

Protección renal perioperatoria: bases fisiopatológicas de la insuficiencia renal aguda y medidas profilácticas

P. Monedero^a, N. Sáiz^a y A. Panadero^a

^aMédicos adjuntos.

Departamento de Anestesiología y Reanimación. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.

SUMARIO

Introducción

Fisiopatología de la necrosis tubular aguda

Oxigenación renal e hipoxia medular aguda

Mecanismos de la necrosis tubular aguda

Necrosis tubular aguda tóxica

Necrosis tubular aguda isquémica

Sinergia de factores

Medidas profilácticas

Manitol

Dopamina y derivados

Furosemida

Prostaglandinas e inhibidores del factor activador plaquetario

Antagonistas del calcio

Péptidos natriuréticos

Modificaciones del óxido nítrico y endotelina

Hipotermia

Teofilina

Nucleótidos purínicos

Antioxidantes

Deoxicolato sódico

Situaciones especiales del riesgo renal

Toxicidad por fármacos

Disfunción y protección renal en el shock hemorrágico y cardiogénico

Disfunción y protección renal en el shock séptico

Disfunción y protección renal en la cirugía aórtica

Disfunción y protección renal en la derivación cardio-pulmonar

Disfunción y protección renal en los trasplantes

Disfunción y protección renal en la ictericia

Conclusión

Correspondencia: Dr. P. Monedero.
Departamento de Anestesiología y Reanimación. Clínica
Universitaria de Navarra.
Apdo. de correos 4209. 31080 Pamplona. Navarra.

INTRODUCCIÓN

La mortalidad de la insuficiencia renal aguda (IRA) perioperatoria y postraumática sigue siendo elevada (mayor del 50%), en gran parte debido a su asociación con sepsis y fracaso multiorgánico¹⁻³. Los pacientes que desarrollan IRA suponen además un gran gasto sanitario porque precisan cuidados intensivos y diálisis.

La IRA se define^{3,4} como una brusca disminución en el filtrado glomerular (FG) que no se explica por factores prerrenales u obstrucción urinaria. La uremia prerrenal se produce cuando la perfusión renal está comprometida por una disminución absoluta en el volumen intravascular (p.ej., hemorragia, pérdidas hídricas gastrointestinales o renales y quemaduras), por una disminución en el volumen circulatorio efectivo (fallo cardíaco, cirrosis/ascitis y presión positiva espiratoria final [PEEP]) o por la acumulación de líquido en un tercer espacio (p. ej., pancreatitis, abdomen agudo, cirugía intestinal, traumatismo muscular o hipoalbuminemia grave). La uremia prerrenal no reconocida o no tratada puede evolucionar a IRA. La corrección del volumen intravascular mejora la perfusión renal y corrige la uremia. La uremia posrenal es también reversible, si se corrige la obstrucción al flujo urinario, siempre que sea relativamente reciente (días o semanas) y que la creatinina plasmática (CrP) sea relativamente baja (< 5 mg/ml). En los pacientes con uremia aguda, una ecografía renal y un catéter urinario son pasos diagnósticos imprescindibles.

Las causas de IRA son múltiples (tabla I). Aunque el signo característico de la IRA es una reducción en el FG, en la mayoría de los pacientes no existe glomerulopatía, sino lesión tubulointersticial con reducción secundaria del FG. De hecho, la necrosis tubular aguda (NTA) es la causa más frecuente (80%) de IRA adquirida en la UCI y en el hospital^{4,5}. Para evitar la IRA, la prevención es lo más eficaz, por lo que revisaremos la fisiopatología de la NTA y las medidas preventivas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA NECROSIS TUBULAR AGUDA

OXIGENACIÓN RENAL E HIPOXIA MEDULAR AGUDA

A pesar de su pequeño tamaño, los riñones reciben el 20-25% del gasto cardíaco, que es el factor determinante del flujo sanguíneo renal (FSR). Existe una muy perceptible discrepancia entre el flujo sanguíneo medular y el cortical. El córtex recibe más del 90% del FSR (para la filtración glomerular y la reabsorción de solutos), pero extrae sólo un 18% del oxígeno de la sangre arterial. En contraste, el flujo sanguíneo medular es bajo para poder conservar los gradientes osmóticos y aumentar la concentración urinaria. La médula extrae el 79% del oxígeno de la sangre arterial y mantiene una presión parcial de oxígeno tisular muy baja (8 mmHg). Incluso en presencia de un FSR total relativamente adecuado se ha observado en condiciones fisiológicas hipoxia medular por el delicado balance existente entre el aporte y el consumo de oxígeno. El consumo de oxígeno depende principalmente de la actividad metabólica tubular. El túbulo renal tiene dos áreas con función metabólica extremadamente activa: el túbulo proximal y la porción gruesa del asa ascendente de Henle (PGAAH). El epitelio tubular, lleno de mitocondrias, está dotado de bombas Na^+/K^+ ATPasa dependientes, que requieren energía. El principal determinante de los requerimientos de oxígeno en la médula es la reabsorción activa de solutos en la PGAAH. Se puede mejorar la oxigenación medular inhibiendo el transporte activo (con diuréticos de asa) o reduciendo el FG, por lo que disminuye el aporte de orina a la PGAAH para la reabsorción de solutos. La lesión medular hipóxica se caracteriza por la necrosis de los túbulos más alejados de los vasos: la pars recta del túbulo proximal y la PGAAH⁶.

Los mecanismos reguladores del flujo sanguíneo y del transporte tubular en la médula^{6,7} se indican en la tabla II. Gracias a ellos, los requerimientos de oxígeno disminuyen y el aporte sanguíneo a la médula se mantiene aunque disminuya el FSR, a no ser que exista hipoperfusión renal grave. Cuando disminuye el FSR, éste se redistribuye de la corteza a la médula y el filtrado se desvía desde los glomérulos corticales superficiales hacia los profundos, yuxtamedulares, los cuales tienen una mejor capacidad de concentración urinaria. A la vasoconstricción neurohumoral (mediada por estímulos simpáticos, vasopresina o angiotensina II) se opone en la médula la actividad paracrina local de las prostaglandinas (PG), la adenosina, el óxido nítrico (NO), la dopamina y, probablemente, otros mediadores como la urodilatina. La PGE₂ producida en la médula no sólo dilata los vasos medulares, sino que también inhibe el consumo de oxígeno en las células tubulares. Los metabolitos araquidónicos dependientes del citocromo P-450 y el factor activador plaquetario (PAF) también inhiben la reabsorción tubular de solutos. El NO es un vasodilatador local sintetizado en la PGAAH y la inhibición de su síntesis predispone a la lesión medular. La urodilatina, homólogo del péptido natriurético atrial (PNA), es otro vasodilatador renal producido por los túbulos distales. La adenosina, liberada por degradación del ATP cuando la demanda de oxígeno excede el aporte, aumenta el flujo medular. El balance entre vasodilatadores y vasoconstrictores es importante para la precisa regulación del FSR⁸. La autorregulación tubuloglomerular desempeña también un papel en la protección renal. Cuando hay hipoxia disminuye la reabsorción de sodio y cloro en la PGAAH provocando la liberación de renina-angiotensina en la mácula densa. La renina-angiotensina constriñe el glomérulo, reduciendo el FG y, por lo tanto, el aporte de solutos a los túbulos renales. O sea que el deterioro hipóxico de la reabsorción tubular promueve una vasoconstricción cortical que, reduciendo el FG, alivia el déficit medular de oxígeno.

En resumen, la oxigenación intrarrenal está regulada por mecanismos potentes y coordinados que permiten la concentración de orina evitando la lesión hipóxica medular. Esta delicada homeostasis de la oxigenación medular puede ser alterada por procedimientos quirúrgicos, enfermedades y fármacos, como veremos a continuación.

MECANISMOS DE LA NECROSIS TUBULAR AGUDA

Debido a la multiplicidad de mecanismos homeostáticos que protegen a los túbulos medulares contra la hipoxia, para que se produzca lesión medular es necesario que queden incapacitados varios de los mecanismos protectores o que la agresión si es única sea intensa^{6,9-12}. La principal causa de IRA peroperatoria es la NTA^{4,7}. Esta última se produce por causas isquémicas y tóxicas (tabla I). En general, la IRA tóxica es funcionalmente menos grave y tiene mejor supervivencia que la isquémica¹³. La obstrucción completa del FSR es rara (excepto en el trasplante renal y el pinzamiento aórtico), así como la sobredosis deliberada de nefrotoxinas. Sin embargo, la combinación de factores de riesgo (tabla III) predispone a los pacientes a los efectos tóxicos de fármacos que, incluso administrados a dosis terapéuticas, pueden precipitar la NTA.

Necrosis tubular aguda tóxica

Las causas tóxicas de NTA se indican en la tabla I. Aunque la bilirrubina no sea tóxica per se, la ictericia potencia la lesión hipóxica renal induciendo cambios en la reactividad vascular tanto sistémica como renal. La hemoglobina y la mioglobina¹⁴ se concentran en la médula y ligan NO, favoreciendo así la vasoconstricción medular y la hipoxia. El calcio se concentra en la médula y puede ser un tóxico celular. Un exceso de calcio induce lesión tubulointersticial en presencia de hipoxia medular. Los contrastes radiográficos, pese a aumentar el flujo sanguíneo medular,

incrementan el consumo de oxígeno por su efecto osmótico y la mayor carga de trabajo en los túbulos. Sin embargo, incluso en dosis elevadas, la lesión renal es mínima. Únicamente ocurre nefrotoxicidad clínica en presencia de factores de riesgo como diabetes mellitus o lesión renal preexistente. La disfunción endotelial en las enfermedades vasculares y renales crónicas predispone a la lesión medular por contraste radiográfico, lo que ilustra la vulnerabilidad del delicado balance de oxígeno en la médula. Los aminoglucósidos lesionan directamente las células tubulares,^{15,16} son filtrados en el túbulo proximal, ligados a los fosfolípidos aniónicos del borde en cepillo de la membrana, absorbidos por endocitosis en lisosomas intracelulares y liberados en el citosol. Allí, lesionan los lisosomas y las membranas, inhiben la fosforilación oxidativa mitocondrial y deplecionan el ATP tubular. La anfotericina B es también notoriamente nefrotóxica¹⁷: aumenta la permeabilidad de la membrana (aumenta el transporte de sodio y la demanda de oxígeno) y vasoconstruye (reduce el aporte de oxígeno). La vasoconstricción intrarrenal asociada a la nefrotoxicidad por ciclosporina A afecta también de forma desfavorable a la integridad medular¹⁸⁻²⁰. El efecto vasoconstrictor es mediado a través de la endotelina. Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) predisponen a los pacientes a la lesión renal²¹, ya que la inhibición de la síntesis de PG exacerba la hipoxia medular por dos mecanismos: hipoperfusión renal e incremento del transporte tubular. La PGE₂ inhibe el transporte activo en la PGA-AH, y la administración exógena o la estimulación endógena protegen de la lesión hipóxica. La indometacina, la aspirina, el meclofenamato y el naproxeno inducen isquemia medular selectiva. Los anestésicos inhalatorios fluorados que sufren metabolismo oxidativo hepático (metoxiflorano y enflorano) pueden producir toxicidad renal. El flúor inorgánico produce insuficiencia renal poliúrica resistente a la vasopresina.

Necrosis tubular aguda isquémica

La NTA isquémica (fig. 1) se inicia por un inadecuado FSR debido a la disminución del gasto cardíaco, estenosis u oclusión de la arteria renal, o lesiones intrarrenales de los pequeños vasos como arteriosclerosis, ateroembolos o vasculitis⁹. La hipovolemia induce estimulación simpática y activación del eje renina-angiotensina que predominantemente constriñen la arteriola eferente. Las arteriolas aferentes son menos susceptibles a la constricción, posiblemente por la mayor actividad del NO. La constricción arteriolar eferente mantiene la presión hidrostática de filtración y el flujo glomerular y aumenta la fracción de filtración (FG/FSR). Una hipovolemia más grave produce un síndrome prerrenal debido a la mayor estimulación simpática que constriñe la arteriola aferente y las células mesangiales (disminuyendo el área glomerular), de forma que disminuye el FG y la fracción de filtración. La reducción del FG disminuye el aporte de solutos a la PGAAH, reduciendo el consumo medular de oxígeno y el potencial de isquemia tubular. Una vez que se produce la lesión tubular, este proceso es perpetuado por la autorregulación tubuloglomerular. La lesión renal es directamente proporcional a la gravedad y duración de la isquemia²². Una isquemia de corta duración induce un síndrome prerrenal que es reversible, sin que aparezca IRA y sin cambios histológicos. Períodos de isquemia más prolongados inducen NTA clásica con conservación de la arquitectura renal, pero con desprendimiento de células tubulares hacia la luz (como proteínas de Tamm-Horsfall, desde las células de la PGAAH) que forman cilindros, obstruyen la luz tubular y aumentan la presión tubular con una muy perceptible reducción del FG por nefrona. La persistencia del bajo FG a pesar del restablecimiento del FSR se debe a la obstrucción tubular en la pars recta del túbulo proximal y al paso del filtrado a través de la membrana basal tubular lesionada. La autorregulación tubuloglomerular, con excesiva elaboración de renina-angiotensina, parece favorecer la persistencia de IRA. Además, el edema de las células tubulares produce congestión medular, con reducción del flujo sanguíneo medular y más isquemia y lesión tubular. La lesión de las células tubulares representa el episodio final responsable de gran parte de la fisiopatología de la IRA isquémica.

Generalmente, la NTA es una forma aguda reversible de IRA, con oliguria y uremia, que se produce con la disminución de un 40-50% en el FSR y se resuelve en 10-20 días. Una fracción significativa de la lesión renal ocurre durante la reperfusión²³⁻²⁵. Con la isquemia, el ATP es degradado a ADP y AMP. Sobre el AMP actúa la 5'-nucleotidasa con formación de adenosina, inosina e hipoxantina. Esta última puede ser convertida en ácido úrico por la xantinaoxidasa. En este proceso se forman radicales libres de oxígeno, que pueden contribuir a la lesión isquémica por peroxidación lipídica, que aumenta la permeabilidad de la membrana plasmática, por deterioro de los procesos enzimáticos y las bombas de iones y por lesión del ADN. Además, se produce una oxidación directa de las proteínas de membrana, afectando proteínas críticas como la ATPasa Na^+/K^+ y la ATPasa Ca^{++} . Los vasos rectos son infiltrados con frecuencia por células inflamatorias como reacción a la lesión focal medular. Finalmente, períodos prolongados de isquemia inducen necrosis cortical con infarto, pérdida de la arquitectura renal e IRA irreversible.

Sinergia de factores

En la génesis de la IRA es frecuente la sinergia entre la hipoperfusión renal y las agresiones tóxicas^{15,26}. La lesión medular se produce al aumentar la concentración renal de toxinas cuando la concentración urinaria y la reabsorción de sodio están elevadas y el aporte de oxígeno reducido. Las nefrotoxinas aumentan la demanda de oxígeno causando lesión en las membranas y disfunción mitocondrial. El deterioro en la vasodilatación en los pacientes con diabetes mellitus, hipertensión y arteriosclerosis origina hipoxia regional. La interferencia de fármacos (p. ej., AINE) con los mecanismos de protección renal, la autorregulación tubuloglomerular (aumento en la producción de renina-angiotensina II) y la precipitación intraluminal de cristales (p. ej., ácido úrico) o coprecipitación de toxinas con las proteínas de Tamm-Horsfall contribuyen a la IRA ante una agresión tóxica o hipóxica.

MEDIDAS PROFILÁCTICAS

Los factores más importantes para la prevención de la IRA son la identificación de los pacientes y situaciones de riesgo (tabla IV) y la eliminación de los desencadenantes isquémicos o nefrotóxicos²⁶⁻²⁸. El medio de prevención más efectivo es asegurar un volumen intravascular adecuado²⁹⁻³¹. La deshidratación, con disminución del volumen plasmático, y la hipoperfusión renal son los principales estímulos de la concentración urinaria que predisponen a la lesión medular hipóxica. Es necesario esforzarse en la prevención de estas situaciones que con frecuencia pasan desapercibidas⁶. Por ello, es importante anticiparse⁶ en caso de administrar nefrotoxinas, tales como contraste radiográfico o gentamicina, a pacientes deshidratados para no tener que descubrir que estaban en situación de riesgo tras haber ocurrido la IRA¹⁵. Antes de administrar nefrotoxinas es importante sospechar y corregir siempre la hipovolemia (incluso sin pruebas definitivas). La hidratación y el aporte de sales, que reducen el trabajo de concentración urinaria y estimulan los sistemas de protección intrarrenales (como la síntesis de PG y dopamina), son medidas profilácticas óptimas³¹⁻³². Cuando la administración de fluidos está limitada por la insuficiencia cardíaca, se pueden proteger los túbulos medulares contra la lesión hipóxica con fármacos que reducen la actividad de transporte, como la furosemida, pero se debe realizar una cuidadosa reposición hídrica para evitar la depleción del volumen³³. Los esfuerzos profilácticos deben estar también dirigidos hacia la mejora de la perfusión renal con expansión del volumen y, si es necesario, apoyo inotrópico (idealmente con dopamina) y/o vasodilatador^{34,35}, valorado mediante la cateterización de la arteria pulmonar. Una perfusión renal adecuada puede prevenir la evolución de un síndrome prerrenal hacia NTA (evitando así la diálisis y su subsiguiente morbilidad y mortalidad) y de la isquemia hacia necrosis cortical (evitando la necesidad de diálisis

de por vida o de trasplante renal). Por otra parte, el uso inapropiado de agentes vasoconstrictores (para mantener la presión arterial) o de diuréticos (para tratar la oliguria) en los pacientes hipovolémicos puede exacerbar la lesión renal¹³. Si la hipoperfusión renal (por bajo gasto cardíaco o ateromatosis) no puede ser corregida, se deben evitar los fármacos nefrotóxicos. Dado que las agresiones tienen sinergismo, es crucial evitar la asociación de factores de riesgo, como depleción del volumen con el uso de AINE²¹ y/o contrastes radiográficos⁶. En la tabla V se refleja una estrategia preventiva básica de la IRA.

Ciertos agentes farmacológicos pueden conferir protección renal e incluso rescatar el riñón en IRA, pero requieren ser administrados de forma profiláctica o durante la fase más temprana de la disfunción renal para ser eficaces^{5,13}. Por ello, es de capital importancia la identificación del paciente de alto riesgo (tabla IV) y el diagnóstico temprano de la IRA^{5,27}. La detección de la hipoxia y la lesión medular es indirecta porque la cuantificación de la oxigenación o del flujo sanguíneo intrarrenal no es posible en la práctica clínica. Una de las medidas más sensibles de lesión renal tóxica o isquémica es la pérdida de capacidad de concentración urinaria (isostenuria). Una reducción en la osmolalidad urinaria indica que la uremia prerrenal, caracterizada por concentración urinaria normal o aumentada, se ha transformado en fallo renal establecido. Con frecuencia se observa poliuria (p. ej., en los pacientes con toxicidad por aminoglucósidos o cisplatino) con una reducción leve a moderada del FG. La aparición de cilindros granulares marrones en la orina, característica de la IRA, indica la liberación de la proteína de Tamm-Horsfall por la PGAAH. Dado que esta proteína sólo es sintetizada en la PGAAH, su precipitación en la luz tubular refleja lesión en la PGAAH. Experimentalmente, la presencia de agentes protectores renales reduce la gravedad de la lesión tubular, especialmente el paso invertido de orina, evita la oliguria y la recuperación es relativamente rápida. Las estrategias terapéuticas²⁸ que se han utilizado en la prevención de la IRA se indican en la tabla VI. Los factores que estimulan la proliferación de las células supervivientes y no lesionadas, y la recuperación de la lesión renal^{23,36}, se exponen en la tabla VII. A continuación repasaremos los fármacos y medidas profilácticas de la IRA.

MANITOL

El manitol mejora el flujo sanguíneo cortical renal y puede ejercer un efecto protector^{37,38} reduciendo la incidencia y gravedad de la IRA secundaria a los medios de contraste o pigmenturia, porque mantiene un elevado flujo tubular, aumenta la excreción de solutos y es un quelante de radicales libres³⁹. Sin embargo, el manitol es potencialmente perjudicial para la oxigenación medular por su hiperosmolaridad y a grandes dosis puede, paradójicamente, inducir IRA^{40,41}.

Estudios en los perros^{38,42} han demostrado que el manitol proporciona protección contra la lesión renal isquémica, atenuando la caída del FG en las primeras 24 h tras la isquemia, probablemente debido a la prevención del edema celular. Sin embargo, el manitol no revirtió la reducción profunda en el FG y en el FSR inducidos por 60 min de pinzamiento aórtico suprarrenal en los perros.

Existen varios estudios prospectivos controlados utilizando manitol¹³ en los seres humanos. Se utiliza generalmente en la prevención de NTA en la rabdomiólisis y la ictericia, pero probablemente no es más efectivo que la expansión del volumen con suero fisiológico y tiene el riesgo de agravar el edema pulmonar y cerebral. Se ha detectado un efecto positivo en el trasplante renal⁴³ y en cirugía extracorpórea pediátrica⁴⁴, y resultados variables en nefropatía por contraste radiopaco^{45,46}.

DOPAMINA Y DERIVADOS

La dopamina utilizada a dosis de 1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aumenta el flujo sanguíneo cortical renal con mínimos efectos sistémicos, induce natriuresis, aumenta el FG, mejora el flujo urinario y es un útil adyuvante en el tratamiento de la oliguria⁴⁷⁻⁴⁹. Los efectos renales de la dopamina parecen ser bastante dependientes del estado del volumen intravascular y de la retención tubular de sal y agua. En los pacientes hidratados produce un aumento en el volumen urinario y en la excreción de sodio que no se observa en los pacientes no hidratados. La natriuresis inducida por la dopamina puede ser debida a cambios hemodinámicos e inhibición de la ATPasa Na^+/K^+ en el túbulo proximal²⁸. El fenoldopam, un nuevo agonista del receptor dopamina 1, aumenta sustancialmente el flujo urinario, la excreción de sodio y el aclaramiento de creatinina, al tiempo que reduce la resistencia vascular sistémica⁵⁰. Su papel exacto en la prevención de la IRA está por demostrar.

Estudios en animales han demostrado vasodilatación renal en respuesta a la dopamina. En combinación con furosemida o urodilatina, la dopamina a bajas dosis atenúa la lesión renal en modelos animales; sin embargo, este efecto no se encuentra con sólo dopamina y tampoco evita la lesión renal inducida por pinzamiento aórtico torácico durante 60 min en los perros.

En humanos, aunque se recomienda con frecuencia la dopamina a bajas dosis como medida preventiva de la IRA, pocos estudios clínicos adecuadamente realizados han demostrado un beneficio claro³⁴. Estudios prospectivos recientes en pacientes en estado crítico⁵¹ y sometidos a cirugía cardíaca⁵² o vascular⁵³ no han podido demostrar beneficio alguno. Tampoco se ha encontrado efecto protector renal en los pacientes sometidos a derivación aortocoronaria⁵⁴. En el trasplante hepático⁵⁵ se ha descrito un efecto profiláctico positivo que no pudo ser confirmado en un estudio prospectivo aleatorio⁵⁶, y en la profilaxis de la IRA por contraste también podría ser eficaz⁵⁷.

En la IRA temprana y establecida los resultados no son uniformes, la mayoría de estudios no han demostrado beneficio y existe el riesgo de complicaciones cardiovasculares y metabólicas⁵⁸. Aunque no hay evidencia suficiente para recomendar su uso, el tratamiento con dopamina más furosemida puede mejorar la función renal en la fase temprana de la IRA^{48,59,60}.

FUROSEMIDA

La furosemida reduce el consumo de oxígeno medular al reducir la actividad transportadora tubular y puede proteger de la lesión hipóxica a la PGAAH y en menor grado a la última porción (S3) del túbulo proximal⁶. La inyección en bolo de furosemida produce vasoconstricción, como se ha demostrado en los pacientes con insuficiencia cardíaca⁶¹, por lo que es preferible la perfusión a bajas dosis⁶².

La lesión hipóxica medular puede ser prevenida en el riñón perfundido aislado de la rata inhibiendo el transporte de electrolitos con furosemida, ouabaína (un potente inhibidor de la ATPasa Na^+/K^+), o el cese del FG. La administración de furosemida y la reducción del FG también atenúan la lesión hipoxicomedular in vivo (en la IRA inducida por radiocontraste en la rata).

En estudios en humanos, la furosemida no presenta efecto protector en nefropatía por contraste^{33,63} ni en cirugía a corazón abierto⁶⁴. Tampoco mejora o reduce la frecuencia de la diálisis en los pacientes con IRA establecida¹³ y puede inducir depleción del volumen si no se realiza una reposición cuidadosa. En las fases tempranas de la IRA, sólo uno de cuatro estudios refiere una

mejora en la CrP. Un exhaustivo análisis del efecto de los diuréticos en estudios no controlados indica la posibilidad de que la capacidad de respuesta a los diuréticos en fases tempranas de la IRA puede simplemente identificar a los pacientes con IRA intrínsecamente menos grave, lo que puede servir meramente como predictor del resultado más que como agente terapéutico¹³.

La asociación dopamina más furosemida tiene efecto protector renal sinérgico en un modelo canino de IRA nefrotóxica⁶⁵ que fue confirmado en un estudio humano de IRA oligúrica⁴⁸. En la fase temprana de la IRA⁵⁹, el tratamiento combinado podría mejorar la función renal.

PROSTAGLANDINAS E INHIBIDORES DEL FACTOR ACTIVADOR PLAQUETARIO

Sólo en estudios en animales se han utilizado PG en la prevención de la IRA. Análogos de la PGE₁ como el misoprostol pueden ejercer potentes efectos vasodilatadores evitando la lesión isquémica y tóxica. El misoprostol protege contra la reducción del FG en modelos in vivo de lesión postisquémica y de IRA inducida por mercurio⁶⁶.

El PAF es un fosfolípido vasoactivo que compromete la hemodinámica renal disminuyendo el FG y el FSR²⁸. La administración de antagonistas del PAF (BN-52021) en las ratas mejora el FG y el FSR en la IRA postisquémica y en la inducida por endotoxinas, gentamicina y cisplatino⁶⁷.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Los antagonistas del calcio (ACa) retardan la entrada de calcio en las células, evitando la lesión producida por el aumento de la concentración intracelular de calcio "libre" que lesiona la integridad celular por activación de fosfolipasas calcio-dependientes, proteasas calcio-dependientes, xantinoxidasas y endonucleasas^{28,68}. Múltiples estudios en animales han demostrado la eficacia de los ACa en el mantenimiento del FSR en el estado postisquémico⁶⁹ y en la atenuación de la vasoconstricción glomerular aferente inducida por endotelina, angiotensina II, norepinefrina, radio-contrastes y ciclosporina^{28,70}.

Estudios en humanos han demostrado los efectos beneficiosos de la profilaxis con ACa en la toxicidad por contraste radiográfico, en el trasplante renal y en la cirugía de derivación cardiopulmonar^{68,71}. Se han realizado también estudios controlados en pacientes con IRA establecida¹³, donde la administración intrarrenal de ACa mejoró la función renal y acortó el curso de la IRA. El verapamilo intrarrenal combinado con furosemida produjo una recuperación más rápida del FG en comparación con sólo furosemida⁷². Se encontraron los mismos resultados con el gallopamilo intrarrenal en los pacientes con IRA de diversas etiologías⁷³.

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Los PNA administrados sistémicamente aumentan el FG y la excreción de sodio urinario, y disminuyen la presión arterial media sistémica^{74,75}. Su administración en modelos animales de IRA nefrotóxica e isquémica proporciona protección contra la lesión renal^{28,76,77}.

La administración de PNA parece un método atractivo de aumentar el FG y el sodio urinario en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis⁷⁸. Sin embargo, en receptores de trasplante renal el pretratamiento con PNA no tiene valor profiláctico⁷⁹. La profilaxis con PNA tampoco es eficaz en los pacientes diabéticos que reciben medios de contraste⁴⁵.

En la IRA establecida, los PNA mejoran la función renal y disminuyen la necesidad de diálisis^{80,81}. Resulta interesante el hecho de que el riñón produce su propio péptido natriurético, la urodilatina, que ha sido utilizada en modelos animales de insuficiencia cardíaca con efectos natriurético y diurético⁸². Se ha publicado también un efecto protector de la urodilatina en el hombre, en los receptores de trasplantes cardíacos y hepáticos^{83,84}.

MODIFICACIONES DEL ÓXIDO NÍTRICO Y ENDOTELINA

Las concentraciones plasmáticas de endotelina aumentan en la IRA, el shock séptico y el rechazo agudo del trasplante renal, y su excreción urinaria aumenta tras la administración aguda de ciclosporina A. Estos cambios no ocurren en la IRA inducida por anfotericina o NTA de los riñones trasplantados²⁸. Estudios en animales con antisuero antiendotelina proporcionan pruebas convincentes de la implicación de la endotelina en el trastorno de la hemodinámica renal observado en los modelos experimentales de IRA⁸⁵. Mientras que el endotelio lesionado origina endotelina, el endotelio intacto genera NO, un potente vasodilatador⁸⁶. Un deterioro en la vasodilatación por disminución de la síntesis o disponibilidad de NO puede contribuir a la disfunción renal en el riñón postisquémico y en la rabiomólisis. La suplementación con L-arginina, el precursor del NO, tiene efectos beneficiosos en la nefrotoxicidad inducida por ciclosporina y la nefropatía diabética⁸⁶. También se ha observado, en modelos experimentales de IRA inducida por reperfusión isquémica, glicerol y contrastes radiográficos, que la función renal fue mejorada por la L-arginina pero agravada por los inhibidores de la NO sintetasa⁸⁷.

HIPOTERMIA

La hipotermia tiene efectos protectores renales en estudios en animales y en situaciones de isquemia como en el trasplante renal en humanos.

TEOFILINA

La teofilina es un antagonista del receptor de la adenosina que tiene efectos beneficiosos en la IRA mioglobínica en las ratas⁸⁸, con efectos protectores independientes de su natriuresis o autorregulación tubuloglomerular. También en humanos ha proporcionado protección frente a la toxicidad por contrastes radiológicos⁸⁹.

NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS

La isquemia y otras agresiones al riñón provocan una evidente reducción en el contenido de ATP⁶. En estudios en animales de IRA isquémica, la perfusión de ATP-MgCl₂ o AMP-MgCl₂ en el período postisquémico produce efectos beneficiosos proporcionando los precursores necesarios para la síntesis de ATP. Este tratamiento aumenta significativamente el contenido renal de ATP y facilita la mejoría funcional²⁸. El pretratamiento en las ratas con análogos del ADP o inhibidores de la adenosindeaminasa también mejora la función renal^{90,91}. Aunque se ha utilizado ATP-MgCl₂ en la IRA en el hombre, no se ha realizado ningún estudio prospectivo.

ANTIOXIDANTES

Tras la isquemia renal se producen grandes cantidades de radicales libres de oxígeno⁶. El inhibidor de la xantinoxidasa, alopurinol⁹², la superóxido-dismutasa (SOD)⁹³ y el captador de hidroxilos, dimetiltiourea⁹⁴, administrados previamente a la isquemia, mejoran la función renal en los animales. También durante la reperfusión aparecen en la orina cantidades aumentadas de hierro, y la administración de un quelante del hierro filtrado en el espacio urinario reduce la peroxidación lipídica y mejora la función renal⁹⁵. El uso de antioxidantes es también beneficioso en la lesión renal inducida por nefrotoxinas como la ciclosporina, el cisplatino, los contrastes y la gentamicina²⁸. La administración de captadores del radical hidroxilo atenúa el deterioro renal en IRA anóxica y mioglobinúrica en las ratas^{96,97}.

En receptores de trasplantes renales, el uso de la SOD humana recombinante (rh-SOD) ha producido efectos beneficiosos⁹⁸ con una mejor supervivencia de los injertos con tiempos de isquemia fría prolongados.

DEOXICOLATO SÓDICO

El deoxicolato sódico preoperatorio puede prevenir la disfunción renal en los pacientes ictericos⁹⁹.

SITUACIONES ESPECIALES DE RIESGO RENAL

TOXICIDAD POR FÁRMACOS

Existen numerosos fármacos con nefrotoxicidad potencial que pueden desencadenar IRA en presencia de hipovolemia o de isquemia moderada. Es necesario corregir la hipovolemia y evitar la exposición innecesaria a nefrotoxinas o agentes que puedan afectar de forma adversa el aporte de oxígeno medular, como los AINE, en la población de riesgo (tabla IV). La corrección de la depleción de sal y volumen es importante en la prevención de la nefrotoxicidad por anfotericina, ciclosporina, cisplatino, mioglobina e hipercalcemia, probablemente por atenuación de los estímulos vasoconstrictores. El alopurinol, la hidratación y el bicarbonato son beneficiosos cuando se espera una sobrecarga de ácido úrico.

La mejor protección contra la IRA por contraste radiológico, cisplatino, anfotericina B, AINE, rabiomólisis o mieloma múltiple es la hidratación profiláctica agresiva (con al menos 1.500 ml de suero salino desde 24 h antes)⁶³. El manitol no presenta ventaja alguna sobre las soluciones de cristaloides y puede ser perjudicial a grandes dosis^{40,41} quizá debido a que la diuresis osmótica agrava la hipoxia medular. El manitol sólo ha sido clínicamente beneficioso en la toxicidad renal por bilirrubina, hemoglobina y mioglobina.

Los estudios radiológicos con medios de contraste en pacientes con deterioro renal deben limitarse a los estrictamente necesarios, utilizando la menor dosis posible de contraste y los menos osmolares. Los pacientes de más riesgo son aquellos con edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad vascular significativa y deterioro de la función renal; en éstos, se deben considerar otros métodos de investigación (p. ej., ecografía, estudios con radisótopos, resonancia magnética, etc.). En los pacientes con insuficiencia renal crónica o en los diabéticos, la dopamina profiláctica no impide el deterioro de la CrP tras estudios con contraste radiológico^{45,100}, excepto en un estudio en 40 diabéticos sometidos a coronariografía⁵⁷. Parece que la dopamina induce un aumento transitorio en el FSR en pacientes sometidos a estudios con contraste, pero no atenúa el aumento

de la CrP. Estudios en humanos han demostrado los efectos beneficiosos de los ACa¹⁰¹ y la teofilina⁸⁹ para prevenir la toxicidad por contraste radiográfico.

Los antibióticos aminoglucósidos producen insuficiencia renal nefrotóxica en el 10-26% de los pacientes sépticos¹⁵. La nefrotoxicidad por aminoglucósidos aumenta con la interacción de fiebre, vasoconstricción renal, hipovolemia y endotoxinas¹⁵. También está exacerbada por concentraciones tóxicas del fármaco, tratamiento prolongado, toxicidad farmacológica concomitante (AINE, ciclosporina A y anfotericina B) y alteraciones electrolíticas como hipercalcemia, hipomagnesemia, hipocaliemia y acidosis metabólica. En presencia de estos factores de riesgo se debe considerar el uso de otros antibióticos alternativos no nefrotóxicos como penicilinas (ticarcilina), cefalosporinas (ceftazidima), carbapenems (imipenem) o monobactams (aztreonam). La toxicidad por aminoglucósidos puede ser reducida utilizando pautas de dosis diaria en una única administración y monitorizando las concentraciones del fármaco.

DISFUNCIÓN Y PROTECCIÓN RENAL EN EL SHOCK HEMORRÁGICO Y CARDIOGÉNICO

La lesión renal en el shock es directamente proporcional a la gravedad y duración de la isquemia¹¹. Por tanto, la detección temprana del shock y la intervención hemodinámica agresiva pueden disminuir la morbilidad y mortalidad de la IRA. La perfusión debe ser mejorada con la expansión del volumen y el soporte inotrópico³⁴ y/o vasodilatador. Una perfusión renal apropiada puede evitar que un síndrome prerenal evolucione a NTA y que la isquemia resulte en necrosis cortical. El uso inapropiado de vasoconstrictores para mantener la presión sanguínea o el tratamiento diurético para tratar la oliguria en los pacientes hipovolémicos pueden exacerbar la lesión renal.

Modelos experimentales de shock en los perros¹⁰², comparando el efecto de la hemorragia y de la isquemia miocárdica sobre la función renal tras inducir una disminución del 50% en el gasto cardíaco, demostraron la importancia de los PNA. En el shock hipovolémico, el FSR disminuyó al 10% del control con isquemia cortical y oligoanuria, pero en el shock cardiogénico el FSR se mantuvo al 75% del control, con conservación del flujo urinario, debido al valor normal o elevado de la presión atrial derecha, con distensión atrial que libera PNA.

En un modelo porcino de shock, el uso de dopamina a bajas dosis buscando un efecto vasodilatador mesentérico selectivo produjo isquemia intestinal y redujo la capacidad del intestino de extraer oxígeno¹⁰³. Las implicaciones en humanos son inciertas, pero el uso de fármacos vasoactivos no debe preceder a reposición hídrica agresiva en la hipovolemia.

DISFUNCIÓN Y PROTECCIÓN RENAL EN EL SHOCK SÉPTICO

La sepsis es la causa más común de IRA de inicio en la UCI². La función renal se va deteriorando progresivamente sin episodios definidos de hipotensión. La endotoxemia provoca una profunda vasoconstricción e hipoperfusión renal incluso cuando se mantienen el gasto cardíaco y la perfusión de otros órganos sistémicos. Los efectos de las endotoxinas sobre el riñón parecen estar mediados por la activación de los leucocitos y liberación de citocinas que producen alteraciones no bien definidas en la hemodinámica intrarrenal. Inicialmente, la IRA es funcional y la función renal se recupera si se corrige la endotoxemia. Los mecanismos implicados en la IRA de la sepsis son los neutrófilos (liberando proteasas, oxidantes y citocinas vasoactivas, y contribuyendo a continuar la isquemia regional mediante interacciones con las células endoteliales), la activación del complemento, las citocinas (factor necrótico tisular [TNF- α] que produce lesión renal en

modelos animales), la fosfolipasa A2, la síntesis de tromboxano y leucotrienos, la adenosina y la endotelina¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

La importancia de la presión de perfusión renal en la sepsis se evidencia por múltiples estudios clínicos y experimentales que demuestran claramente la utilidad de los agentes vasopresores, que pueden evitar la IRA en un buen número de pacientes³⁴. El uso de noradrenalina para aumentar la presión arterial media, asociado a dopamina a bajas dosis, ha mejorado el flujo urinario y la CrP en varios estudios de shock séptico humano. Estos hallazgos indican firmemente que la autorregulación renal está alterada en la sepsis y que el mantenimiento de una adecuada presión de perfusión renal es un componente importante de la protección renal.

Una estrategia para proteger la función renal en los pacientes sépticos debe incluir la eliminación del foco séptico, el mantenimiento agresivo de un volumen intravascular normal, la monitorización agresiva para el uso adecuado precoz de fármacos vasoactivos (dopamina y noradrenalina) y evitar los fármacos nefrotóxicos^{15,105}.

DISFUNCIÓN Y PROTECCIÓN RENAL EN LA CIRUGÍA AÓRTICA

La cirugía cardiovascular es actualmente la causa más común de IRA postoperatoria. Los procedimientos de cirugía vascular amenazan la perfusión renal debido a la extensa manipulación tisular, pérdida del volumen plasmático hacia el intersticio, hemorragia y pinzamiento aórtico u oclusión temporal de la arteria renal. El pinzamiento de la aorta torácica siempre resulta en lesión renal si dura más de 30 min, aunque la lesión es autolimitada en la mayoría de los casos. En los pacientes sometidos a pinzamiento aórtico por encima de la arteria renal, la incidencia de IRA es del 2,7-17,5%, aunque ocurre disfunción renal menos grave en el 50% de los pacientes¹⁰⁶⁻¹¹⁰. La fisiopatología consiste en una reducción brusca del FSR y del FG durante el pinzamiento, a pesar de la intervención farmacológica con vasodilatadores o de un pontaje temporal²². La mortalidad hospitalaria de la IRA es del 50-60%, comparada con un 3% en los pacientes sin IRA¹¹⁰. Tras el pinzamiento aórtico por debajo de las arterias renales, el 15% de los pacientes desarrollan un aumento de CrP de 0,5 mg/dl¹¹¹. El uso de nitroprusiato para reducir la hipertensión proximal al lugar de pinzamiento mejora el flujo sanguíneo por encima de la oclusión, pero resulta en una reducción del FSR del 3-5% del basal. Los predictores más importantes de la IRA postoperatoria son la edad, la CrP preoperatoria y la inestabilidad hemodinámica perioperatoria causada por rotura del aneurisma, isquemia miocárdica o hemorragia¹¹². La endarterectomía renal proporciona una protección significativa en los pacientes con disfunción renal preexistente.

Los medios para evitar la isquemia durante la oclusión de la aorta torácica son¹¹³: derivación cardiopulmonar parcial venoarterial, derivación del ventrículo izquierdo-aorta, y derivación de la aurícula izquierda-aorta. La derivación cardiopulmonar parcial ofrece la mayor protección para el riñón, pero muchos cirujanos prefieren evitarla por la necesidad de heparinización sistémica y el riesgo de hemorragia. Si la oclusión dura menos de 30 min la incidencia de IRA es muy baja. Si no se utiliza derivación cardiopulmonar parcial, deben tomarse medidas preventivas para disminuir la lesión tras el episodio isquémico. En la profilaxis de la IRA postoperatoria se ha utilizado manitol y dopamina¹¹⁴. Sólo un estudio no controlado en humanos ha demostrado que el manitol disminuye la lesión renal²². La dopamina induce una saluresis significativa en el pinzamiento de la aorta infrarrenal, pero este efecto no es diferente del de la expansión del volumen extravascular. En los pacientes con función renal normal previa, el uso de la dopamina tras cirugía abdominal mayor electiva parece no ofrecer ninguna ventaja en los pacientes euvolémicos⁵³. La medida profiláctica más importante para proteger la función renal en el

pinzamiento aórtico es el mantenimiento de la euvolemia³¹ y de la función cardíaca postoperatorias.

DISFUNCIÓN Y PROTECCIÓN RENAL EN LA DERIVACIÓN CARDIOPULMONAR

La incidencia de IRA tras derivación cardiopulmonar oscila entre el 2-15%¹¹⁵. En la mayoría de los pacientes (cerca del 90%), la IRA es transitoria (aumento de la CrP durante 2-4 días) o moderadamente grave (7-10 días). Sólo aparece NTA tardía en los pacientes con mala función cardíaca mantenida o en aquellos que desarrollan sepsis. Las tasas de mortalidad para la IRA establecida varían entre el 35-90%¹¹⁵⁻¹¹⁷. En la población pediátrica con cardiopatía congénita se ha descrito una incidencia de IRA del 8% con una mortalidad del 65%. Los principales factores de riesgo^{115,118,119} para la IRA postoperatoria son: edad mayor de 70 años, insuficiencia renal incipiente (CrP > 1,6 mg/dl), mala función ventricular (balón intraaórtico e índice cardíaco bajo), la duración de la derivación cardiopulmonar, transfusión importante y cirugía de la válvula pulmonar/tricúspide.

Los principales efectos deletéreos de la derivación cardiopulmonar sobre la fisiología renal son: los efectos del flujo no pulsátil, la disminución de la perfusión renal y los efectos de la hemoglobina libre debido a la hemólisis¹²⁰. Existe controversia sobre si los modernos sistemas de perfusión no pulsátil afectan de forma adversa a la función renal. La perfusión no pulsátil produce vasoconstricción arteriolar aferente y parece reducir el FSR tras 2 h de derivación, debido a las mayores concentraciones de angiotensina II y de vasopresina, comparada con la pulsátil¹²¹. Tras los muchos estudios realizados no está claro que la derivación pulsátil sea mejor porque tampoco evita el incremento en la excreción urinaria de β 2-microglobulina, un marcador de la disfunción tubular, que está presente en toda derivación cardiopulmonar¹²¹. Un estudio de 12 pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min sometidos a cirugía a corazón abierto demostró que aquellos con perfusión pulsátil no sufrieron deterioro en el aclaramiento de creatinina al séptimo día del postoperatorio, mientras que empeoró en los de la perfusión no pulsátil¹²². La disminución de la presión de perfusión per se no lesiona el riñón; sin embargo, una mala función cardíaca tras la derivación tiene efectos tóxicos sobre el riñón, posiblemente relacionados con los efectos de la estroma eritrocitaria sobre la microvasculatura renal.

Aunque la medida profiláctica más importante para proteger la función renal en la derivación cardiopulmonar es el mantenimiento de la función cardíaca postoperatoria¹²⁰, se han utilizado con éxito algunas medidas farmacológicas¹²³. El nicardipino ha reducido la lesión renal, valorada por la presencia de enzimas del túbulo renal⁷¹. No se ha encontrado un efecto protector de la dopamina a bajas dosis comparada con un grupo control⁵⁴. El uso profiláctico de dopamina a bajas dosis puede no ser inocuo¹²⁴: mediante monitorización Holter se ha detectado una incidencia aumentada de arritmias ventriculares complejas tras cirugía cardíaca. El manitol puede ser útil en la profilaxis de la lesión renal mediada por hemólisis: en los pacientes pediátricos su administración profiláctica produjo una CrP y excreción de albúmina urinaria significativamente menores que en el grupo control⁴⁴. Los PNA mejoraron la función renal en 12 pacientes con disfunción renal postoperatoria tras cirugía cardíaca⁸¹.

DISFUNCIÓN Y PROTECCIÓN RENAL EN LOS TRASPLANTES

Además de la agresión que supone la cirugía, los pacientes sometidos a trasplante están sujetos a los efectos nefrotóxicos de la ciclosporina A o tacrolimus¹⁸⁻²⁰. Los pacientes sometidos a trasplantes cardíacos reciben la agresión de una derivación cardiopulmonar, y en el trasplante

hepático se asocia con el síndrome hepatorenal, la NTA isquémica, los estados prerrenales graves y la toxicidad por ciclosporinal^{18,125}. También los tiempos de isquemia de 36 h pueden producir NTA en el trasplante renal²⁴.

Se han utilizado muchas medidas profilácticas de la IRA en los pacientes sometidos a trasplante. La dopamina ha sido beneficiosa en el trasplante hepático únicamente en un estudio⁵⁵: en 34 pacientes tratados profilácticamente se observó una mayor producción de orina y aclaramiento de creatinina en las primeras 24 h, con un deterioro renal del 9% contra un 67% en el grupo control. Cuatro pacientes (27%) del grupo control desarrollaron IRA. Estos resultados no fueron confirmados en un estudio prospectivo aleatorizado en 48 pacientes⁵⁶. La respuesta a la dopamina podría estar afectada por el estado del volumen intravascular. En el trasplante renal la administración de dopamina durante 4 días aumentó el flujo urinario, pero no cambió la CrP ni los requerimientos de diálisis. Los ACA protegen contra la lesión renal isquémica y nefrotóxica^{36,70}. En los pacientes sometidos a trasplante renal, los ACA conservan el FG cuando se administran tanto antes como después del inicio de la isquemia⁶⁸. El diltiazem reduce la NTA tras el trasplante renal de un 41 a un 10% y también los requerimientos de hemodiálisis cuando ocurre IRA¹²⁶. También produce una reducción significativa de la disfunción tardía del injerto, reduciendo la incidencia de IRA postrasplante, pero no mejora la supervivencia a un año del injerto^{68,127}. El mecanismo de protección es complejo, incluyendo cambios en la farmacología de la ciclosporina y modificación de las células T, además de influir directamente en la función renal. Su vasodilatación proporciona protección contra la nefrotoxicidad por ciclosporina, y al inhibir su metabolismo, mantiene elevadas las concentraciones de ciclosporina y resulta en un menor coste y menos episodios de rechazo. La pentoxifilina¹²⁸, un derivado de la xantina capaz de regular a la baja la producción de TNF- α evitó la toxicidad renal en un grupo de 30 pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, comparados con el grupo control. Los que recibieron pentoxifilina presentaron una menor incidencia significativa de IRA (el 3% frente al 65%). En el trasplante renal se ha detectado⁴³ un efecto positivo significativo del manitol, con mejor función renal primaria postrasplante y mejor patrón de reducción en la CrP. Aunque en modelos animales el PNA protege contra la nefrotoxicidad por ciclosporina, los estudios en humanos en el trasplante renal han sido decepcionantes. En los pacientes sometidos a trasplantes cardíacos que recibían ciclosporina A se ha utilizado urodilantina durante 4 días logrando una menor urea y CrP, disminuyendo los requerimientos de diuréticos y la incidencia de diálisis, en relación a controles históricos. Sin embargo, cuando se retiró la perfusión de urodilantina la función renal empeoró, quizá por un aumento reflejo de renina y vasopresina⁸³. En 8 pacientes que desarrollaron IRA tras trasplante hepático y cumplían criterios para hemodiálisis, la función renal mejoró con urodilantina y todos mostraron una fuerte diuresis y natriuresis en 2-4 h, y en 6 pacientes se consiguió evitar la hemodiálisis⁸⁴. Se ha utilizado la rh-SOD en 180 pacientes sometidos a trasplantes renales, en los que se observó un efecto favorable sólo en injertos con un tiempo de isquemia fría superior a 30 h, aumentando del 19 al 47% el número de injertos que comenzaron a funcionar durante la primera semana⁹⁸. El grupo de la rh-SOD presentó mejor tasa de supervivencia a los 3 años (+ 16%). Se ha utilizado alopurinol en solución (asociado con manitol) para perfundir injertos renales sin efecto beneficioso, pero no se ha realizado ningún estudio prospectivo en humanos.

Las medidas de prevención de IRA en los pacientes sometidos a trasplante incluyen una adecuada selección del donante y el receptor, una esmerada técnica quirúrgica con normalidad hemodinámica y ausencia de hipovolemia, un tratamiento adecuado de la inmunosupresión y los antibióticos, y evitar las interacciones farmacológicas nefrotóxicas¹²⁹.

DISFUNCIÓN Y PROTECCIÓN RENAL EN LA ICTERICIA

La IRA postoperatoria ocurre aproximadamente en el 9% de los pacientes con ictericia obstructiva, y contribuye a una mortalidad del 76% en aquellos que la desarrollan¹³⁰. La mortalidad global de los pacientes sometidos a cirugía por ictericia obstructiva es del 16%. La incidencia de IRA está relacionada con el grado de obstrucción biliar, existiendo una correlación directa entre la concentración preoperatoria de bilirrubina y la disminución postoperatoria en el aclaramiento de creatinina. Los factores que pueden contribuir a la elevada incidencia de IRA en estos pacientes son: una mayor respuesta hipotensiva a la pérdida de volumen, cambios en la reactividad vascular, potenciación de la isquemia renal y la presencia de endotoxemia. La bilirrubina no ejerce un efecto nefrotóxico directo, pero produce una disminución de la resistencia vascular periférica y de la reactividad vascular con una exagerada respuesta hipotensiva a la depleción del volumen^{39,130}. La bilirrubina conjugada no ligada a proteínas es filtrada por el glomérulo renal y produce en el riñón un aumento en la actividad hormonal vasoconstrictora que es contrarrestada por un aumento en la producción de PG. La anestesia, la cirugía o la hipotensión son agresiones que pueden perturbar un equilibrio hormonal precario, haciendo que estos cambios se manifiesten en una disminución en el FSR. En las preparaciones ex vivo, la bilirrubina desacopla también la fosforilación oxidativa mitocondrial.

En seres humanos, el manitol es utilizado generalmente en la prevención de NTA en la ictericia, aunque probablemente no es más efectivo que la expansión del volumen con suero fisiológico⁷. El uso profiláctico de manitol no mejoró el FG postoperatorio ni alteró la mortalidad en cirugía del tracto biliar en adultos¹³. Sin embargo, el uso de deoxicolato sódico preoperatorio disminuyó la disfunción renal en los pacientes ictericos⁹⁹. La administración de dopamina perioperatoria no mejoró la incidencia de disfunción renal en los pacientes ictericos en los que se realizó una adecuada reposición hidroelectrolítica¹³¹.

CONCLUSIÓN

La prevención sigue siendo la clave del tratamiento de la IRA quirúrgica. La medida más eficaz de prevención es asegurar la idoneidad del volumen intravascular. A este respecto son de capital importancia la identificación de los pacientes de alto riesgo y el diagnóstico temprano. Los pacientes con riesgo de desarrollar IRA son aquellos con diabetes mellitus, hipertensión, arteriosclerosis, ictericia, mio/hemoglobinuria, depleción de sal o de volumen, gasto cardíaco bajo o que reciban AINE, contrastes radiográficos, aminoglucósidos, cisplatino, ciclosporina A o anfotericina B. Ciertos agentes farmacológicos pueden conferir protección renal e incluso "rescatar" al riñón en IRA, pero para ser eficaces requieren su administración de forma profiláctica o durante la fase más temprana de la disfunción renal. Medidas preventivas incluyen el control del estado de hidratación, el uso preoperatorio de manitol, la administración oral de sales biliares y evitar los AINE y otros nefrotóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of Acute renal failure on mortality. *JAMA* 1996; 275: 1489-1494.
2. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJM. The French Study Group on acute renal failure in intensive care units. Causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality. *Crit Care Med* 1996; 24: 192-198.
3. Aguilera-Celorrio L. Fracaso renal agudo. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 1990; 37: 103-108.

4. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.448-1.460.
5. Wilkes BM, Mailloux LU. Acute renal failure. Pathogenesis and prevention. *Am J Med* 1986; 80: 1.129-1.136.
6. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla-its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 647-655.
7. Heyman SN, Fuchs S, Brezis M. The role of medullary ischemia in acute renal failure. *New Horiz* 1995; 3: 597-607.
8. Rosen S, Epstein FH, Brezis M. Determinants of intrarenal oxygenation: factors in acute renal failure. *Ren Fail* 1992; 14: 321-325.
9. Bonventre JV. Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1993; 43: 1.160-1.178.
10. Guignard JP, Semana D, John E, Huet F. Acute renal failure. *Crit Care Med* 1993; 21 (Supl) 21: 349-351.
11. Davis RF. Acute renal failure following traumatic injury or major operation. *Int Anesthesiol Clin* 1987; 25: 117-142.
12. Lote CJ, Harper L, Savage CO. Mechanisms of acute renal failure. *Br J Anaesth* 1996; 77: 82-89.
13. Conger JD. Interventions in clinical acute renal failure: what are the data? *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 565-576.
14. Fernández-Quero Bonilla L, Guerra Vales V, Frias Soriano Y, Jiménez Torrecilla Y. Rabdomiólisis agudas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1988; 35: 268-270.
15. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984; 100: 352-357.
16. Walker PD, Shah SV. Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in gentamycin-induced acute renal failure in rats. *J Clin Invest* 1988; 81: 334-341.
17. Longuet P, Joly V, Amirault P, Seta N, Carbon C, Yeni P. Limited protection by small unilamellar liposomes against the renal tubular toxicity induced by repeated amphotericin B infusions in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1.303-1.308.
18. Platz KP, Mueller AR, Blumhardt G, Bachmann S, Bechstein WO, Kahl A et al. Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK-506. *Transplantation* 1994; 58: 170-178.
19. Greenberg A, Egel JW, Thompson ME, Hardesty RL, Griffith BP, Bahnson HT et al. Early and late forms of cyclosporine nephrotoxicity: studies in cardiac transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 12-22.
20. Porayko MK, Extor SC, Krom RA, Hay JE, Gores GJ, Richards TM et al. Nephrotoxic effects of primary immunosuppression with FK-506 and cyclosporine regimens after liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 105-111.
21. Shankel SW, Johnson DC, Clark PS, Shankel TL, O'Neil WM. Acute renal failure and glomerulopathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1992; 152: 986-990.
22. Myers BD, Miller DC, Mehigan JT, Olcott C, Golbetz H, Robertson CR. Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J Clin Invest* 1984; 73: 329-341.
23. Wagener OE, Lieske JC, Toback FG. Molecular and cell biology of acute renal failure: new therapeutic strategies. *New Horiz* 1995; 3: 634-649.
24. Paller MS. Free radical-mediated postischemic injury in renal transplantation. *Ren Fail* 1992; 14: 257-260.
25. Ratych RE, Bulkley GB. Free-radical-mediated postischemic reperfusion injury in the kidney. *J Free Radic Biol Med* 1986; 2: 311-319.

26. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 1994; 78: 143-149.
27. Kellerman PS. Perioperative care of the renal patient. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1.674-1.688.
28. Fischereder M, Trick W, Nath KA. Therapeutic strategies in the prevention of acute renal failure. *Semin Nephrol* 1994; 14: 41-52.
29. Zaloga GP, Hughes SS. Oliguria in patients with normal renal function. *Anesthesiology* 1990; 72: 598-602.
30. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990; 322: 825-829.
31. Bush HL, Huse JB, Johnson WC, O'Hara ET, Nabseth DC. Prevention of renal insufficiency after abdominal aortic aneurysm resection by optimal volume loading. *Arch Surg* 1981; 116: 1.517-1.524.
32. Bryan AG, Bolsin SN, Vianna PTG, Haloush H. Modification of the diuretic and natriuretic effects of a dopamine infusion by fluid loading in preoperative cardiac surgical patients. *J Cardiothor Vasc Anesth* 1995; 9: 158-163.
33. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992; 62: 413-415.
34. Bersten AD, Holt AW. Vasoactive drugs and the importance of renal perfusion pressure. *New Horiz* 1995; 3: 650-659.
35. Reid GM, Muther RS. Nitropruside-induced Acute uremia. *Am J Nephrol* 1987; 7: 313-315.
36. Alkhunaizi AM, Schrier RW. Management of Acute renal failure: new perspectives. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 315-328.
37. Wolgast M, Bayati A, Hellberg O, Kallskog O, Nygren K. Osmotic diuretics and hemodilution in posts ischemic renal failure. *Ren Fail* 1992; 14: 297-302.
38. Schrier RW, Arnold PE, Gordon JA, Burke TJ. Protection of mitochondrial function by mannitol in ischemic Acute renal failure. *Am J Physiol* 1984; 247: 365-369.
39. Wait RB, Kahng KU. Renal failure complicating obstructive jaundice. *Am J Surg* 1989; 157: 256-263.
40. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P. Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 153-159.
41. Whelan TV, Bacon ME, Madden M, Patel TG, Handy R. Acute renal failure associated with mannitol intoxication. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2.053-2.055.
42. Burke TJ, Cronin RE, Duchin KL, Peterson LN, Schrier RW. Ischemia and tubule obstruction during acute renal failure in dogs: mannitol in protection. *Am J Physiol* 1980; 238: 305-314.
43. Van Valenberg PLJ, Hoitsma AJ, Tiggeler RGWL. Mannitol as an indispensable constituent of an intraoperative hydration protocol for the prevention of acute renal failure after renal cadaveric transplantation. *Transplantation* 1987; 44: 784-788.
44. Ridgen SP, Dillon MJ, Kind PR, De Leval M, Stark J, Barratt TM. The beneficial effect of mannitol on postoperative renal function in children undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Nephrol* 1984; 21: 148-151.
45. Weisberg LS, Kurnik PS, Kurnik BRC. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45: 259-265.
46. Anto HR, Chou SY, Porush JG, Shapiro WB. Infusion intravenous pyelography and renal function. Effects of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1.652-1.656.
47. Duke GJ, Bersten D. Dopamine and renal salvage in the critically ill patient. *Anaesth Intens Care* 1992; 20: 277-287.

48. Lindner A. Synergism of dopamine and furosemide in diuretic-resistant oliguric acute renal failure. *Nephron* 1983; 33: 121-126.
49. Bonde J, Lauritsen HK, Stenberg M, Kamp-Jensen M, Olsen NV. Low-dose dopamine in surgical and intensive care unit patients. *Acta Anesthesiol Scand* 1996; 40: 326-330.
50. Elliott WJ, Weber RR, Nelson KS, Oliner CM, Fumo MT, Gretler DD et al. Renal and haemodynamic effects of intravenous fenoldopam versus nitroprusside in severe hypertension. *Circulation* 1990; 81: 970-977.
51. Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA. Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 1994; 22: 1.919-1.925.
52. Wenstone R, Campbell JM, Booker PD, McKay R. Renal function after cardiopulmonary bypass in children: comparison of dopamine with dobutamine. *Br J Anaesth* 1991; 67: 591-594.
53. Baldwin L, Henderson A, Hickman P. Effect of postoperative low-dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. *Ann Intern Med* 1994; 120: 744-747.
54. Myles PS, Bucklan MR, Schenk NJ, Cannon GB, Langley M, Davis BB. Effect of "renal-dose" dopamine on renal function following cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21: 56-61.
55. Polson RJ, Park GR, Lindop MJ, Farman JV, Calne RY, Williams R. The prevention of renal impairment in patients undergoing orthotopic liver grafting by infusion of low dose dopamine. *Anaesthesia* 1987; 42: 15-19.
56. Swygrt TH, Roberts LC, Valek TR, Bratjbord D, Brown MR, Gunning TC et al. Effect of intraoperative low-dose dopamine on renal function in liver transplant recipients. *Anesthesiology* 1991; 75: 571-576.
57. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, Shrivastava S, Radhakrishnan S, Goel PK et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure -a randomized study. *Intern J Cardiol* 1996; 53: 233-236.
58. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996; 50: 4-14.
59. Lumlertgul D, Keoplung M, Sitprija V, Moollaor P, Suwangool P. Furosemide and dopamine in malarial acute renal failure. *Nephron* 1989; 52: 40-44.
60. Chertow GM, Sayegh MH, Allgren RL, Lazarus JM. Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? *Am J Med* 1996; 101: 49-53.
61. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1-6.
62. Martin SJ, Dnzinger LH. Continuous infusion of loop diuretics in the critically ill. A review of the literature. *Crit Care Med* 1994; 22: 1.323-1.329.
63. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on Acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1.416-1.420.
64. Nuutinen LS, Kairaluoma M, Tuononen S, Larimi TKI. The effect of furosemide on renal function in open heart surgery. *J Cardiovasc Surg* 1978; 19: 471-477.
65. Lindner A, Cutler RE, Goodman G. Synergism of dopamine plus furosemide in preventing acute renal failure in the dog. *Kidney Int* 1979; 16:158-161.
66. Paller MS, Manivel JC. Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect. *Kidney Int* 1992; 42: 1.3451.354.
67. López-Farré A, Bernabeu F, Gómez-Garré D, Ramón y Cajal S, Braquet P, López-Novoa JM. Platelet-activating factor antagonists treatment protects against postischemic acute renal failure in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 328-333.

68. Russell JD, Churchill DN. Calcium antagonists and acute renal failure. *Am J Med* 1989; 87: 306-314.
69. Semana D, Heumann C, Guignard JP. Protection from hypoxemic renal dysfunction by verapamil and manganese in the rabbit. *Life Sci* 1994; 56: 231-239.
70. Epstein M. Calcium antagonists and the kidney. Implications for renal protection. *Am J Hypertens* 1993; 6 (Supl): 251-259.
71. Hashimoto K, Nomura K, Suzuki K, Okuyama H, Kurosawa H. Mechanisms of organ failure following cardiopulmonary bypass -preventive effects of Ca²⁺ blocker (nicardipine). *Nippon Kyoby Geka Gakkai Zasshi* 1993; 41: 181-186.
72. Lumlertgul D, Hutdagoon P, Sirivanichai C. Beneficial effect of intrarenal verapamil in human Acute renal failure. *Ren Fail* 1990; 11: 201208.
73. Lumlertgul D, Conger ID, Schrier RW. Intrarenal infusion of gallopamil in acute renal failure. *Drugs* 1991; 42 (Supl 1): 44-50.
74. Weinmann M. Natriuretic peptides and acute renal failure. *New Horiz* 1995; 3: 624-633.
75. Awazu M, Ichikawa I. Biological significance of atrial natriuretic peptide in the kidney. *Nephron* 1993; 63: 1-14.
76. Conger JD, Falk SA, Hammond WS. Atrial natriuretic peptide and dopamine in established Acute renal failure in the rat. *Kidney Int* 1991; 40: 21-28.
77. Meyer M, Uberbacher HJ, Bohm E, Schope KB, Brett W, Forssmann WG. Ularitide: from renal natriuretic peptide to clinical trials. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 364-368.
78. Wilkins MR, Needleman P. Effect of pharmacological manipulation of endogenous atriopeptin activity on renal function. *Am J Physiol* 1992; 262: 161-167.
79. Ratcliffe PJ, Richardson AJ, Kirby JE. Effect of intravenous infusion of atriopeptin 3 on immediate renal allograft function. *Kidney Int* 1991; 39: 164-171.
80. Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, Goldberg CA, Allgren R, Schrier RW et al. Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int* 1994; 45: 1.731-1.738.
81. Valsson F, Ricksten SE, Hedner T, Lundin S. Effects of atrial natriuretic peptide on acute renal impairment in patients with heart failure after cardiac surgery. *Intens Care Med* 1996; 22: 230-236.
82. Abassi ZA, Powell JR, Golomb E, Keiser HR. Renal and systemic effects of urodilantin in rats with high-output heart failure. *Am J Physiol* 1992; 262: 615-621.
83. Hummel M, Kuhn M. Urodilantin, a new therapy to prevent kidney failure after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 209-218.
84. Cedidi C, Meyer M, Kuse ER, Schulz-Knappe P, Ringe B, Frei U et al. Urodilatin: a new approach for the treatment of therapy resistant acute renal failure after liver transplantation. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 632-639.
85. Kon V, Badr KF. Biological actions and pathophysiologic significance of endothelium in the kidney. *Kidney Int* 1991; 40: 1-12.
86. Ito S, Carretero OA, Abe K. Nitric oxide in the regulation of renal blood flow. *New Horiz* 1995; 3: 615-623.
87. Schramm L, Heidbreder E, Schmitt A, Kartenbender K, Zimmermann J, Ling M et al. Role of L-arginine-derived NO in ischemic acute renal failure in the rat. *Ren Fail* 1994; 16: 555-569.
88. Bidami AK, Churchill PC, Packer W. Theophylline-induced protection in yoglobinuric acute renal failure: further characterization. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 42-45.
89. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, Koehler J, Huppert PE, Strohmaier WL et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994; 45: 1.425-1.431.
90. Booster MH, Yin M, Maessen JG, Stubenitsky BM, Wijnen RM, Kootstra G. Protection of canine renal grafts by renin-angiotensin inhibition through nucleoside transport blockade. *Transpl Int* 1995; 8: 207-213.

91. Stromski ME, Van Waarde A, Avison MJ, Thulin G, Gaudio KM, Kashgarian M et al. Metabolic and functional consequences of inhibiting adenosine aminase during renal ischemia in rats. *J Clin Invest* 1988; 82: 1.694-1.699.
92. Hansson R, Johansson S, Jonsson O, Petersson S, Schersten T, Waldenstrom J. Kidney protection by pretreatment with free radical scavengers and allopurinol: renal function at recirculation after warm ischemia in rabbits. *Clin Sci* 1986; 71: 245-251.
93. Mihara K, Oka Y, Sawai K, Takakura Y, Hashida M. Improvement of therapeutic effect of human recombinant superoxide dismutase on ischemic acute renal failure in the rat via cationization and conjugation with polyethylene glycol. *J Drug Target* 1994; 2: 317-321.
94. Palier MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 1984; 74: 1.156-164.
95. Paller MS, Hedlund BE. Role of iron in postischemic renal injury in the rat. *Kidney Int* 1988; 34: 474-480.
96. Abul-Ezz SR, Walker PD, Shah SV. Role of glutathione in an animal model of myoglobinuric acute renal failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9.833-9.837.
97. Mandel LJ, Schenellmann RG, Jacobs WR. Intracellular glutathione in the protection from anoxic injury in renal proximal tubules. *J Clin Invest* 1990; 95: 316-324.
98. Abendroth D, Schneeberger H, Schleichner S, Illner WD, Land W. Status of treatment with free radical scavengers following kidney and pancreas transplantation. *Zentralbl Chir* 1992; 117: 502-508.
99. Cahill CJ, Pain JA, Bailey ME. Bile salts, endotoxin and renal function in obstructive jaundice. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 519-522.
100. Weisberg LS, Kurnik PS, Kurnik BR. Dopamine and renal blood flow in radiocontrast induced nephropathy in humans. *Ren Fail* 1993; 15: 61-67.
101. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radio-contrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1.030-1.036.
102. Yu L, Seguro AC, Rocha AS. Acute renal failure following hemorrhagic shock: protective and aggravating factors. *Ren Fail* 1992; 14: 49-55.
103. Segal JM, Phang PT, Walley KR. Low dose dopamine hastens onset of gut ischemia in a porcine model of hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1.159-1.164.
104. Johnson JP, Rokaw MD. Sepsis or ischemia in experimental acute renal failure: what have we learned? *New Horiz* 1995; 3: 608-614.
105. Cumming AD. Acute renal failure and sepsis: therapeutic approaches. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (Supl 4): 159-163.
106. Gornik CC, Kjellstrand CM. Acute renal failure complicating aortic aneurysm surgery. *Nephron* 1983; 35: 145-155.
107. Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK, Stoney RJ, Ehrenfeld WK, Poler SM et al. Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery* 1984; 95: 707-712.
108. Breckwoldt WL, Mackey WC, Belkin M, O'Donnell TF. The effect of suprarenal cross-clamping on abdominal aortic aneurysm repair. *Arch Surg* 1992; 127: 520-524.
109. Olsen PS, Schroeder T, Perko M, Roder OC, Agerskov K, Sorensen S et al. Renal failure after operation for abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 1990; 4: 580-583.
110. Safi HJ, Harlin SA, Miller CC, Iliopoulos DC, Joshi A, Mohasci TG et al. Predictive factors for acute renal failure in thoracic and thoracoabdominal aneurysm surgery. *J Vasc Surg* 1996; 24: 3383-345.
111. Carlson DE, Karp RB, Kouchoukos NT. Surgical treatment of aneurysms of the descending thoracic aorta: an analysis of 85 patients. *Ann Thorac Surg* 1983; 35: 58-63.
112. Schepens MA, Defaw JJ, Hamerlijnck RP, Vermeulen FE. Risk assessment of acute renal failure after thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *Ann Surg* 1994; 210: 400-407.

113. Crawford ES, Walker HS, Salch SA, Normann NA. Graft replacement of aneurysm in descending thoracic aorta: results without bypass or shunting. *Surgery* 1981; 89: 73-79.
114. Pass L, Eberhau R, Brown J, Rohn G, Estrera A. The effect of mannitol and dopamine on the renal response to thoracic aortic cross-clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 608-612.
115. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Calo M, Salandin V et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operations: prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1.489-1.495.
116. Heikkinen L, Harjula A, Merikallio E. Acute renal failure related to open heart surgery. *Ann Chir Gynaecol* 1985; 74: 203-209.
117. Abel RM, Buckley MJ, Austen G, Barnett GO, Beck CH, Fischer JE. Etiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71: 323-333.
118. Leurs PB, Mulder AW, Fiers HA, Hoorntje SJ. Acute renal failure after cardiovascular surgery. Current concepts in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Heart J* 1989; 10: 38-42.
119. Picca S, Principato F, Mazzer E, Corona R, Ferrigno L, Marcelleti C et al. Risks of acute renal failure after cardiopulmonary bypass surgery in children: a retrospective 10-years case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 630-636.
120. Kron IL, Joob AW, Van Meter C. Acute renal failure in the cardiovascular surgical patient. *Ann Thor Surg* 1985; 39: 590-598.
121. Canivet JL, Larbuisson R, Damas P, Blaffart F, Faimonville M, Linet R. Plasma renin activity and urine beta 2-microglobulin during and after cardiopulmonary by-pass: pulsatile vs non-pulsatile perfusion. *Eur Heart J* 1990; II: 1.079-1.082.
122. Matsuda H, Hirose H, Nakano S, Shirakura R, Ohtani M, Kaneko M et al. Results of open heart surgery in patients with impaired renal function as creatinine clearance below 30 ml/min. The effects of pulsatile perfusion. *J Cardiovascular Surg* 1986; 27: 595-599.
123. Hashimoto K, Nomura K, Nakano M, Sasaki T, Kurosawa H. Pharmacological intervention for renal protection during cardiopulmonary by-pass. *Heart Vessels* 1993; 8: 203-210.
124. Thompson BT, Cockrill BA. Renal-dose dopamine: a siren song? *Lancet* 1994; 344: 7-8.
125. McCuley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Puschett JB. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron* 1990; 55: 121-128.
126. Neumayer HH, Kunzendorf U. Renal protection with the calcium antagonists. *J Cardiol Pharm* 1991; 18 (Supl): 11-18.
127. Wagner K, Albrecht S, Neumayer HH. Prevention of posttransplant acute tubular necrosis by the calcium antagonist diltiazem. *Am J Nephrol* 1987; 7: 287-291.
128. Blanco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J, Almgren J, Andrews F, Kettner P. Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 78: 1.205-1.211.
129. Morales JM. Management and prevention of acute renal failure in solid organ transplantation. *Ren Fail* 1996; 18: 481-488.
130. Green J, Better OS. Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice-mechanistic and therapeutic aspects. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1.853-1.871.
131. Parks RW, Diamond T, McCrory DC, Johnston GW, Rowlands BJ. Prospective study of postoperative renal function jaundice and the effect of perioperative dopamine. *Br J Surg* 1994; 81: 437-439.

Tabla 1. **Causas de insuficiencia renal aguda**

Necrosis tubular aguda

Isquémica (hemorragia, hipotensión, shock, sepsis, etc.)

Tóxica

Endógena (bilirrubina, mioglobina, hemoglobina-estroma eritrocitaria, ácido úrico, calcio, etc.)

Exógena (contraste radiográfico, aminoglucósidos, cisplatino, ciclosporina A, tacrolimus, anfotericina B, solventes como etilenglicol, dextranos de bajo peso molecular, fluoruros de anestésicos inhalatorios, etc.)

Glomerulonefritis

Endocarditis bacteriana

Sepsis estafilocócica con nefritis

Abscesos viscerales

Antigenemia hepatitis B

Nefritis hípica

Síndrome de Goodpasture

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Hemodinámica glomerular

Síndrome hepatorenal

Antiinflamatorios no esteroides

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Nifedipino/nitroprusiato

Sepsis

Nefritis intersticial

Alérgica

Pielonefritis

Mieloma

Nefropatía por ácido Lúrico

Nefropatía por oxalato

Linfoma/leucemia

Sarcoidosis

Enfermedad vascular

Hipertensión maligna

Trombosis/tromboembolismo

Ateroémbolos traumáticos o de colesterol

Vasculitis (enfermedad de Wegener, panarteritis nodosa, etc.)

Microangiopatía (síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombótica trombocitopénica, etc.)

Tabla 2. Mecanismos reguladores del flujo sanguíneo y del transporte tubular

<p><i>Vasodilatadores</i> Óxido nítrico (NO) Prostaglandina E₂ (PGE₂) Adenosina Dopamina Urodilantina</p> <p><i>Vasoconstrictores</i> Endotelina Angiotensina II Vasopresina</p> <p><i>Inhibidores del transporte de solutos en las porciones gruesas tubulares en la médula</i> PGE₂ Adenosina Dopamina Factor activador plaquetario Metabolitos araquidónicos dependientes del citocromo P-450</p> <p><i>Autorregulación tubuloglomerular</i> Renina-angiotensina</p>
--

Tabla 3. Factores de riesgo de insuficiencia renal aguda perioperatoria

<p><i>Sistémicos</i> Hipovolemia Shock Insuficiencia cardíaca Cirrosis hepática Hipoalbuminemia</p> <p><i>Intrarrenales</i> Aumento del consumo de oxígeno medular Diuresis osmótica (diabetes, hipercalcemia, manitol, radiocontrastes, dopamina, anfotericina, etc.) Hipertrofia compensadora de nefronas restantes (cualquier enfermedad renal crónica) Aumento del filtrado glomerular (embarazo, diabetes de inicio, etc.) Disminución del aporte de oxígeno Alteración vascular (insuficiencia renal crónica, aterosclerosis, uropatía obstructiva, pielonefritis, etc.) Alteración reológica (endotoxemia, deshidratación, radiocontrastes, anemia falciforme, malaria, etc.) Alteración vasodilatación (edad, aterosclerosis, hipertensión, nefropatía por pigmentos, radiocontrastes, etc.) Alteración de la síntesis de prostaglandinas (antiinflamatorios no esteroides) Excesiva actividad local de endotelina (ciclosporina, radiocontrastes, hipoxemia regional, etc.)</p>
--

Tabla 4. Pacientes y situaciones con riesgo de insuficiencia renal aguda

Ancianos
Diabetes mellitus
Hipertensión
Arteriosclerosis
Disfunción renal preoperatoria
Síndrome nefrótico
Ictericia
Cirrosis hepática
Mio/hemoglobinuria
Depleción de sal o volumen
Bajo gasto cardíaco (hipóperfusión renal)
Mieloma
Fármacos
AINE
Contrastes radiográficos
Antibióticos aminoglucósidos
Cisplatino
Ciclosporina A
Anfotericina B
Situaciones de riesgo
Cirugía mayor
Cirugía vascular
Nefrotoxinas (IECA, AINE, etc.)
Rabdomiólisis
Lisis tumoral

AINE: antiinflamatorios no esteroides;
IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.

Tabla 5. Estrategia general preventiva básica de insuficiencia renal aguda perioperatoria

Identificar a pacientes de riesgo
Identificar situaciones de riesgo
Evitar nefrotóxicos y corregir hipovolemia
Monitorización hemodinámica y de la diuresis
Optimizar el aporte de oxígeno y la perfusión con inótrupos-vasodilatadores
Reposición hídrica y de sales
Profilaxis específica con fármacos protectores (tabla VI)

Tabla 6. Estrategias terapéuticas para la prevención de la insuficiencia renal aguda

Diuresis forzada con suero fisiológico
Manitol
Dopamina
Furosemida
Prostaglandinas
Antagonistas del calcio
Péptidos natriuréticos
Antioxidantes
Modificaciones de la endotelina/óxido nítrico
Hipotermia
Deoxicolato sódico preoperatorio
Alopurinol (lisis tumoral)
Pentoxifilina

Tabla 7. Factores estimulantes de la proliferación celular y de la recuperación de la lesión renal

Factores de crecimiento
Factor de crecimiento epidérmico
Factor de crecimiento semejante a la insulina
Factor de crecimiento de los hepatocitos
Factor de crecimiento transformante b
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
Factor de crecimiento de los fibroblastos
Hormona tiroidea
Adenosintrifosfato-cloruro de magnesio (ATP-MgCl ₂)
Antagonistas del calcio
Prevención de la generación y quelantes de radicales libres de oxígeno

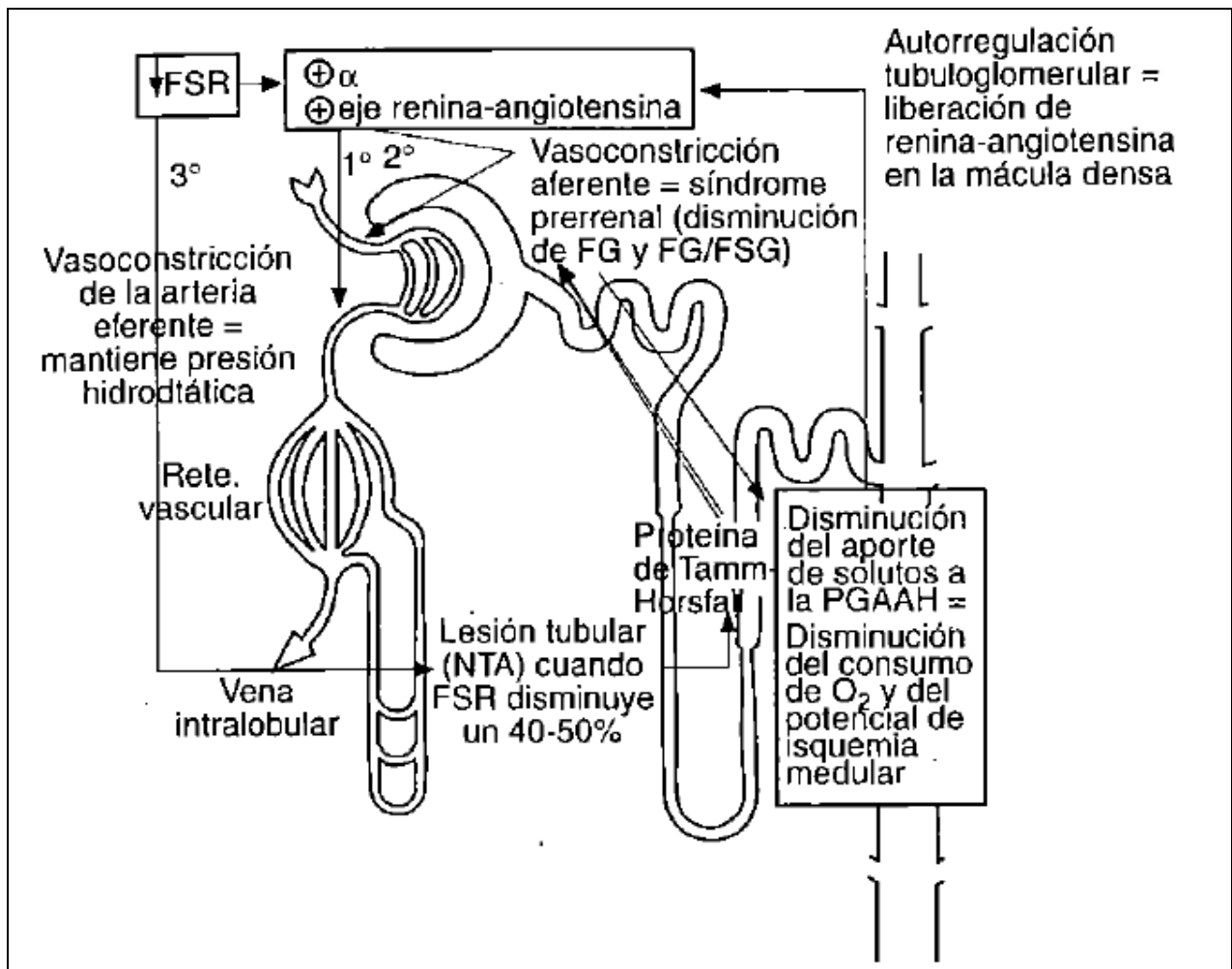


Figura 1. Fisiopatología de la NTA isquémica. La disminución del FSR produce vasoconstricción de la arteria eferente (1.º) por estimulación α y del eje renina-angiotensina, para mantener la presión hidrostática y el FG. Posteriormente (2.º), la vasoconstricción de la arteria aferente produce un síndrome prerrenal con disminución del FG y disminuye el aporte de solutos a la PGA, y con ello el consumo de oxígeno y el potencial de isquemia medular. Por la autorregulación tubuloglomerular aumenta la liberación de renina-angiotensina en la mácula densa. Cuando el FSR disminuye más del 40% se produce lesión tubular (3.º), con desprendimiento de proteínas de Tamm-Horsfall hacia la luz de la PGA, que aumenta la presión en el túbulo, reduciendo aún más la fracción de filtración.