vecinas por un mecanismo poco conocido y disminuyen todavía más la perfusión y la filtración glomerulares, con lo que contribuyen a perpetuar el círculo vicioso.⁴³

La fase de recuperación se caracteriza por la recuperación y la regeneración de células del epitelio tubular y también la vuelta gradual de la filtración glomerular a las concentraciones que tenía antes de la enfermedad. La fase de recuperación puede ser complicada por otra fase diurética intensa, por retraso en la recuperación en la función de las células epiteliales (resorción de solutos y agua) en relación con la filtración glomerular⁴³.

NTA Nefrotóxica

La NTA nefrotóxica puede complicar la exposición a productos farmacológicos estructuralmente diversos. En el caso de muchas nefrotoxinas aumenta la incidencia de ARF en el anciano y en individuos que tenían ya alguna nefropatía crónica, en la hipovolemia verdadera o efectiva o la exposición concomitante a otras toxinas.

Los medios de contraste radiográfico, la ciclosporina y el tacrolimús (FK506) lesionan los riñones por medio de la vasoconstricción intrarrenal. En consecuencia, la NTA que surge con el uso de tales fármacos se caracteriza por la disminución aguda de la irrigación por riñones y la filtración glomerular, por un sedimento urinario relativamente benigno y una pequeña excreción fraccionada de sodio. Los casos graves pueden incluir signos clínicos o patológicos de necrosis de células tubulares.

También se piensa que la nefropatía por material de contraste es consecuencia de la generación de especies de oxígeno reactivo que tienen efecto tóxico directo en las células del epitelio tubular renal.

En forma clásica la nefropatía por medio de contraste tiene un comienzo agudo (en término de 24 a 48 h), pero es reversible (máximo, tres a cinco días y

resolución en término de una semana) y aumento en la concentración sérica de urea y creatinina.

Esta nefropatía es más frecuente en individuos con alguna neuropatía crónica previa, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva, hipovolemia o mieloma múltiple. El tipo (medio de contraste hipoosmolar frente al isoosmolar) y la dosis del mismo también contribuyen a la posibilidad de que su administración se acompañe de alguna lesión.⁴³

Los antibióticos y antineoplásicos generan NTA por sus efectos tóxicos directos en las células epiteliales tubulares, obstrucción intratubular o ambos cuadros. La LRA complica 10 a 30% de los ciclos de uso de antibióticos aminoglucósidos. Estos fármacos se acumulan en las células del epitelio tubular renal, sitio en el cual originan "estrés" oxidativo y daño celular; de este modo, la ARF suele surgir días después de administrar un aminoglucósido. La lesión puede aparecer en los túbulos proximal y distal. Los defectos en el túbulo distal pueden originar una menor capacidad de concentración.

La anfotericina B causa LRA vinculada con la dosis, por vasoconstricción intrarrenal y efectos tóxicos directos en el epitelio tubular proximal. Las nuevas presentaciones (en liposomas) de la anfotericina B pueden originar efectos nefrotóxicos menores. El aciclovir puede precipitarse en los túbulos renales y originar insuficiencia aguda. El foscarnet y la pentamidina, antimicrobianos que se administran con poca frecuencia, también se acompañan a menudo de insuficiencia renal aguda. El cisplatino y el carboplatino, a semejanza de los aminoglucósidos, se acumulan en las células del túbulo proximal y en forma característica desencadenan ARF después de siete a 10 días de exposición, en relación con la pérdida de potasio y magnesio. La administración de ifosfamida puede ocasionar cistitis hemorrágica que se manifiesta por hematuria, así como insuficiencia renal aguda y crónica. La acidosis tubular renal de tipo II (síndrome de Fanconi) también acompaña a la ARF vinculada con ifosfamida.⁴³

Las nefrotoxinas endógenas incluyen calcio, mioglobina, hemoglobina, uratos, oxalatos y cadenas ligeras de mieloma. La hipercalcemia puede hacer que disminuya la filtración glomerular predominantemente al inducir vasoconstricción intrarrenal y también depleción volumétrica, proveniente de la pérdida obligada de agua. La rabdomiólisis y la hemólisis inducen LRA. Algunas causas frecuentes de la primera son lesión traumática por aplastamiento, isquemia aguda de músculos, actividad convulsiva duradera, ejercicio excesivo, siriasis o hipertermia maligna y trastornos infecciosos o metabólicos (como hipofosfatemia o hipotiroidismo grave). La LRA por la segunda enfermedad (hemólisis) es relativamente rara y se observa después de reacciones transfusionales de sangre.

Se ha planteado que la mioglobina y la hemoglobina estimulan el estrés oxidativo intrarrenal, con lo cual surge daño de las células del epitelio tubular e inducen la

formación de cilindros en el interior de los túbulos. Además, la hemoglobina y la mioglobina acelulares son inhibidoras potentes de la bioactividad del óxido nítrico y pueden desencadenar vasoconstricción e isquemia intrarrenales.

La hipovolemia o la acidosis puede estimular una mayor formación de cilindros dentro de los túbulos y tales cilindros, que contienen cadenas ligeras de inmunoglobulinas filtradas y otras proteínas (incluida la de Tamm-Horsfall generada por las células en la rama gruesa ascendente) causan LRA en individuos con mieloma múltiple (nefropatía por cilindros de mieloma).

Las cadenas ligeras también originan una acción tóxica directa en las células del epitelio tubular. La obstrucción intratubular es una causa importante de LRA en individuos con hiperuricosuria o hiperoxaluria grave. La nefropatía aguda por ácido úrico complica el tratamiento de algunos trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos (como el linfoma de Burkitt o la leucemia mielógena aguda), en particular después de administrar quimioterápicos que originen una mayor lisis celular ("síndrome de lisis tumoral").⁴³

LRA posrenal

La obstrucción urinaria explica menos de 5% de los casos de LRA de tipo nosocomial. Un riñón posee reservas suficientes para eliminar los productos nitrogenados de desecho que genera el cuerpo, pero la LRA que proviene de obstrucción, obliga a que haya un elemento de bloqueo al flujo de orina, entre el meato uretral externo y el cuello de la vejiga, obstrucción de ambos uréteres o de uno solo en un sujeto que sólo posee un riñón funcional o que tiene desde antes una nefropatía crónica. En las fases iniciales de la obstrucción (horas o días) la filtración glomerular incesante hace que aumente la presión intraluminal en zonas que estén por arriba del sitio de la obstrucción.

Como consecuencia, se observa distensión gradual de la porción proximal del uréter, la pelvis renal y los cálices y una disminución en la filtración glomerular.⁴³

Síntomas Y Signos

Los síntomas y signos van a depender de la forma clínica y severidad de la LRA intrínseca. Puede haber anuria, oliguria o mantener un volumen urinario normal. Dependiendo de ello puede presentarse edema o signos de sobrehidratación. Otros síntomas y signos dependientes del compromiso de otros sistemas también se pueden presentar. Anorexia, náusea, vómito y síntomas y signos neurológicos como mioclonías, debilidad muscular, somnolencia o coma dependen del grado de uremia. Asimismo, se pueden presentar síntomas y signos asociados a complicaciones.

Evaluación Diagnóstica

La evaluación de los pacientes con lesión renal aguda requiere una meticulosa historia clínica, examen físico y análisis de orina, examen a fondo de los registros anteriores y de la historia reciente de drogas, la utilización juiciosa de las pruebas de laboratorio, imágenes renales, la evaluación de la respuesta a la reposición de líquidos, y en ocasiones biopsia renal.⁴⁴

Un gráfico de los niveles séricos remotos y recientes de creatinina en función del tiempo, la incorporación de la terapia con medicamentos e intervenciones es muy valiosa para la diferenciación de la insuficiencia renal aguda y crónica y la identificación de la causa de la LRA. Un proceso agudo es fácil de establecer si la revisión de los registros de laboratorio revela un reciente aumento de la urea y la creatinina sérica. Cuando las medidas anteriores no están disponibles, la anemia, el hiperparatiroidismo, la neuropatía, queratopatía en banda y las pruebas radiológicas de la osteodistrofia renal o pequeñas cicatrices riñones son útiles como indicadores de un proceso crónico.

Sin embargo, cabe señalar que la anemia también puede complicar la LRA, sobre todo si es prolongada, y el tamaño renal puede ser normal o aumentado en una variedad de enfermedades renales crónicas (por ejemplo, la nefropatía diabética, enfermedad amiloide, riñón poliquístico).

Una vez que el diagnóstico de LRA se ha establecido, la atención debe centrarse en la diferenciación entre prerrenal, renal intrínseca y posrenal y la identificación de la enfermedad causal específica.

Enfoque clínico para el diagnóstico de la lesión renal aguda

1. Historia, examen físico (incluyendo fondo de ojo y el peso), revisión detallada los registros anteriores hospitalarios e historia de drogas.
2. Análisis de orina entre ellas densidad urinaria, tira reactiva, microscopía y tinción para eosinófilos.
3. Diagrama de flujo presión arterial, peso, BUN, creatinina sérica, principales eventos clínicos intervenciones y terapias
4. Química sanguínea (BUN, creatinina, Na +, K +, Ca²⁺, HCO₃⁻, Cl⁻, PO₄³⁻) y pruebas hematológicas (recuento sanguíneo completo y diferencial de glóbulos blancos).
5. Pruebas especiales: Química urinaria, eosinófilos y / o Inmunoelectroforesis
6. Pruebas serológicas: anticuerpos anti membrana basal, glomerulares, ANCA, complemento, anticuerpos antinucleares, crioglobulinas, electroforesis de proteínas séricas, anti-estreptolisina o los títulos de anti-DNA.

7. Evaluación radiológica: radiografía simple de abdomen, ecografía renal, pielografía intravenosa, angiografía renal, angiografía por resonancia magnética.
8. Biopsia renal.

Análisis de orina

Evaluación de la orina es una herramienta obligatoria y de bajo costo en la evaluación de lesión renal aguda.^{45,46,47,48} El volumen de orina es un parámetro relativamente poco útil en el diagnóstico diferencial.

Las enormes fluctuaciones en la diuresis plantean la posibilidad de obstrucción intermitente, en tanto que los individuos con obstrucción parcial de las vías mencionadas pueden presentar en el comienzo poliuria por deterioro de los mecanismos de concentración de orina.

En la LRA prerrenal el sedimento es acelular y contiene cilindros hialinos transparentes (sedimento "blando" benigno o "inactivo"). Los cilindros hialinos se forman en la orina concentrada, a partir de constituyentes normales de la misma, en particular la proteína de Tamm-Horsfall, secretada por las células epiteliales en el asa de Henle.

La forma posrenal inicialmente también puede incluir un sedimento inactivo, aunque son frecuentes la hematuria y la piuria en sujetos con obstrucción intraluminal o enfermedad prostática. Algunos signos característicos de ATN son los cilindros granulosos pigmentados "a manera de lodo pardo" y cilindros que contienen células del epitelio tubular y sugieren una causa isquémica o nefrotóxica. Estos cilindros por lo general acompañan a la proteinuria tubular leve (<1 g/día), lo cual denota una menor resorción y procesamiento de las proteínas filtradas en los túbulos proximales lesionados. Los cilindros no aparecen en 20 a 30% de individuos con NTA y no son necesarios para hacer el diagnóstico.^{46,47}

En términos generales, los cilindros eritrocíticos denotan lesión glomerular, o con menor frecuencia, nefritis tubulointersticial aguda. Los cilindros de leucocitos y los de células granulosas no pigmentadas sugieren nefritis intersticial, en tanto que los cilindros granulosos amplios son característicos de alguna nefropatía crónica y quizá reflejen fibrosis intersticial y dilatación de los túbulos. La eosinofilia (más de 5% de leucocitos en orina) es un signo frecuente (aproximadamente 90%) en la nefritis intersticial alérgica inducida por antibióticos y se detecta con la tinción de Hansel;^{49,50} sin embargo, pueden predominar los linfocitos en la nefritis intersticial alérgica inducida por NSAID y otros fármacos (como ampicilina, rifampicina e interferón alfa). Los cristales ocasionales de ácido úrico (forma pleomórfica) son frecuentes en la orina concentrada de ARF prerrenal, pero sugieren una nefropatía aguda por uratos si aparecen en número abundante.

La presencia de cristales de oxalato (con forma de envoltura) e hipurato (acuiformes) plantean la posibilidad de ingestión de etilenglicol y efectos tóxicos del mismo. La proteinuria mayor de 1 g/día sugiere lesión de la barrera de ultrafiltración glomerular ("proteinuria glomerular") o la excreción de cadenas ligeras de mieloma.^{51,52}

Esta última situación quizá no se detecte por los métodos corrientes de tira colorimétrica y se necesitan a veces otros estudios (como la precipitación con ácido sulfosalicílico o la inmunolectroforesis). El médico debe sospechar hemoglobinuria o mioglobinuria si hay una reacción positiva intensa al hemo en la tira, pero contiene escasos eritrocitos y si en el sobrenadante de la orina centrifugada se detecta hemo libre (resultado positivo). La bilirrubinuria puede ser un dato que oriente hacia la presencia de síndrome hepatorenal.

Datos de los Estudios de Laboratorio

La creatinina sérica seriada permite conocer la causa de la LRA. La tipo prerenal se caracteriza por fluctuación de las concentraciones séricas de creatinina que es directamente proporcional a los cambios de la hemodinámica.

La concentración de creatinina se eleva rápidamente (en un plazo de 24 a 48 h) en los pacientes con LRA después de isquemia renal, ateroembolia y exposición a medios radiográficos de contraste.

Las concentraciones séricas máximas de creatinina se observan después de tres a cinco días de la nefropatía por medio de contraste y vuelve a las cifras iniciales luego de cinco a siete días. A diferencia de ello, en forma típica las concentraciones séricas de creatinina alcanzan su máximo después (siete a 10 días) en la NTA y en la enfermedad ateroembólica.

La elevación inicial de la creatinina sérica se retrasa de manera característica la segunda semana de tratamiento a base de varios fármacos que son tóxicos para las células del epitelio tubular (como aminoglucósidos, cisplatino) y, según expertos, refleja la necesidad de que estas sustancias se acumulen dentro de las células del epitelio tubular para originar lesión.⁴³

La hiperpotasiemia, la hiperfosfatemia, la hipocalcemia y la elevación de ácido úrico y cinasa de creatinina (isoenzima MM) en el cuadro inicial sugieren rabiomólisis. La hiperuricemia (>15 mg/100 ml) acompañada de hiperpotasiemia, hiperfosfatemia y elevación de las enzimas intracelulares circulantes como deshidrogenasa de lactato indican la presencia de una nefropatía aguda por uratos y síndrome de lisis tumoral después de administrar antineoplásicos. La diferencia aniónica y osmolar amplia (esta última calculada como la diferencia entre la osmolalidad medida u observada en suero a la que se resta la osmolalidad esperada, calculada a partir de las concentraciones séricas de sodio, glucosa y

urea) denota la presencia de algún anión u osmol poco común en la circulación (como la ingestión de etilenglicol o metanol). La anemia profunda en caso de no haber hemorragia plantea la posibilidad de hemólisis, mieloma múltiple o microangiopatía trombótica. La eosinofilia generalizada sugiere nefritis intersticial alérgica, pero también forma parte del cuadro de enfermedad ateroembólica y de la poliarteritis nudosa.⁴³

Signos Radiográficos

Los estudios imagenológicos como la ecografía de vías urinarias son útiles para descartar ARF posrenal. Otras modalidades imagenológicas son tomografía computadorizada e imágenes por resonancia magnética . La dilatación de la pelvis renal es común en la obstrucción urinaria (sensibilidad de 98%), pero quizá no aparece inmediatamente después de la obstrucción o en individuos con encarcelamiento del uréter (como en el caso de fibrosis retroperitoneal o neoplasias). Las pielografías retrógrada y anterógrada son estudios más definitivos en casos complejos que permiten ubicar con precisión el sitio de la obstrucción. Es útil como técnica de tamizaje inicial en quienes se sospecha nefrolitiasis.

Una radiografía simple de abdomen o la tomografía computada helicoidal sin medio de contraste. La angiografía por resonancia magnética suele utilizarse para evaluar el libre tránsito por arterias y venas renales en pacientes en quienes se sospecha obstrucción vascular. Otros métodos incluyen la ecografía Doppler y la angiografía basada en tomografía computada. Puede ser necesaria la angiografía basada en datos de un catéter para el diagnóstico y el tratamiento definitivos.⁴³

Biopsia renal

La biopsia se reserva para sujetos en quienes se han descartado ARF prerrenal y posrenal y no se ha identificado la causa de LRA intrínseca. La biopsia de riñón es particularmente útil si los datos de evaluación clínica y de estudios de laboratorio sugieren enfermedades diferentes de las causadas por lesión isquémica o nefrotóxica que pudieran mejorar con algunas medidas específicas de cada enfermedad.

Algunos ejemplos son glomerulonefritis, vasculitis y nefritis intersticial alérgica.⁴³

Índices de Lesión Renal

El análisis de orina y la bioquímica sanguínea pueden ser útiles para diferenciar la LRA prerrenal de la LRA renal intrínseca, de tipo isquémico o nefrotóxico. La fracción de excreción de sodio (FENA) es muy útil en este sentido.^{53,54,55} La FENA vincula la eliminación de sodio con la de creatinina.

El sodio es reabsorbido en forma ávida a partir del filtrado glomerular en sujetos con LRA prerrenal, en un intento por restaurar el volumen intravascular. La FENA tiende a ser elevada en la NTA isquémica, pero es reducida en individuos con NTA inducida por sepsis o pigmentos en algunas formas de la variante nefrotóxica (como la vinculada con medio de contraste radiográfico). Por el contrario, en una u otra situación no se resorbe la creatinina. Como consecuencia, los individuos con LRA prerrenal tienen una FE_{Na} menor de 1% (a menudo menor de 0.1%).

En personas con alcalosis metabólica en que por la orina se pueden producir pérdidas obligadas de sodio para conservar la electroneutralidad, la fracción de excreción de cloruro (FE_{Cl}) es más sensible que la FENA para detectar la hiperazoemia prerrenal.

La concentración de sodio en orina es un índice menos sensible para diferenciar entre ARF prerrenal y las formas isquémica y nefrotóxica, puesto que a menudo existe concordancia o superposición de los valores entre uno y otro grupos. En forma similar, los índices de capacidad de concentración urinaria como densidad y osmolalidad tienen escasa utilidad en el diagnóstico diferencial, razón entre la urea de orina/plasmática y de la razón urea/creatinina en sangre.

Fracción Excretada Urea (FEUN) Vs Fracción Excretada de Sodio (FENA) en el Diagnóstico diferencial de Lesión Renal Aguda

Al interpretar los índices bioquímicos de la insuficiencia renal surgen varias limitaciones. La FENA puede ser >1.0% en la LRA prerrenal si la persona recibe diuréticos o padece de nefropatía crónica, algunos síndromes que se acompañan de eliminación de cloruro de sodio o insuficiencia suprarrenal, Una FENA baja (<1%) se ha reportado en ciertos casos de NTA: nefropatía por contraste^{56, 57}; NTA superpuestos con la disminución de volumen efectivo crónico (insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico)^{56,58}.

Limitaciones de la excreción fraccionada de sodio son los siguientes:

Niveles bajos (<1%):

NTA Hemoglobinurica.⁵⁹

NTA Mioglobinurica ATN.^{56,57,59}

Nefropatía por contraste.^{56, 57}

Sepsis.^{60,64}

NTA, sobrepuesto con depleción de volumen crónica de sangre^{56, 58}

NTA no oligúrica^{58, 61, 64}

NTA Poliúrica después de quemaduras⁵⁷

Estenosis bilateral de la arteria renal⁵⁷

Glomerulonefritis aguda⁵⁷

Nefritis intersticial aguda^{61,62}
El rechazo agudo⁵⁷

Niveles altos (> de 2%):

Terapia diurética^{56, 57, 63, 64}
Estados Glucosuricos⁶³
Alcalosis metabólica^{64, 13}
Deficiencia de aldosterona⁵⁶

Las excreciones fraccionales de otras sustancias tales como cloruro de urea^{64, 65}, ácido úrico⁶⁷ y el litio⁶⁷ se proponen para superar este problema. La fracción excretada de nitrógeno ureico (FEUN), por el contrario, depende del volumen y no es afectado por el uso común diuréticos y el equilibrio ácido-base^{63, 64, 65,68}. Carvounis y colaboradores⁶⁴ encontraron que una baja excreción fraccional de urea (35%) es más sensible y específica que la fracción de excreción de sodio para diferenciar entre las causas perenales y renales de lesión renal aguda, sobre todo cuando los diuréticos se han administrado.

En este estudio encontraron que en pacientes bien hidratados el valor de FEUN es de 50% A 65%⁶⁹. En la presencia de oliguria y azoemia prerenal el FEUN es igual o menor a 35 % con disminución progresiva junto con volumen urinario 0.5ml/min o menos por lo que se ha demostrado que este disminuye proporcionalmente al flujo urinario²⁰. Por tal razón se seleccionó como punto de corte para azoemia prerenal un valor de 35%. Por otro lado en la lesión renal intrínseca el aclaramiento de urea disminuye en mismo grado que el aclaramiento de creatinina, así que un FEUN mayor a 50% indica necrosis tubular. En este estudio reportaron una sensibilidad de 90% y especificidad de 96% con valor predictivo positivo de 99% y negativo de 75 %.⁶⁴

La urea es una molécula soluble en lípidos y es capaz de cruzar la mayoría de membranas celulares por difusión pasiva⁵⁶. Se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe pasivamente por un gradiente de concentración, principalmente en el túbulo proximal y en menor medida, en el conducto colector medular.⁵⁶ Normalmente el 50-60% de la urea filtrada se excreta⁶.

En los estados de hipoperfusión, la reabsorción de urea aumenta de modo que disminuye la eliminación urea, por lo general <35% de la carga filtrada, se excreta. La FEUN depende principalmente de las fuerzas pasivas peritubulares y no se ve afectada por los diuréticos de uso común, que actúan en más sitios de la nefrona distal³. Sin embargo, en condiciones de deterioro de reabsorción tubular proximal (Por ejemplo, diuresis osmótica y uso de acetazolamida), la FEUN aumenta a pesar de la existencia de hipoperfusión^{63, 64}.

En la lesión renal intrínseca el daño tubular evita la reabsorción de urea por lo que la FEUN por lo general se incrementa a más del 50% ⁶⁴. En los estados de hiperureagenesis (Elevada ingesta de proteínas, aumento del catabolismo, hemorragias internas, enfermedad febril, tratamiento con esteroides, y la reabsorción de hematomas), la FEUN aumenta, lo cual es una respuesta fisiológica de los riñones para la carga excesiva de urea ⁶⁹. Como declaró Carvounis et al. ⁶⁴, la producción excesiva de urea actúa como diurético osmótico y aumenta FEUN.

La determinación de la relación de nitrógeno ureico urinario / creatinina en orina pueden ser útiles en este contexto ya que valores mayores a 10 se presenta en pacientes con LRA prerenal y menores a 5 en la renal intrínseca. Esto debe ser verificado en más estudios a futuro.

Tratamiento

Principios generales

La atención inicial de los pacientes con insuficiencia renal aguda se centra en la inversión de la causa y corregir el desequilibrio hidroelectrolítico.

El manejo de líquidos se basa en la exploración física cuidadosa y monitorización invasiva apropiada. La decisión de administrar o eliminar líquidos es a menudo difícil para el clínico ya que ambas estrategias pueden tener consecuencias perjudiciales si se aplica de forma inadecuada.

Aunque la restauración del flujo sanguíneo renal con un volumen por vía intravenosa es ineficaz en la restauración de la función renal una vez establecida la necrosis tubular, la reposición de volumen sigue siendo la estrategia profiláctica más eficaz. Todo esfuerzo debe hacerse para evitar más lesión renal proporcionando medidas de apoyo hasta la recuperación.

Las nefrotoxinas deben interrumpirse y evitarse. La hiperpotasemia puede ser tratada con resinas, glucosa e insulina, corrección de la acidosis y cuando exista resistencia al tratamiento o amenace la vida se iniciará diálisis. Si la acidosis metabólica se debe a disfunción renal, la administración de bicarbonato de sodio puede ser apropiado. Las dosis de los medicamentos que se eliminan por el riñón o diálisis se deben ajustar.

La anemia es resultado de la disminución en la producción de eritropoyetina y una disminución en la vida eritrocitaria inducida por la uremia. La Uremia también causa disfunción plaquetaria que predispone al paciente a hemorragia, los trastornos de coagulación pueden ser tratados con concentrados de hematíes, análogos de vasopresina, estrógenos y diálisis, sin embargo la eficacia de estas

intervenciones varía, porque la causa común de muerte en la insuficiencia renal aguda es la sepsis, el esfuerzo debe orientarse hacia la prevención y el tratamiento de complicaciones infecciosas.

Terapia de Reemplazo

La hemodiálisis intermitente y diálisis peritoneal siguen siendo el estándar terapéutico de reemplazo en la insuficiencia renal aguda grave.

Las indicaciones comunes para diálisis aguda incluyen: sobrecarga de volumen, hipercalemia refractaria, acidosis metabólica refractaria, síntomas y signos de uremia grave.⁷⁰

En la actualidad la elección de una terapia u otra se basa a menudo en las preferencias individuales, la disponibilidad de los recursos locales y la estabilidad hemodinámica de la paciente.

Objetivos

El objetivo de este trabajo consistió en reportar la utilidad diagnóstica de la FEUN vs FENA para el diagnóstico diferencial de lesión renal aguda de origen prerenal de la intrínseca en pacientes con uso de diuréticos de ASA, así como determinar las principales causas de lesión renal aguda y los condicionantes de la aparición de la misma.

Material Y Métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, prolectivo y transversal al ser un estudio piloto la muestra fue de 30 pacientes. Se utilizaron expedientes de pacientes Hospitalizados en el servicio de Medicina Interna con diagnóstico definido de lesión renal aguda establecidos por los criterios de la Acute Kidney Injury Network (AKIN).

Se incluyeron pacientes que cubrieron los siguientes criterios de inclusión: estar hospitalizados en Medicina Interna con diagnóstico de Lesión renal aguda establecidos por los criterios de la Acute Kidney Injury Network (AKIN), con determinación de la FEUN y FENA en las primeras 48 hrs de diagnóstico de LRA y administración aguda de diuréticos de ASA.

Se excluyeron aquellos casos que presentaron insuficiencia renal crónica, embarazo o puerperio, lesión renal aguda de origen posrenal y se eliminaron pacientes atendidos en otro servicio, trasladados a la unidad de cuidados intensivos o se encontraban con terapia sustitutiva de la función renal.

El análisis estadístico incluyó medidas de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central, prueba de ji cuadrada para comparar variables cualitativas con alfa de 0.05.

Este protocolo fue aceptado por los comités de investigación y de ética del H. R. 1° de Octubre, ISSSTE.

Resultados:

Se identificaron 30 pacientes que cumplieron con todos los criterios antes comentados, las características generales y bioquímicas se resumen en el **cuadro 1**, en nuestra población existió un predominio por el sexo femenino de 2:1.

Cuadro 1. Características generales y bioquímicas al ingreso

Característica	Frecuencia (n=30)
Edad	71.9±16.2
Sexo	
Masculino	10
Femenino	20
Escolaridad	
Analfabeta	2 (6.7)
Primaria	11 (36.7)
Secundaria	8 (26.7)
Bachillerato	1 (3.3)
Licenciatura	5 (16.7)
Normal	3 (10.0)
Bioquímicos	
Creatinina inicial (mg/dl)	1.3 ± 0.4
Creatinina (mg/dl)*	2.3 ± 0.85
Urea (mg/dl)*	95.4 ± 49.9
Sodio me/L*	137.8 ± 9.9
Potasio me/L*	4.0 ± 1.13

* Se reportan las obtenidas a las 24 horas.

Todos los pacientes cubrieron el requisito de incremento de la creatinina sérica en 0.3 mg/dl con relación a la basal.

Con relación al Análisis de Orina, la densidad urinaria fue de 1015.17 ± 5.65 el sedimento urinario fue negativo en 8 casos (26.7%), presencia de células

epiteliales en 16 casos (53.3%), cristales 3 en casos (10 %), células epiteliales y hialinas en 1 caso (3.3%), granuloso finos en 1 caso (3.3%) y gránulos finos y hialinos 1 caso (3.3%).

La osmolaridad urinaria fue de 378.9 ± 132.5 con valores máximo y mínimo de 147.5 y 707.3 respectivamente.

Las comorbilidades que presentaron los pacientes estudiados fueron: hipertensión arterial en 11 casos (36.6%), diabetes mellitus tipo 2 en 6 casos (20%), cirrosis hepática en 4 casos (13.3%), diabetes mellitus e hipertensión arterial en 3 casos (10%), un caso en cada una de las siguientes: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, secuelas de enfermedad cerebro vascular, fibrosis pulmonar y cardiopatía isquémica (13.3%), ninguna en 2 casos (6.6%).

El motivo de ingreso y condicionante de falla renal aguda fueron: insuficiencia cardíaca congestiva en 12 casos (40.0%), sepsis en 11 casos (36.6%), hemorragia de tubo digestivo alto en 3 casos (10%), insuficiencia hepática aguda en 2 casos (6.6%), y un caso en cada una de las siguientes: neumonía y pancreatitis (6.6%).

De acuerdo al volumen urinario de las primeras 24 horas se catalogaron 4 pacientes con presencia de oliguria (13%) y 26 pacientes como no oligúricos (87%).

Posteriormente a todos los pacientes se les realizó determinación de FENA y FEUN para clasificarlos bioquímicamente como falla de origen prerrenal de acuerdo a los puntos de corte $<1\%$ y $<35\%$ respectivamente (**ver cuadro 2**).

Cuadro 2. Diagnóstico de falla renal con FENA y FEUN

Categoría de falla renal	FENA	FEUN
Pre Renal	12 (40%)	9 (30%)
Renal	18 (60%)	21 (70%)

Como se puede apreciar en FENA sobrestima la falla renal de origen prerrenal en comparación con el FEUN aunque esta distribución no tiene diferencia estadística ($p= 0.4168$) pero sí clínica.

Considerando a la FEUN para clasificar a la falla renal se efectuaron comparaciones entre; edad, creatinina inicial, índice de falla renal, relación BUN/Creatinina, relación creatinina urinaria y plasmática (**ver Cuadro 3**).

Cuadro 3 Evaluación de la importancia de los diferentes índices en las diferentes formas de insuficiencia renal aguda

Tipo de falla renal	Edad (años)	Creatinina al ingreso (mg/dl)	Índice de falla renal	Relación BUN/Creatinina*	Relación Creat.U / Creat. P
Pre renal	71.56 ± 20.495	1.5 ± 0.382	1,4 ± 1.100	31.4 ± 10.746	55.3 ± 38.138
Renal	72.00 ± 14.498	1.3 ± 0.411	2.9 ± 2.623	24.5 ± 11.313	44.6 ± 43.609

La * p < 0.045 con U de Mann Whitney

Discusión:

La urea es una molécula soluble en lípidos y es capaz de cruzar la mayoría de membranas celulares por difusión pasiva⁵⁶. Se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe pasivamente por un gradiente de concentración, principalmente en el túbulo proximal y en menor medida, en el conducto colector medular.⁵⁶ Normalmente el 50-60% de la urea filtrada se excreta⁶. En los estados de hipoperfusión, la reabsorción de urea aumenta de modo que disminuye la eliminación urea, por lo general <35% de la carga filtrada, se excreta. La FEUN depende principalmente de las fuerzas pasivas peritubulares y no se ve afectada por los diuréticos de uso común, que actúan en más sitios de la nefrona distal³. Sin embargo, en condiciones de deterioro de reabsorción tubular proximal (Por ejemplo, diuresis osmótica y uso de acetazolamida), la FEUN aumenta a pesar de la existencia de hipoperfusión.^{63, 64}

En la lesión renal intrínseca el daño tubular evita la reabsorción de urea por lo que la FEUN por lo general se incrementa a más del 50%⁶⁴. En los estados de hiperureagenesis (Elevada ingesta de proteínas, aumento del catabolismo, hemorragias internas, enfermedad febril, tratamiento con esteroides, y la reabsorción de hematomas), la FEUN aumenta, lo cual es una respuesta fisiológica de los riñones para la carga excesiva de urea⁶⁹. Como declaró Carvounis et al.⁶⁴, la producción excesiva de urea actúa como diurético osmótico y aumenta FEUN. La determinación de la relación de nitrógeno ureico urinario / creatinina en orina pueden ser útiles en este contexto ya que valores mayores a 10 se presenta en pacientes con LRA prerenal y menores a 5 en la renal intrínseca, esto debe ser verificado en más estudios a futuro.

En base a este estudio podemos determinar que la FEUN es más útil para diferenciar falla renal aguda prerrenal de la renal intrínseca en pacientes con uso de diuréticos en forma aguda.

Esta superioridad también fue encontrada por Kaplan et al. y Carvounis et al.⁶⁴ en la cual se mostró que la FEUN tiene una alta sensibilidad (85%), alta especificidad (92%) y más importante, un alto valor predictivo positivo (98%).

Lo anterior sugiere que si se encuentra una FEUN del 35% el 98% de estos casos será origen prerrenal. Aunque la FEUN ha demostrado ser el mejor índice en las condiciones clínicas encontradas en nuestro estudio, se debe recordar que ninguno de los índices ofrece un 100% de capacidad discriminatoria. La FEUN permite conocer las fuerzas proximales peritubulares, la FENA principalmente a las fuerzas distales (en su mayoría de aldosterona dependiente).

Los índices son herramientas y no se deben obviar la importancia de la historia clínica y examen físico para un diagnóstico adecuado del tipo de lesión renal aguda.

Conclusiones:

La FEUN se recomienda para poder catalogar de manera correcta el tipo de lesión renal en pacientes con uso de diuréticos de ASA.

El tamaño de la muestra fue pequeña se sugiere realizar un estudio mayor.

Por implicaciones éticas no se pudo realizar biopsia renal en cada uno de los casos estudiados.

REFERENCIAS:

1. Liaño F, Pascual J: Prólogo. En: Fracaso renal agudo. p. IX. Editores: Liaño F, Pascual J. Masson, Barcelona, 2000.
2. Liaño F, Pascual J: Acute renal failure: causes and prognosis. Capítulo 8, en Atlas of Diseases of the Kidney. Vol 1. pp. 8.1- 8.16. Editores: Schrier RW, Berl T, Bonventre JV. Current Medicine. Filadelfia, 1999.
3. Lameire NH, Vanholder RC: Acute renal failure: pathophysiology and prevention. Capítulo 10.2, en Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3ª edic. Vol 2. pp. 1445-1464. Editores Davidson AM y cols. Oxford University Press, Oxford, 2005.
4. Bouman C, Kellum JA, Lameire N, Levin N: Definition for acute renal failure. 2ª Conferencia Internacional de Consenso de la Acute Dialysis Quality Initiative.
5. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Website <http://www.ADQI.net>
6. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA: Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 62: 1539-1549, 2002.
- 7.- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup: Acute renal failure —definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Critical Care* 8: R204-R212, 2004.
8. Mehta RL, Chertow GM: Acute renal failure definitions and classification: Time for change? *J Am Soc Nephrol* 14: 2178- 2187, 2003.
- 9.- National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: (Supl. !): S1-S266, 2002
- 10.- Mehta, RL, Kellum, JA, Shah, SV. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31.
11. Molitoris, BA, Levin, A, Warnock, DGI. Improving outcomes from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1992.
12. Chertow, GM, Burdick, E, Honour, M. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3365.
13. Lassnigg, A, Schmidlin, D, Mouhieddine, M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1597.
14. Levy, MM, Macias, WL, Vincent, JL. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33:2194.
15. Bagshaw, SM, George, C, Bellomo, R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1569.
16. Ostermann, M, Chang, RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35:1837.
17. Ricci, Z, Cruz, D, Ronco, C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008; 73:538.
18. Chertow, GM, Burdick, E, Honour, M. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3365.

19. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM* 2002; 95:579-583.
20. Silvester W, Bellomo R, Cole L: Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 2001; 29:1910-1915.
21. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66:1613-1621.
22. Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:552-558.
22. Liaño F, Pascual J y the Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 50: 811-818, 1996.
23. Feest TG, Round A, Hamad S: Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *Br Med J* 306: 481-483, 1993.
24. Kjellstrand CM, Ebben J, Davin T: Time of death, recovery of renal function, development of chronic renal failure and need for chronic hemodialysis in patients with acute renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 28: 45-50, 1981.
25. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL: Epidemiology and Outcomes of Acute Renal Failure in Hospitalized Patients: a National Survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 43-51, 2006.
26. Khan IH, Catto GRD, Edward N, MacLeod AM: Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *QJM* 90: 781-185, 1997.
27. Robertson S, Newbigging K, Isles CG, Brammah A, Alan A, Norris J: High incidence of renal failure requiring short-term dialysis: a prospective observational study. *QJM* 95: 585-590, 2002.
28. Pascual J, Liaño F, the Madrid ARF Study Group: Causes and prognosis of acute renal failure in the very old. *J Am Geriatr Soc* 46: 1-5, 1998.
29. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991;17:191-8.
30. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-8.
31. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984;100:352-7.
32. Davidman M, Olson P, Kohen J, Leither T, Kjellstrand C. Iatrogenic renal disease. *Arch Intern Med* 1991;151:1809-12.
33. Shankel SW, Johnson DC, Clark PS, Shankel TL, O'Neil WM Jr. Acute renal failure and glomerulopathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1992;152:986-90
- 34.- Kon V, Yared A, Ichikawa I: Role of renal sympathetic nerves in mediating hypoperfusion of renal cortical microcirculation in experimental congestive heart failure and acute extracellular fluid volume depletion. *J Clin Invest* 1985; 76:1913-1920.

- 35.- Blume A, Kaschina E, Unger T: Angiotensin II type 2 receptors: signalling and pathophysiological role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10:239-246.
- 36.-Aisenberry GA, Handleman WA, Arnold P. Vascular effects of arginine vasopressin during fluid deprivation in the rat. *J Clin Invest* 1981; 67:961-968.
- 37.-Kontogiannis J, Burns KD: Role of AT1 angiotensin II receptors in renal ischemic injury. *Am J Physiol* 1998; 274:F79-F90.
- 38.-Badr KF, Ichikawa I: Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med* 1988; 319:623-629.
- 39.- Hall JE, Guyton AC, Jackson T. Control of glomerular filtration rate by renin-angiotensin system. *Am J Physiol* 1977; 233:F366-F372.
- 38.- Fisch BJ, Linas LL: Prerenal acute renal failure. In: Brady HR, Wilcox CS, ed. *Therapy in Nephrology and Hypertension*, Philadelphia: W.B. Saunders; 1998:17-20.
- 39.- Wali RK, Henrich WL: Recent developments in toxic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:155-163.
- 40.-Palmer BF: Clinical acute renal failure with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 1995; 15:214-227.
- 41.- Gutthann SP, Rodriguez LAG, Raiford DS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Int Med* 1996; 156:2433-2439.
- 42.-Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS: The renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. *Am J Kidney Dis* 1996; 29:356-362.
- 43 HARRISON, Tinsley Randolph; FAUCI, Anthony S. *Harrison medicina interna*. 17^o. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill.
44. Faber MD, Kupin WL, Krishna GG. The differential diagnosis of acute renal failure. In: Lazarus JM, Brenner BM, ed. *Acute Renal Failure*, New York: Churchill Livingstone; 1993:133-192
45. da Silva Magro MC, de Fatima Fernandes Vattimo M: Does urinalysis predict acute renal failure after heart surgery?. *Ren Fail* 2004; 26:385-392.
46. Tsai JJ, Yeun JY, Kumar VA. Comparison and interpretation of urinalysis performed by a nephrologist versus a hospital-based clinical laboratory. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:820-829.
47. Szwed JJ: Urinalysis and clinical renal disease. *Am J Med Technol* 1980; 46:720-725.
48. Marcussen N, Schumann J, Campbell P. Cytodiagnostic urinalysis is very useful in the differential diagnosis of acute renal failure and can predict the severity. *Ren Fail* 1995; 17:721-729.
49. Nolan 3rd CR, Anger MS, Kelleher SP: Eosinophiluria—a new method of detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 1986; 315:1516-1519.
50. Corwin HL, Korbet SM, Schwartz MM: Clinical correlates of eosinophiluria. *Arch Intern Med* 1985; 145:1097-1099.
51. Smolens P, Venkatachalam M, Stein JH: Myeloma kidney cast nephropathy in a rat model of multiple myeloma. *Kidney Int* 1983; 24:192-204.

52. McCarthy CS, Becker JA: Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183:519-521.
53. Zarich S, Fang LST, Diamond JR: Fractional excretion of sodium. Exceptions to its diagnostic value. *Arch Intern Med* 1985; 145:108-112.
54. Vaz AJ: Low fractional excretion of urine sodium in acute renal failure due to sepsis. *Arch Intern Med* 1983; 143:738-739.
55. Fang LS, Sirota RA, Ebert TH. Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 1980; 140:531
56. Rose BD, Post TW (2001) *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, vol 427, 5th edn. McGraw-Hill, New York, pp 406–409
57. Steiner RW (1984) Interpreting the fractional excretion of sodium. *Am J Med* 77:699–702
58. Diamond JR, Yoburn DC (1982) Nonoliguric acute renal failure associated with a low fractional excretion of sodium. *Ann Intern Med* 96:597–600
59. Corwin HL, Schreiber MJ, Fang LS (1984) Low fractional excretion of sodium. Occurrence with hemoglobinuric and myoglobinuric-induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 144:981–982
60. Vaz AJ (1983) Low fractional excretion of urine sodium in acute renal failure due to sepsis. *Arch Intern Med* 143:738–739
61. Saha H, Mustonen J, Helin H, Pasternack A (1987) Limited value of the fractional excretion of sodium test in the diagnosis of acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2:79–82
62. Ichikawa I (1990) *Pediatric textbook of fluids and electrolytes*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 271–290.
63. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A (2004) Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 114:5–14
64. Carnouvis CP, Nisar S, Guro-Razuman S (2002) Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 62:2223–2229
65. Corey HE, Greifer I, Greenstein SM, Tellis V, Spitzer A (1993) The fractional excretion of urea: a new diagnostic test for acute renal allograft rejection. *Pediatr Nephrol* 7:268–272
66. Fushimi K, Shichiri M, Marumo F (1990) Decreased fractional excretion of urate as an indicator of prerenal azotemia. *Am J Nephrol* 10:489–494
67. Steinhauslin F, Burnier M, Magnin JL, Munafo A, Buclin T, Diezi J, Biollaz J (1994) Fractional excretion of trace lithium and uric acid in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 4:1429–1437
68. Kaplan AA, Kohn OF (1992) Fractional excretion of urea as a guide to renal dysfunction. *Am J Nephrol* 12:49–54
69. Skalar AH, Riesenber LA, Ur Rehman A, Smith S, Rivera-Padilla H (1996) Prerenal azotemia: differentiation of hyperureagenesis from renal hypoperfusion using urinary urea nitrogen data. *Int J Artif Organs* 19:164–169
- 70.- Howdieshell TR, Blalock WE, Bowen PA, Hawkins ML, Hess C. Management of post-traumatic acute renal failure with peritoneal dialysis. *Am Surg* 1992;58:378-82.