

Nefroprotección en el paciente agudamente enfermo

Natalia Malaver Jiménez*

El término de nefroprotección ha sido ampliamente utilizado en los últimos años para definir las diversas medidas preventivas y terapéuticas que tienen como objetivo mejorar el pronóstico y evitar el deterioro de la función renal, disminuir la necesidad de diálisis o aumentar el tiempo de llegada a ella, mejorar y optimizar el manejo de pacientes a riesgo de lesión renal.

La nefroprotección se ha estudiado en enfermedades de progresión lenta como la nefrosclerosis hipertensiva y la nefropatía diabética, encontrando que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de receptores de angiotensina son efectivos disminuyendo la progresión de la enfermedad renal, los datos más significativos han sido con captopril, enalapril, irbesartan y losartan, encontrando un 23% de disminución de riesgo de enfermedad renal terminal, y un 33% de menor riesgo de doblar la creatinina sérica con irbesartan comparado con placebo; todos estos efectos independientes del control de la tensión arterial, igualmente con losartan se demostró una disminución en la duplicación de la creatinina en un 25% y redujo el riesgo de enfermedad renal terminal en un 28% comparado con placebo; todos estos reportes han dado un lugar importante a estos medicamentos en los últimos años en términos de nefroprotección renal en enfermedades crónicas.

Sin embargo, son muy pocos los estudios que han investigado la nefroprotección en el paciente agudamente enfermo y sólo existe evidencia de ello en algunas patologías específicas que se pueden manifestar como insuficiencia renal aguda (IRA), tales como la IRA perioperatoria, la nefrotoxicidad por medios de contraste, la rabdomiolisis y el *shock* hipovolémico. En el resto de enfermedades que ocasionan IRA, los esfuerzos por evitar la aparición o progresión de enfermedad renal se han limitado a recomendaciones de índole general para evitar la hipoperfusión renal, la hipovolemia o las lesiones isquémicas a nivel renal.

El proceso de evitar lesión renal comienza desde la historia clínica donde se debe interrogar de manera dirigida por factores de riesgo, además se debe hacer un análisis detallado de los posibles mecanismos que podrían generar daño en el riñón.

Para comprender la nefroprotección en el paciente agudo la he dividido en 2 grupos: medidas preventivas de lesión renal y medidas terapéuticas de nefroprotección.

MEDIDAS PREVENTIVAS

La protección de la función renal inicia en el momento en que se identifican las posibles noxas que pueden producir su alteración y la mayoría de recomendaciones acerca de nefropro-tección en el paciente agudamente enfermo están encaminadas a detectar pacientes a riesgo e identificar las posibles causas de insuficiencia renal.

FACTORES DE RIESGO PARA LESIÓN RENAL DE ACUERDO A LA ETIOLOGÍA O MECANISMO DE LESIÓN

Lesión renal perioperatoria

Se han documentado factores de riesgo relacionados con la IRA POP como la lesión renal previa a la cirugía, disfunción cardíaca, sepsis, falla hepática, uso de nefrotóxicos, y algunos factores inherentes al procedimiento quirúrgico tales como: cirugía de corazón con uso de circulación extracorpórea, el uso de clamp aórtico, trauma, quemaduras, trasplante hepático y renal.

Factores de riesgo perioperatorio

1. Relacionados con el paciente

- * Lesión renal previa
- * Disfunción cardíaca previa
- * Sepsis
- * Falla hepática: ictericia, ascitis
- * Hipovolemia
- * Edad avanzada

2. Exposición a nefrotóxicos

3. Relacionado con el procedimiento

- * Cirugía cardiovascular – circulación extracorpórea
 - * Uso de clamp de aorta
 - * Trauma y quemaduras
 - * Trasplante hepático
 - * Trasplante renal
-

Nefrotoxicidad por medios de contraste

En la lesión producida por el uso de medio de contraste para estudios diagnósticos, la lesión renal ha sido observada con mayor frecuencia en pacientes con *diabetes mellitus* e insuficiencia renal, donde el análisis de regresión multivariado ha mostrado que es un factor de riesgo independiente de lesión renal. Sin embargo, en estudios controlados no se ha podido demostrar que pacientes diabéticos sin lesión renal tengan mayor riesgo de desarrollar nefropatía por medio de contraste. El uso de medios de contraste iónicos, pacientes con proteinuria de Bence Jones como en mieloma múltiple también son factores de riesgo para desarrollar lesión renal con medios de contraste.

Factores de riesgo para lesión renal por medios de contraste

- Lesión renal preexistente
- Nefropatía diabética
- Falla cardíaca congestiva
- Depleción de volumen
- Paciente anciano
- Mieloma múltiple
- Grandes volúmenes de medio contraste
- AINES e IECA concomitantes

Nefrotoxicidad por aminoglucoósidos

La nefrotoxicidad por agentes terapéuticos tiene una incidencia alta en pacientes hospitalizados y dependiendo la definición de nefrotoxicidad oscila entre 7 y 36% de pacientes que reciben aminoglucoósidos. Está incidencia aumenta con la duración del tratamiento hasta 50% cuando es mayor a 14 días.

Factores de riesgo para nefrotoxicidad por aminoglucoósidos

- Tratamiento prolongado (>10 días)
- Depleción de volumen
- Dosis total alta
- Terapia con aminoglucoósidos reciente
- Sepsis
- Enfermedad renal preexistente
- Hipocalcemia*
- Acidosis metabólica*
- Paciente anciano
- Combinación con cefalosporinas (Cefalotina p/pal)
- Gentamicina>amikacina>tobramicina

* Demostrado sólo en animales de experimentación

MEDIDAS PREVENTIVAS GENERALES

Una vez identificados los pacientes a riesgo de lesión renal deberán realizarse las medidas preventivas generales. Estas medidas incluyen, disminuir los tiempos quirúrgicos, evitar el uso de sustancias nefrotóxicas (anestésicos, analgésicos, antibióticos) disminuir al máximo el uso de métodos diagnósticos que requieran medios de contraste, optimizar el manejo preoperatorio del paciente con disfunción cardíaca e hipovolemia, la vigilancia estricta de las pruebas de función renal, además algunas recomendaciones dirigidas específicamente a evitar la lesión renal de acuerdo a la fisiopatología de cada una de las causas de insuficiencia renal aguda.

Mencionaremos de acuerdo a la etiología las medidas preventivas aceptadas como útiles actualmente:

1. Evitar nefrotóxicos

Generalmente la primera recomendación que se hace cuando hay lesión renal previa es evitar nefrotóxicos en pacientes de alto riesgo.

Una vez está hospitalizado, la incidencia de insuficiencia renal aguda puede llegar a ser hasta del 36% dependiendo la causa de hospitalización, el lugar de hospitalización y si el paciente tiene una patología médica o quirúrgica, sin embargo, en la mayoría de los casos se documenta el uso de alguna sustancia nefrotóxica durante su hospitalización.

Nefrotoxinas presentes durante IRA

Exógenas	Endógenas
* Antibióticos aminoglucósidos, cefalosporinas, anfotericina B, sulfas, tetraciclinas, vancomicina	* Calcio elevado
* Anestésicos metoxifluorano, enflurano	* Ácido úrico
* AINEs aspirina, ibuprofen, naproxen, indometacina, ketorolaco	* Mioglobina
* Inmunosupresores cisplatino, ciclosporina, metrotexate, mitomicina, tacrolimus	* Hemoglobina
* Medios de contraste	* Bilirrubina
	* Cristales de oxalato
	* Paraproteínas

2. Optimizar manejo hemodinámico

La optimización del volumen intravascular para evitar la hipoperfusión renal incluye, si es necesario, la hidratación endovenosa previa, el monitoreo hemodinámico estricto; y de acuerdo al criterio médico el uso de catéter de presión venosa central o catéter de flotación de arteria pulmonar además de la optimización del gasto cardíaco del paciente durante el preoperatorio. La medición durante cirugía del gasto urinario permanente.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

1. Estrategias farmacológicas para prevención de falla renal aguda

En la literatura existen diversas maniobras terapéuticas o agentes farmacológicos que han mostrado alterar el pronóstico del riñón. Algunos de esos estudios son prospectivos, con adecuados controles y poder estadístico significativo, pero no dan conclusiones definitivas. Otros estudios no tienen adecuado diseño, o han sido hechos en animales donde la lesión producida es diferente a la observada en humanos, por lo tanto el uso de medidas de nefroprotección en IRA debe hacerse de acuerdo a la mayor evidencia disponible aclarando que el grado de recomendación de algunas medidas sigue estando en discusión.

Debido a que existen múltiples etiologías de IRA son diferentes los intentos terapéuticos que se han realizado para evitar la falla renal. Sin embargo mencionaremos algunos de los que se han utilizado y los resultados obtenidos:

- ***Dopamina***

Las dosis bajas de dopamina han sido utilizadas en diferentes casos para prevenir o tratar la falla renal aguda establecida, aunque todavía no haya resultados convincentes de modificaciones francas en el pronóstico de los mismos. Las dosis bajas o dosis dopaminérgicas oscilan entre 2 y 5 mcg/Kg/min, para tener acción sobre receptores dopa específicamente; en estas dosis se ha demostrado que promueve la vasodilatación renal, y aumenta el flujo urinario. Su uso ha disminuido debido a que otros han encontrado que sus efectos hemodinámicos, el incremento de costos, el consumo de oxígeno miocárdico y las arritmias pueden presentarse con mayor frecuencia cuando se utiliza dopamina. En la actualidad la mayoría de estudios sobre dosis bajas de dopamina, continúan sugiriendo que faltan estudios para demostrar si la dopamina es benéfica para prevenir la IRA. Las posibles indicaciones aceptadas por ahora son su uso como diurético en falla renal oligúrica resistente a otros diuréticos y para convertir un paciente con falla renal oligúrica a estado no oligúrico; aunque el incremento en el gasto urinario puede hacer que el médico se sienta mejor, no se ha probado beneficio con el uso profiláctico o de rutina de la dopamina en prevenir o mejorar la IRA establecida. Algunos agentes dopaminérgicos selectivos de acción dopami-nérgica 1 y potentes vasodilatadores renales como el fenoldopam, se encuentran en estudios en la actualidad para determinar su utilidad en la prevención y tratamiento de IRA.

- ***Furosemida***

La administración de furosemida se ha sugerido como benéfica para el tratamiento de la IRA porque promueve el flujo urinario y reduce el consumo de oxígeno tubular renal. Sin embargo, el sobreuso de diuréticos incrementa el riesgo de hipoperfusión renal por hipovolemia. No hay estudios clínicos que soporten el manejo perioperatorio con furosemida ni en bolos ni en infusión continua para preservar la función renal. Además, a pesar que la furosemida puede convertir una falla renal oligúrica en no oligúrica no existe evidencia que el pronóstico del paciente mejore.

- ***Manitol***

El manitol incrementa el consumo de oxígeno tubular renal porque causa diuresis osmótica e incrementa la liberación de solutos a nivel tubular, por lo tanto está en contra de los mecanismos de preservación renal. Estudios clínicos en cirugía aórtica y cardíaca no han demostrado que el manitol proteja de la lesión isquémica, sólo estaría recomendado con reserva, en caso de trasplante renal y rhabdomiolisis masiva donde el mantener un flujo urinario constante ha mostrado disminuir la incidencia de necrosis tubular aguda, principalmente cuando se administra inmediatamente antes de el clamp de las arterias.

- ***Calcioantagonistas***

Estos medicamentos producen vasodilatación renal e incrementan el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular, y se les ha atribuido un efecto citoprotector, antioxidante. Además el flujo de calcio ha sido implicado en la lesión renal por reperfusión, el bloqueo de la cascada de flujo de calcio hacia el interior de la célula y la consecuente muerte celular podría reducir o prevenir la lesión renal. Su efecto nefroprotector ha sido atribuido a partir de su uso en pacientes con nefropatía hipertensiva o diabética donde se ha logrado disminuir la progresión de la insuficiencia renal y se ha reducido la proteinuria. En casos de IRA su uso está limitado a pacientes receptores de trasplante renal y como nefroprotector con el uso concomitante de ciclosporina. Estudios grandes hacen falta con pacientes de alto riesgo para observar la eficacia de los calcioantagonistas cuando los pacientes van a ser llevados a cirugía. A pesar de algunos datos que han mostrado incremento de filtración glomerular en pacientes que reciben diltiazem en cirugía cardíaca, el uso no es recomendado.

2. Estrategias de nefroprotección en casos especiales de insuficiencia renal aguda

- ***Nefroprotección en nefrotoxicidad por medios de contraste***

Como se mencionó al inicio, la nefroprotección con el uso de medios de contraste se encamina a identificar a los pacientes con riesgo de lesión renal en ellos se debe suministrar solución salina al 0.45% a una dosis de 1 ml/Kg de peso/hora iniciada 12 horas antes del procedimiento y 12 horas después. Esta ha sido la estrategia que da la mejor protección para evitar deterioro agudo de la función renal comparado con hidratación+manitol o furosemida, los cuales en el pasado parecían ser útiles en estos casos. Se debe evitar el uso concomitante de otros tóxicos renales, no se ha demostrado un claro beneficio con el uso de medios de contraste no iónicos o de baja osmolaridad para prevenir la nefrotoxicidad. Recientemente el uso de n-acetilcisteína demostró prevenir también la lesión renal a dosis de 600 mg 2 veces al día 6 horas antes del procedimiento, en el momento del procedimiento y hasta 6 horas después disminuyendo la probabilidad de duplicar la creatinina 48 horas después de la aplicación del medio de contraste.

- ***Nefroprotección en rabdiomiolisis y síndrome de aplastamiento***

En general en las lesiones renales ocasionadas por mioglobina, hemoglobina o bilirrubina, llamadas también nefropatía por pigmentos el tratamiento temprano es crítico en la evolución y pronóstico de la lesión renal. Éste debe iniciarse aun antes de confirmar los resultados de laboratorio. Consiste en corregir agresivamente la hipovolemia con cristaloides usualmente solución salina normal o coloides teniendo cuidado de sobrehidratar al paciente, forzar diuresis alcalina usando la combinación de fármacos tipo manitol o furosemida y bicarbonato, los cuales producen aclaración de la mioglobina y hemoglobina renal. Este coctel se prepara adicionando 2 ampollas de manitol de 12.5 g y 2 ampollas de 100 mEq de bicarbonato a 800 ml de dextrosa al 5% en solución a una velocidad de 200-250 ml/hora inicialmente por 4 horas, y debe continuarse ajustando la infusión de acuerdo al estado de volemia y a la diuresis del paciente.

3. Nuevas terapias de nefroprotección en insuficiencia renal aguda

- ***Análogos del péptido natriurético atrial***

El PNA se secreta en respuesta a el estiramiento de la aurícula cardiaca, produce vasodilatación renal y natriuresis, el anaritide y el ularitide son análogos del PNA que también se han estudiado, sin demostrar hasta ahora mejoría en pacientes con IRA

establecida, además no se han realizado estudios en situaciones de alto riesgo o administrándose profilácticamente. El estudio multicéntrico más grande realizado con ularitide demostró en pacientes con IRA establecida beneficio frente al placebo evitando la necesidad de diálisis. La urodilatina ha sido el agente con mayor efecto nefroprotector estudiado a la fecha, con más potencia natriurética y diurética que el PNA.

- ***Moduladores de la cascada del complemento***

Existe evidencia clara que el C5-9 es un mediador de lesión renal. La activación del complemento está asociada con enfermedades renales mediadas inmunológicamente como LES, púrpura de Henoch Schoenlein, y glomerulonefritis posinfecciosa. Los depósitos de C5-9 producen fundamentalmente daño tubular. Los inhibidores del complemento de membrana (ICM) son proteínas que juegan un papel importante en regular las lesiones mediadas por complemento. Estos ICM son nefroprotectores regulando el complemento y evitando el ataque indiscriminado de las membranas en la lesión tubulointersticial. El complemento se activa durante circulación extracorpórea, trauma y clamp de aorta; usando anticuerpos de C5a se ha disminuido en animales de experimentación la lesión renal durante circulación extracorpórea. Todavía se encuentra en fase de experimentación el uso de estas sustancias.

- ***21 aminoesteroides***

Son sustancias que inhiben la peroxidación lipídica y quelan los radicales libres. La adición de estas sustancias antes de la isquemia y después en la reperfusión ha mostrado una reducción del daño tubular renal. Los resultados con 21 aminoesteroides han sido mejores que con superóxido dismutasa. En modelos en ratas se ha demostrado que estas sustancias mejoran la sobrevida del animal y disminuyen los niveles de creatinina después de isquemia renal. Por ahora la farmacocinética y seguridad del tirilizado mesilato un 21 aminoesteroides ha sido establecida en voluntarios sanos, pero no hay estudios de su eficacia como protector renal publicada.

- ***Hormona estimulante de alfa melanocitos***

La lesión de isquemia renal se acompaña de activación del complemento y cascada inflamatoria y citotóxica, especialmente en el período de reperfusión. La hormona estimulante de alfa melanocito tiene un potente efecto antiinflamatorio e inhibe de manera inducible la síntesis de óxido nítrico. En modelos animales se ha demostrado la reducción de lesión renal en isquemia de reperfusión. Su uso como sustancia nefroprotectora se encuentra en fases iniciales de experimentación, pero puede ser de considerable interés hacia el futuro.

El concepto de preservación renal ha mantenido el interés en estudios para prevenir y reducir la lesión renal. Hacia el futuro estudios en el área de reparo celular y remplazo

después de lesión van a ser importantes. El uso de factores de crecimiento con esta finalidad se ha iniciado en cultivos de células renales *in vitro* donde el factor de crecimiento epidérmico ha mostrado acelerar el reparo celular renal después de la lesión isquémica, similares resultados se han obtenido con somatomedina C. Además otros factores mitogénicos para células renales como la tiroxina, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento transformante beta, han sido estudiados en células renales. La mayoría de estos estudios se encuentran en la fase preclínica.

En conclusión todo este proceso de nefroprotección puede realizarse desde el momento que el paciente consulta por su enfermedad o se encuentra programado para cirugía, haciendo énfasis en los factores de riesgo y medidas de control. Esta es un área de investigación clínica de gran interés hacia el futuro que ayudaran al clínico a evitar tempranamente la lesión renal.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Molitoris B., Finn W. *Acute Renal Failure* A companion to Brenner & Rector's The Kidney. Ed Saunders. 2001.
2. O'Hara J. *Anesthesia And Renal Considerations*, Anest Clin NA, diciembre 2000.
3. Greenberg A. *Primer on Kidney Diseases*, National Kidney Foundation, Academic Press. 2001.
4. Ricksten S.E, *Lower Dose and Longer Duration Of Administration of Atrial Natriuretic Peptide In Acute Renal Failure*. Am J Kid Dis. 2000 Oct.
5. Sheridan A.M. *et al. Patophysiology of Ischemic Acute Renal Failure*. Contrib Nephrol, 2001.
6. Davison A.M. *Guideline for The Management of Acute Renal Failure*. Nephrol Dial Transplant, 2001 Aug.
7. Bihari D *et al. Acute Renal Failure*. Lancet, 1996.

* Directora científica, Unidad Renal, RTS, Clínica Palermo.