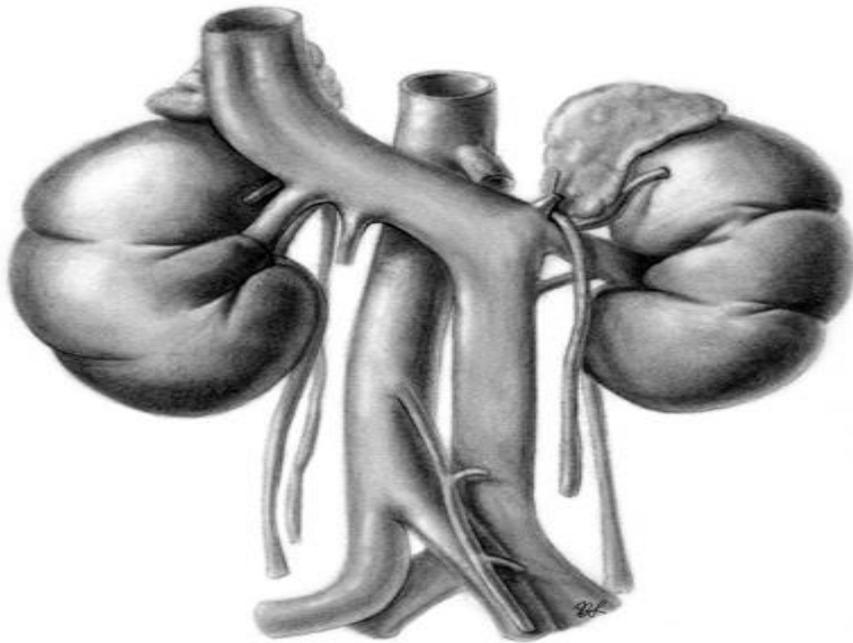


FRACASO RENAL AGUDO EN EL ANCIANO. IMPORTANCIA DE LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS.



Autora: Dña. María Luz García Estrada
Director: D. Juan Carlos Ruiz San Millán

Grado en medicina.
Trabajo fin de grado.
Santander, Junio 2015

ÍNDICE

Abstract.....	3
Introducción.....	4
Objetivos.....	4
Material y métodos.....	4
El riñón en el anciano.....	5
Definición de FRA.....	7
Factores de riesgo.....	8
Etiología del FRA.....	9
FRA inducido por drogas.....	12
Manejo del FRA.....	18
Pronóstico.....	21
FRA en el anciano.....	22
Resultados de la serie del H.U.M. Valdecilla.....	23
Discusión	26
Conclusiones.....	27
Bibliografía.....	27

ABSTRACT: El fracaso renal agudo (FRA) es un trastorno frecuente en los ancianos y se define como el deterioro brusco de la función renal previamente normal. Su elevada incidencia se debe a varios factores que hacen a este grupo poblacional más susceptible al proceso como son: los cambios renales fisiológicos provocados por el propio envejecimiento, mayor exposición a la polifarmacia, menor capacidad de metabolización de fármacos y presencia de enfermedades sistémicas que contribuyen al deterioro de la función renal.

En este trabajo se realiza una revisión bibliográfica de aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, terapéuticos y pronósticos del FRA en individuos de edad avanzada. Por otro lado, se realiza una revisión de 47 casos reales atendidos a través de las interconsultas del servicio de nefrología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante el periodo 1/01/2014 al 30/06/2014 con un seguimiento máximo de seis meses.

Como resultados del estudio se comprobó la elevada incidencia del FRA en este grupo de edad, la igualdad de incidencia por sexos y la importancia del uso de nefrotóxicos en el desarrollo del deterioro renal agudo relacionado hasta en un 25% de los casos. Así mismo, también se comprobó la elevada tasa de mortalidad en el contexto del FRA constituyendo un 21% de los pacientes estudiados, alcanzándose la recuperación completa de su función renal previa en la mayoría de los casos restantes.

Palabras clave: FRA; anciano; insuficiencia renal aguda; nefrotoxicidad.

ABSTRACT: AKI is a common disorder in the elderly and is defined as the sudden deterioration in previously normal renal function. Its high incidence is due to several factors that make this population group most susceptible. Some of these factors include: physiological renal changes caused by aging, greater exposed to polypharmacy, decreased ability to metabolize drugs and presence of systemic diseases that contribute to the deterioration of renal function.

This paper presents a bibliographical review of epidemiological, etiological, physiopathological, therapeutic and prognostic aspects of AKI in older individuals. Furthermore, 47 actual cases handled by the inter-consultations of the nephrology service at Marqués de Valdecilla University Hospital from 01/01/2014 until 06/30/2014 with a maximum tracking of six months will be reviewed.

The results of the study confirm the following: high incidence of FRA in this age group, equal sex incidence and importance of nephrotoxic use in the development of acute renal impairment 25% of the cases. Likewise, high mortality rate in the context of FRA was also found in 21% of the patients studied while the remaining majority of the cases showed full recovery from his or her previous renal function.

Keywords: AKI; elderly; acute renal failure; nephrotoxicity.

INTRODUCCIÓN

El fracaso renal agudo (FRA) presenta múltiples definiciones ya que no existe un consenso universal en la literatura que proponga una única definición del término. Sin embargo, en todos los casos coinciden ciertos aspectos. De este modo, podemos definir el FRA o insuficiencia renal aguda, como síndrome caracterizado por un descenso brusco del filtrado glomerular y consecuentemente por un incremento de los productos nitrogenados en sangre. Se asocia con oliguria en dos tercios de los casos y dependiendo de la localización o naturaleza de la causa del daño se clasifica como prerrenal, renal (parenquimatoso) y postrenal (u obstructivo).

En cuanto a la incidencia del FRA en nuestro país, tampoco existen datos consensuados, debido a la relativamente amplia interpretación del término así como la no disponibilidad de cifras que se ajusten y acoten los límites de los marcadores de este síndrome. Sin embargo, en países desarrollados la incidencia de FRA se estima sobre 200 casos por millón de habitantes-año según el estudio de Madrid(3), en el cual se estudió la incidencia de FRA en la población mayor de 15 años de la comunidad autónoma de Madrid. El resultado de este estudio es similar al de otros autores europeos pese a las diferencias de precisión, pero debido a que en nuestro caso nos centramos en la población anciana no podemos extrapolar estos datos aunque si aproximarnos a la alta frecuencia de presentación de este proceso.

La edad avanzada es un claro factor predisponente a FRA, tal y como se recoge en el estudio de Pascual J (4) sobre la incidencia y el pronóstico del FRA en pacientes ancianos. En España aproximadamente el 16% de la población es mayor de 65 años, por lo que según dicho estudio, se estableció un aumento de la incidencia de 3-5 veces en individuos mayores de 70 años con respecto a individuos de estratos más jóvenes.

OBJETIVOS

En este trabajo se plantea un doble objetivo. Por un lado, se realizará una revisión bibliográfica acerca del FRA del anciano teniendo en cuenta los factores de riesgo, pronóstico y manejo del FRA.

Por otro lado, se realizará una revisión de casos reales atendidos por el servicio de Nefrología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante el periodo enero-junio de 2014, con un seguimiento de 6 meses para estudiar la incidencia y las características del daño renal en este periodo, así como su pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de la revisión bibliográfica sobre el FRA en el paciente anciano, se ha utilizado como principal fuente de búsqueda la plataforma *Pubmed*. Como palabras clave a la hora de realizar la búsqueda se utilizaron entre otros los siguientes términos: Acute Kidney Injury; Acute Renal Injury; Acute Renal Insufficiency; Kidney Insufficiency, Acute; Acute Kidney Failure; Acute Renal Failure; Renal Failure, Acute; Acute Kidney Failure; Male Urogenital Diseases; Kidney Diseases; Renal Insufficiency; Kidney Tubular Necrosis, Acute; Acute Renal Failure, Older Patients; Toxic Nephropathies; AKI, elderly.

Los artículos consultados sumaron un total de 100. Estos artículos fueron analizados críticamente y se seleccionaron 63 en función de su relevancia, fecha de publicación y edad de los individuos implicados en los estudios.

Por otro lado, para la revisión de casos reales se ha utilizado la base de datos del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión para la definición de casos a estudio: 1) pacientes atendidos por el servicio de nefrología, referidos directamente de urgencias o ingresados en otros servicios del hospital, en el periodo 1/01/2014 a 30/06/2014, 2) edad igual o mayor de 65 años, 3) función renal previa normal durante los últimos 12 meses, 4) deterioro agudo de función renal.

Se valoró la causa de la insuficiencia renal en base a datos clínicos, analíticos y pruebas de imagen que se disponían en su historia clínica. Asimismo, se buscó información acerca de la presencia de enfermedades asociadas, fármacos administrados, pronóstico y evolución de su función renal desde la previa al episodio hasta su normalización con un seguimiento máximo de 6 meses.

Para garantizar la anonimidad de los datos clínicos de los pacientes se desarrolló un acceso especial para este estudio que permitía acceder a los datos clínicos de la serie de pacientes estudiada ocultando los datos de filiación de los mismos como el nombre, la fecha de nacimiento (solo disponible el año), la dirección, teléfono, etc.

EL RIÑÓN EN EL ANCIANO

El riñón está sometido a un importante número de cambios edad-dependientes que contribuyen a las alteraciones de la función renal, que aunque no son patológicos ya que ocurren también en individuos sanos constituyen un factor predisponente al daño renal.

- Pérdida de masa renal
- Glomeruloesclerosis
- Disminución en la superficie de filtración de la MBG
- Disminución en número y tamaño de los túbulos
- Incremento de fibrosis túbulointersticial
- Arteriosclerosis
- Engrosamiento de la íntima y pérdida de la media en las arterias interlobulares.
- Disminución del flujo sanguíneo renal
- Disminución de la tasa de filtrado glomerular
- Disminución de la capacidad de diluir/concentrar la orina
- Disminución de la capacidad de reabsorber sodio
- Disminución de la producción de prostaglandinas
- Aumento de la respuesta vasoconstrictora renal

La masa renal disminuye con la edad, alcanzando aproximadamente 75-80% del peso del riñón de un individuo joven en el anciano de 80-90 años. A los 70 años el riñón ha perdido entre 30-50% de sus glomérulos corticales debido a cambios isquémicos y un número significativo de los glomérulos restantes manifiestan algún tipo de esclerosis. Algunos autores han propuesto que la glomeruloesclerosis asociada a la edad depende

de la presencia de daño renal subclínico provocado por comorbilidades como la hipertensión y enfermedad vascular (34).

Otros cambios morfológicos que ocurren con la edad incluyen: reducción en el número y el tamaño de los túbulos, incremento de la fibrosis túbulointersticial, reducción en la superficie de filtración de la MBG, aumento proporcional del tejido mesangial, arteriosclerosis (incluso en ancianos normotensivos) y engrosamiento de la íntima y pérdida de la media en las arterias interlobulares. El cambio más relevante incluye la reducción del flujo sanguíneo renal de un 50% desde los 20 años a los 80 años y una disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular (GFR). No obstante, la disminución del GFR no es una alteración renal dependiente de la edad muy clara ya que también los cambios dietéticos, metabólicos y genéticos podrían contribuir a este cambio.

La disminución del flujo sanguíneo renal junto a la disminución del filtrado glomerular renal representa una pérdida de la reserva funcional renal en la vejez que contribuye al aumento del riesgo de desarrollo de FRA.

Otro cambio fisiológico importante en la vejez es la disminución de la capacidad de concentrar y diluir la orina y de la capacidad para segregar contraste. Así como el aumento del umbral de reabsorción de la glucosa y la modificación en los mecanismos que mantienen los equilibrios hidrosalino y ácido-base.

La reducción de la capacidad de reabsorber sodio y agua aumenta la tendencia a desarrollar una depleción de volumen y deshidratación. La presencia de un aumento de la respuesta renal vasoconstrictora y la disminución de la producción de prostaglandinas vasodilatadoras podría intensificar la sensibilidad, a estresantes patológicos como la hipovolemia o a fármacos como los AINEs. Estos cambios explican parcialmente la susceptibilidad de los ancianos a presentar FRA.

Además, la edad avanzada se relaciona con una alta prevalencia de enfermedades sistémicas que contribuyen a su predisposición a desarrollar FRA incluyendo diabetes mellitus, hipertensión, artropatía periférica y cardiovascular, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia benigna de próstata, cáncer de próstata, mieloma múltiple, etc. Por otro lado, el tratamiento de estos y de otros múltiples trastornos derivados de la edad avanzada conduce a una mayor exposición a medicación potencialmente nefrotóxica. Los cambios en el volumen de distribución de estos fármacos y la disminución del aclaramiento renal y hepático de los mismos también aumentarían el riesgo de nefrotoxicidad.

No obstante, los riñones de un anciano sano son capaces de compensar y mantener la homeostasis a pesar de todas las alteraciones relacionadas con la edad que hemos mencionado con anterioridad, pero el enfrentamiento a agentes estresantes ante una capacidad renal limitada puede desencadenar un FRA.

DEFINICIÓN DEL FRA

El daño renal agudo, FRA o insuficiencia renal aguda son tres sinónimos que abordan el deterioro de la función renal de forma brusca en su amplio origen etiopatológico, no sólo por causas propiamente renales sino también por isquemia, nefrotóxicos, patología extra-renal, etc.

Para poder realizar una atención clínica unificada e investigación, es de vital importancia partir de una definición válida de FRA. Este concepto en la actualidad viene definido por varias clasificaciones: RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease) es un acrónimo que establece en orden creciente de severidad el daño renal (riesgo, daño, insuficiencia, enfermedad renal crónica terminal), AKIN (AKI Network) y la clasificación KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). El sistema RIFLE también está disponible en su adaptación pediátrica como pRIFLE. (5)

A partir de ambos sistemas se establece un rango de severidad del daño renal que incluye desde pacientes con deterioro renal agudo con función renal previa normal (que son los que más se beneficiarán de una intervención médica precoz) a pacientes con una insuficiencia renal de base de distintos grados de gravedad. Tanto RIFLE como AKIN se trataron de unificar en la guía KDIGO.

No obstante, el criterio RIFLE y el criterio AKIN no muestran diferencias significativas a la hora de establecer el diagnóstico de FRA.

Criterios RIFLE + AKIN

AKIN	Volumen Orina	RIFLE	
Creatinina sérica	(Igual para ambos)	Clase	Creat. Sérica o GFR
Estadio 1: Incremento mayor o igual de 0.3mg/dl (>26.5 µmol/L) o incremento >150-200%del basal.	Menor de 0.5 ml/kg/h durante 6h	RIESGO Sérica (Risk) >25%	Incremento creat. 1.5 o disminución
Estadio 2: Incremento mayor del 200-300% del basal.	Menor de 0.5 ml/kg/h durante 12h.	Daño renal (Injury)	Creat. Sérica x2 o disminución >50%GRF
Estadio 3: Incremento mayor del 300% del basal o mayor o igual a 0.4mg/dl (>354µmol/l) o en RRT.	Menor de 0.3 ml/kg/h durante 24h o anuria durante 12h.	Fallo Creat. (Failure) un agudo >0.5mg/dl o GRF >75%	Creat. Sérica x3 o Sérica x4 con aumento disminución del

		<p>Pérdida renal (Loss) Fallo renal agudo persistente = pérdida de función renal > 4 sem.</p> <p>Enf. Renal terminal (End-Stage KidneyDisease.) ESKD >3 sem.</p>
--	--	--

En el futuro, la existencia de biomarcadores que puedan identificar a pacientes con daño renal en un estadio más temprano, proporcionarán una mejor recuperación y podrán complementar a los criterios ya existentes.

Los biomarcadores de función renal que facilitan la detección temprana del fallo renal agudo son: creatinina, cistatina C, interleucina-18 (IL-18), molécula-1 de lesión renal (KIM-1), N-acetil-b-D-glucosaminidasa (NAG), isoforma-3 del intercambiador de sodio-hidrogeno (NHE3), lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL). Estos biomarcadores tienen un uso restringido ante la espera de más ensayos que arrojen determinaciones claras y también debido al alto coste y necesidad de equipos sofisticados para su detección.

FACTORES DE RIESGO

Para establecer los posibles factores de riesgo que pueden desencadenar un FRA se han estudiado múltiples series de pacientes con FRA y de éstos se han podido extrapolar los de mayor relevancia. Independientemente de la etiología, se diferencian por un lado los agentes de daño renal a nivel general y por otro los factores de riesgo propios del individuo.

Los agentes de daño renal general incluyen la hipertensión, sepsis, uso de fármacos nefrotóxicos, hemoglobinuria o mioglobinuria, enfermedad hepática y disminución de volumen extracelular. Los factores de riesgo del individuo incluyen la edad avanzada, hipertensión, gota e hiperuricemia, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica y uso de diuréticos. Además, el mecanismo de daño renal agudo puede estar relacionado con distintos factores de riesgo como ocurre ante un agente tóxico tubular que actúe directamente a nivel celular o bien hemodinámicamente que será de características dosis-dependiente; mientras que en el daño mediado inmunológicamente la predisposición genética cobra mayor importancia. La identificación de un daño renal crónico a menudo plantea dudas frente a la posibilidad de múltiples episodios de daño renal subclínico, como la pérdida de reserva renal vinculada al proceso de envejecimiento o el acúmulo corporal de sustancias como el cadmio que pueden agotar los mecanismos de protección intrínsecos (6).

La relevancia clínica a la hora de identificar factores de riesgo radica en la posibilidad de aumentar la prudencia cuando se prescriben fármacos potencialmente nefrotóxicos. Tal y como se mencionaba en el estudio de Madrid, antes citado, la mitad de los casos de

FRA eran extrahospitalarios debidos a cuadros obstructivos de las vías urinarias, deshidrataciones y enfermedades parenquimatosas renales, mientras que los casos hospitalarios se debían a necrosis tubulares secundarias a técnicas diagnósticas y terapéuticas (cirugía, fármacos, contrastes yodados, etc). Por tanto, los factores de riesgo de mayor importancia son; deshidratación, existencia de insuficiencia renal previa, edad avanzada (generalmente >65 años), sexo (mayor incidencia en mujeres), comorbilidades (cirrosis, enfermedad hepática previa), fármacos administrados (aisladamente o de forma concomitante), uso de productos de herbolario, alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, pH ácido/básico de la orina), alteraciones genéticas (mutación de transportadores, etc). Sin lugar a dudas, el factor predisponente más relevante al FRA en un paciente de edad avanzada son los cambios renales que se producen en el riñón de todos los individuos dependientes de la edad.

ETIOLOGIA DEL FRA

La etiología de FRA puede dividirse en tres categorías: causas pre-renales, parenquimatosas o renales y post-renales.

CAUSAS PRE-RENALES

FRA pre-renal es el tipo más importante de deterioro agudo de la función renal. Se trata de una situación reversible secundaria a la mala perfusión renal y se caracteriza porque el fallo funcional se produce en un riñón anatómicamente indemne como consecuencia de un descenso de la presión de filtración glomerular. Existen cinco causas principales de FRA pre-renal (7).

Hipovolemia verdadera debido a deshidratación, sangrado, pérdida gastrointestinal (causada por vómitos y diarrea), pérdida renal debido a glucosuria y el uso de diuréticos. Parece ser la causa más común de FRA en la población anciana y puede progresar a necrosis tubular aguda post-isquémica.

Hipovolemia funcional puede ocurrir en el fallo cardíaco y sepsis. Hasta un 25% de los pacientes geriátricos no ambulatorios presentaran una hipovolemia leve. Como factores de riesgo específicos de hipovolemia se encuentran la fiebre, el abuso de laxantes y diuréticos y la vida sedentaria. Si se deja sin tratamiento, la mortalidad por deshidratación superaría el 50%.

El daño farmacológico puede ocurrir con varios fármacos que son frecuentemente prescritos a pacientes ancianos incluyendo, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAS), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II). Estos fármacos causan un gran número de casos de FRA mediante la alteración de mecanismos autoreguladores puesto que los riñones en ancianos son muy sensibles a la vasoconstricción renal y la retención de sodio asociada a estos fármacos. El uso de la metformina en pacientes diabéticos con sobrepeso puede evitar las complicaciones de dicha enfermedad. Sin embargo, cuando la metformina se asocia a acidosis láctica está frecuentemente acompañada de FRA.

Por otro lado, las enfermedades renovasculares son muy comunes en ancianos, donde la obstrucción aguda de vasos renales puede estar causada por trombosis de la arteria renal o sus ramas o por émbolos de colesterol. También puede ocurrir por manipulaciones quirúrgicas y radiológicas. La presencia de fibrilación auricular (muy frecuente en ancianos) es otro factor de riesgo importante a embolismo intrarenal.

El síndrome hepatorenal es un fallo renal funcional provocado por una enfermedad hepática aguda o crónica que cursa con hipertensión portal y que constituye otra de las posibles causas de FRA.

CAUSAS RENALES

FRA renal está producido por una afectación estructural del parénquima renal con repercusión anatómica. Es útil dividir las causas de FRA en función de la histología que conllevarán a un tratamiento y pronóstico distintos.

De este modo, podemos diferenciar el daño primario del epitelio tubular (**necrosis tubular aguda**), enfermedad inflamatoria del intersticio (**nefritis intersticial aguda**), enfermedad glomerular (**glomerulonefritis aguda o rápidamente progresiva**) y **trastornos vasculares** agudos (trombosis, embolismo)(8).

La **glomerulonefritis aguda** es la primera causa de FRA. La glomerulonefritis rápidamente progresiva es la más prevalente en individuos ancianos y la lesión asociada más frecuentemente es la semiluna glomerular. Es característico la disminución rápida de la función renal asociada con un sedimento urinario nefrítico activo (hematuria, piuria, proteinuria moderada-severa) y hallazgos histológicos de más del 50% de semilunas glomerulares. La glomerulonefritis rápidamente progresiva inmune histológicamente puede dividirse en: tipo I (presencia de anticuerpos anti-membrana basal glomerular anti-GBM); tipo II (inmunodepósitos granulares); tipo III (con depósitos no inmunes pero puede presentar anticuerpos circulantes antineutrófilos citoplasmáticos ANCA). Los tipos II y III son los más comunes en ancianos. En general, la glomerulonefritis rápidamente progresiva posee un mal pronóstico en edades avanzadas. Sin embargo, el uso de bolos de esteroides, ciclofosfamida o plasmaféresis ha sido efectiva en pequeñas series de pacientes.

La **nefritis intersticial aguda** es la segunda causa de FRA. Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a este tipo de daño debido a los fármacos que comúnmente les son prescritos ya que la hipersensibilidad medicamentosa es la principal causa de nefritis intersticial aguda. Algunos estos fármacos como la penicilina, ciclosporina y sulfonamida son los más comúnmente implicados.

La **necrosis tubular aguda** es la tercera causa de FRA. Aunque la NTA se clasifica como isquémica y nefrotóxica, ambas etiologías frecuentemente coexisten o en muchos casos es debida a causas multifactoriales. La NTA nefrotóxica está causada por antibióticos (especialmente aminoglucósidos), exposición a agentes de contraste radiográfico intravascular y rabdomiolisis (causada por trauma o agentes tóxicos). Un claro ejemplo de rabdomiolisis traumática es la fractura ósea (muy común en ancianos) asociada a rotura arterial.

Los factores de riesgo de NTA isquémica incluyen la insuficiencia renal crónica, diabetes, cáncer activo, aterosclerosis y niveles séricos de albumina bajos, todos ellos más frecuentes en ancianos. Comúnmente la NTA post-isquémica se presenta como complicación de una cirugía mayor debido a la hipotensión durante o después de la cirugía, pérdida de fluidos postoperatoria, arritmias e infarto de miocardio. La NTA post isquémica es la causa más frecuente de FRA en el anciano ya que el 50% de los casos aproximadamente de un hospital terciario se deben a esta causa.

Por todo ello, es necesario tener en cuenta una serie de factores de riesgo perioperatorios como la disfunción renal prequirúrgica, transfusión, cirugía urgente, fracción de eyección baja que se asociaron a FRA, aunque la edad no consta como factor de riesgo las complicaciones perioperatorias son más frecuentes en este grupo de edad.

La sepsis es otro factor de riesgo de gran importancia para NTA post isquémica. Uchino et al (9) en su estudio sobre pacientes críticos demostró la alta asociación entre el FRA y el shock séptico (47.5%). Según dicho estudio otros factores eran la hipovolemia (26%), cirugía mayor (34%), shock cardiogénico (27%), relacionado con fármacos (19%). Los pacientes de edad avanzada tienen más riesgo de fallo multiorgánico a causa de la existencia de enfermedades sistémicas previas. Este estudio sugería, en pacientes de edad avanzada, que la asociación de comorbilidades crónicas junto a la prescripción de fármacos de su patología de base les predisponía al desarrollo del FRA.

En este contexto, más adelante abordaremos con mayor detalle el daño renal provocado por los fármacos potencialmente nefrotóxicos.

El **embolismo de colesterol** es la cuarta causa de FRA y puede ocurrir espontáneamente pero es más común que se produzca después de una intervención radiográfica (nefropatía inducida por contrastes) o quirúrgica (cirugía cardíaca). El embolismo de placas de colesterol puede ser causada por el uso de anticoagulantes y agentes fibrinolíticos.

CAUSAS POST- RENALES

La obstrucción del tracto urinario es una de las causas más importantes de FRA en edad avanzada. Podemos distinguir entre causas que afectan al tracto urinario alto y las que afectan al tracto urinario bajo. La obstrucción del tracto urinario bajo afectará a ambos riñones y disminuirá la función renal. Por otro lado, la obstrucción unilateral del tracto superior puede causar cólico renal e hidronefrosis unilateral pero no causará deterioro de la función renal si el riñón contralateral es capaz de compensar la alteración. Sin embargo, si es una obstrucción bilateral o si se trata de un paciente monorreno podría desarrollar FRA.

Las causas más frecuentes de FRA post renal incluyen: hipertrofia benigna de próstata, cáncer de próstata, fibrosis retroperitoneal, estenosis ureteral y neoplasias pélvicas. Otra causa de FRA post renal es la precipitación intratubular de estructuras cristalinas como cristales de oxalato cálcico y proteínas de mieloma (8)

FRA INDUCIDO POR DROGAS

Como ya se mencionó con anterioridad, en este trabajo nos centraremos en el FRA inducido por fármacos. Por tanto, teniendo en cuenta todo lo anteriormente explicado, la acción de fármacos potencialmente nefrotóxicos puede provocar alteraciones a distintos niveles y por medio de distintos mecanismos a la vez por lo que no es útil la clasificación anterior basada en la etiología del FRA (pre-renal, renal, post-renal) por tanto se organizará según los grupos de fármacos.

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** Los antiinflamatorios no esteroideos son ampliamente usados para aliviar el dolor y los signos de inflamación. Su efectividad y relativa seguridad hacen de ellos los más usados a nivel mundial. Sin embargo, el uso tan frecuente de los AINEs hace que constituya la causa más común de FRA inducido por fármacos. La inhibición de prostaglandinas producida por los AINEs explica sus consecuencias a nivel renal ya que las prostaglandinas median la vasodilatación renal y por tanto, los AINEs alterarán la vasodilatación. Este efecto está intensificado en pacientes que están hipovolémicos o están en tratamiento concomitante con IECAS y puede provocarse tanto por no selectivos (NSAIDs) como selectivos (COX-2). La hiponatremia inducida por AINEs está relacionada posiblemente con el efecto inhibitorio de las prostaglandinas sobre la hormona antidiurética (ADH). Además la inhibición de PG producida por los AINEs es también responsable de la retención de sodio que conduce a hipertensión y edema (10).
- **Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II):** Tanto los IECAS como los ARA II son fármacos ampliamente usados en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva y también para retrasar la progresión de la nefropatía diabética. La angiotensina II vasoconstruye tanto la arteriola aferente como la eferente pero el efecto es más intenso en la eferente, por lo que aumenta la presión intraglomerular. Este mecanismo es esencial en la autoregulación renal para mantener estable el filtrado glomerular (GFR) a pesar de las variaciones de la presión de perfusión. Por tanto, dado que tanto los IECAS como los ARA II antagonizan la actividad de la angiotensina II, interferirán en la autoregulación renal del filtrado glomerular. En ciertas situaciones (estenosis de arteria renal bilateral o estenosis de arteria renal unilateral en paciente monorreño; depleción de volumen; o uso concomitante de AINEs, ciclosporina y tacrolimus) la pérdida de la autoregulación podría precipitar o potenciar un FRA.
- **Antibióticos**
 - **Aminoglicósidos:** Los aminoglicósidos son conocidos por su nefrotoxicidad y ototoxicidad. El riesgo de toxicidad es más elevado con una duración terapéutica prolongada, estados de hipovolemia, preexistencia de insuficiencia renal crónica, edad avanzada. Las complicaciones renales son normalmente dosis-dependiente, pero a dosis subterapéuticas de aminoglicósidos también es posible causar una nefritis tubulointersticial crónica. Las propiedades de los aminoglicósidos son responsables de la

acumulación preferencial del fármaco en las células tubulares corticales, lo que produce citotoxicidad tubular y alteración de los transportadores de membrana responsable de las anomalías electrolíticas. En raras ocasiones, los aminoglicósidos han sido la causa de Síndrome de Fanconi provocando una pérdida de sodio, fosfato potásico, aminoácidos, glucosa, bicarbonato y proteínas de bajo peso molecular(11;12). La neomicina es el fármaco más tóxico en este grupo, seguido de la gentamicina, tobramicina, amikacina y estreptomina. Para prevenir la nefrotoxicidad, la dosis de carga y de mantenimiento deben calcularse en base al aclaramiento de creatinina estimado. Otra estrategia para evitar la nefrotoxicidad es la de monitorizar el nivel pico y valle de aminoglicósidos, expandiendo el volumen y limitando la dosis a una vez al día frente a varias veces al día.

Recientemente, se han descrito casos de FRA en ancianos provocado por el uso de cemento impregnado de antibiótico (preferentemente gentamicina o tobramicina) en artroplastias total de rodilla y cadera. El uso de cemento impregnado de antibióticos en los espaciadores que se colocan tras una infección del implante protésico fue el desencadenante del daño renal en varios casos reportados por Dovas S et al (13).

- **Trimetropim-sulfametoxazol:** El sulfametoxazol se prescribe comúnmente junto al trimetropim actuando como sinérgicos en su uso como agentes antibióticos combinados. El bajo coste y su gran espectro de actividad antimicrobiana hacen del trimetropim-sulfametoxazol una elección antibiótica muy usual y su efecto a nivel renal, generalmente, es secundario a nefritis intersticial aguda. Por un lado, el trimetropim inhibe la secreción de creatinina del túbulo proximal y puede provocar un aumento de la creatinina sérica. Sin embargo, no existe una disminución real del filtrado glomerular real y no puede considerarse por tanto un FRA. Trimetropim también puede provocar hiperpotasemia por la inhibición de los canales de sodio en el túbulo contorneado distal lo que proporciona el impulso para la excreción del potasio (14).
- **Vancomicina:** La vancomicina es comúnmente usada en pacientes críticos con infección por estafilococos aureus meticilin resistente y produce nefrotoxicidad generalmente, debido a necrosis tubular aguda, por la inducción de estrés oxidativo que deriva en daño tubular aunque aún no se ha precisado el mecanismo concreto. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad son los altos niveles, la larga duración de la terapia y la administración concomitante de otros nefrotóxicos como los aminoglicósidos. Es importante la monitorización de los niveles de vancomicina y limitar la dosis en función del aclaramiento de creatinina para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad (15;16).
- **Ciprofloxacino:** La fluoroquinolona más usada es el ciprofloxacino y éste puede causar nefritis intersticial aguda y cristaliuria. La cristalización podría ser evitada asegurándose de que el paciente se encuentra en normovolemia y usando la dosis apropiada para su nivel de función renal (17).

- **Otros antibióticos:** Las penicilinas y cefalosporinas son antibióticos muy usados y se ha informado que en algunas ocasiones pueden causar tanto nefritis intersticial aguda como necrosis tubular aguda. Por otro lado, las polimixinas (colistina y polimixina B) causan FRA mediante toxicidad tubular. Sin embargo, mientras las polimixinas han sido reemplazadas por nuevos antibióticos, en el tratamiento de ciertas infecciones multiresistentes están siendo reintroducidas por lo que su posible nefrotoxicidad debe ser tenida en cuenta (18).
- Antivirales
- **Aciclovir:** El uso de altas dosis de aciclovir intravenoso puede inducir FRA secundario a la precipitación de cristales en los túbulos renales. La nefrotoxicidad por aciclovir puede evitarse o minimizarse adecuando el volumen de expansión, baja dosis de infusión y una tasa de infusión lenta. El tratamiento de la nefrotoxicidad por aciclovir se limita a diuresis salina para evitar una mayor cristalización induciendo un alto flujo de orina (19).
 - **Foscarnet:** El foscarnet muestra su nefrotoxicidad mediante necrosis tubular aguda. Aunque también se ha sugerido la posibilidad de daño relacionado con cristales y alteraciones electrolíticas (como hipocalcemia sintomática, hipomagnesemia, hipopotasemia e hipo/hiperfosfatemia).
 - **Antiretrovirales:** Desde la introducción de la terapia antiviral de gran actividad, ha existido una mejora en la mortalidad y morbilidad asociada al VIH. El antirretroviral más nefrotóxico es el Tenofovir, un análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa que puede provocar FRA con o sin tubulopatía proximal. El FRA se produce por toxicidad directa sobre las células tubulares mediante daño mitocondrial que causa necrosis tubular aguda. La disfunción tubular proximal presenta como posible trastorno el Síndrome de Fanconi. Los inhibidores de proteasa como el Indinavir, pueden también ser nefrotóxicos mediante la formación de cristales tubulares y nefrolitiasis. Afortunadamente el uso del Indinavir está decayendo y está siendo remplazado por un nuevo fármaco más seguro. El Azatanavir es otro inhibidor de proteasa que también se asocia a nefrolitiasis pero en mucha menor medida que el Indinavir. Otro antirretrovirales como el Adacavir y el Ritonavir también pueden provocar FRA mediante nefritis intersticial aguda (20).
- Antifúngicos
- **Anfotericina B:** La anfotericina B es usada frecuentemente en infecciones graves por hongos. Su uso terapéutico es limitado ya que su nefrotoxicidad es dosis-dependiente. La anfotericina está disponible para su uso en dos formas: una forma convencional y una forma liposomal más reciente. La anfotericina liposomal ha mejorado su perfil renal comparada con la convencional. Se han señalado dos mecanismos que explican el FRA inducido por anfotericina.

Por un lado, ya que puede unirse a las moléculas de colesterol en la membrana celular altera la permeabilidad de la membrana renal. Este efecto puede ser tóxico para las células del túbulo renal y provoca una necrosis tubular aguda y una disfunción tubular que se manifiesta como acidosis tubular, dificultad para concentrar la orina y trastornos electrolíticos. Por otro lado, el segundo mecanismo de FRA es la vasoconstricción. Por lo que mantener la normovolemia es una de las estrategias básicas para prevenir la nefrotoxicidad por la infusión de anfotericina (21)

- **Quimioterapia:** Los fármacos quimioterápicos juegan un papel central en el tratamiento de diversas neoplasias. La nefrotoxicidad es una de las múltiples consecuencias de gran parte de los quimioterápicos. Destacaremos a continuación los más frecuentemente usados.
 - **Cisplatino:** Debido a su eficacia antitumoral, el cisplatino es un componente estándar en los regímenes de tratamiento para varios tumores de órgano sólido. El uso de cisplatino puede provocar varios síndromes renales. El principal mecanismo de la causa de FRA es la toxicidad celular directa mediante el acumulo de dicho fármaco preferentemente en el túbulo proximal. Otros quimioterápicos basados en platino como el carboplatino y oxliplatino no son tan nefrotóxicos como el cisplatino. Para detectar alteraciones electrolíticas es necesario el seguimiento de la función renal y electrolitos séricos. Para prevenir la nefrotoxicidad se incluyen como estrategias; la expansión de volumen intravenoso, evitar otras potenciales nefrotoxinas y limitar el uso de cisplatino en pacientes con insuficiencia renal crónica preexistente. Otras estrategias como la coadministración de salino hipertónico y tiosulfato de sodio no han demostrado resultados significativos.
 - **Ifosfamida:** La ifosfamida, un isómero estructural de ciclofosfamida, es un agente alquilante usado en el tratamiento de tumores de órganos sólidos, incluyendo los que afectan a niños. Al igual que ocurría con el cisplatino, la ifosfamida también sufre captación celular en los túbulos proximales. Una vez dentro de la célula, el fármaco es metabolizado a cloroacetaldehído que es el principal responsable de la citotoxicidad. La disfunción del túbulo proximal provoca un síndrome de Fanconi que es una manifestación común de la nefrotoxicidad de la ciclofosfamida. La muerte de las células tubulares podría provocar también un FRA. La prevención de nefrotoxicidad en su caso se limita a la expansión de volumen con salino.
 - **Metotrexato y pemetrexed:** El metotrexato es un agente anti-folato ampliamente usado como quimioterapia contra muchos tumores malignos. El FRA inducido por metotrexato se produce a altas dosis intravenoso (1,000-3,000mg/m²) y provoca desde cristalización en los túbulos renales hasta toxicidad tubular directa provocando necrosis tubular aguda. Las estrategias de prevención incluyen el mantenimiento de una elevada diuresis con expansión de volumen intravenoso y

alcalinización de la orina. La leucovorina de rescate se da frecuentemente para prevenir la toxicidad sistémica por metotrexato mediante la restauración del depósito de folato disminuido. Una vez que el FRA se ha establecido, su manejo es principalmente de soporte (16).

El pemetrexed por otro lado, es un análogo estructural del metotrexato y otro agente antifolato usado en el tratamiento del cáncer. La nefrotoxicidad del pemetrexed es en su mayoría debido a daño tubular directo resultando en una necrosis tubular aguda. Sin embargo, la diabetes insípida nefrogénica también ha sido informada como posible efecto del uso del pemetrexed.

- **Bifosfonatos:** Ciertos tumores malignos frecuentemente metastatizan en el hueso y estimulan la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Los bifosfonatos inhiben la resorción de hueso y de este modo, prevenir o retrasando las complicaciones esqueléticas. También son fármacos de primera línea en el tratamiento de tumores asociados a hipercalcemia, metástasis óseas osteolíticas y en dosis mucho menores como tratamiento de la osteoporosis. Mientras que los bifosfonatos orales no tienen apenas efectos adversos a nivel renal, la nefrotoxicidad es una complicación muy importante en su administración intravenosa a altas dosis. El uso del pamidronato intravenoso ha dado como resultado un colapso de glomerulosclerosis focal y segmentaria. Por otro lado, el zoledronato intravenoso se asocia con necrosis tubular aguda. El ibandronato es otro bifosfonato intravenoso que tiene un mejor perfil renal sin evidencia de nefrotoxicidad y puede ser considerado como una alternativa en pacientes con disfunción renal. (22)

El riesgo puede ser atenuado mediante la disminución de la tasa de infusión, ajustando dosis en función del nivel de función renal y evitar este fármaco en pacientes con insuficiencia renal crónica.

- **Radiocontrastes:** Los agentes de radiocontraste yodado intravenoso son necesarios para múltiples diagnósticos y técnicas de radiología intervencionista. La nefropatía inducida por contraste es una de las causas más comunes de FRA hospitalario. Esta complicación se presenta como un aumento de creatinina sérica dentro de las 24- horas de exposición. El mecanismo de nefrotoxicidad se basa en tres aspectos; por un lado posee un efecto citotóxico directo sobre las células tubulares induciendo su apoptosis, por otro lado, favorece la precipitación de cristales y además altera el equilibrio de regulación renal vasodilatación-vasoconstricción produciendo una hipoxia que conduce a pérdida de nefronas y tubular.

Además de los factores propios del individuo, los factores dependientes del procedimiento realizado constituyen los factores de riesgo más relevantes ya que el uso de contrastes de alta osmolaridad favorecen la nefropatía, seguidos de los isoosmolares y de baja osmolaridad. El riesgo de nefropatía inducida por contrastes se puede atenuar con ciertas estrategias preventivas. La hidratación intravenosa antes y después de la exposición. Sin embargo, existe controversia acerca de la elección apropiada de líquidos de infusión intravenosa. Varios

ensayos aleatorizados han comparado el beneficio de la infusión de bicarbonato sódico frente a la infusión de salino isotónico, con resultados variables y sin evidencia significativa del mayor beneficio de la infusión de bicarbonato sódico. Otro agente profiláctico usado frecuentemente es la N-acetilcisteína. Su uso es controvertido, pero actualmente sigue siendo muy usada por su favorable perfil de seguridad, su bajo coste y su fácil administración. Otras estrategias de prevención que se deben seguir siempre que sea posible incluyen evitar el uso concomitante de nefrotóxicos, limitar el volumen de contraste, evitar la exposición repetida a contrastes y conseguir estabilidad hemodinámica antes del procedimiento.

➤ Inmunosupresores

- **Inhibidores de calcineurina:** Los inhibidores de calcineurina como el tacrolimus y la ciclosporina son ampliamente usados. Actualmente, son la piedra angular de la terapia inmunosupresora tras el trasplante de órgano sólido. Estos fármacos poseen una ventana terapéutica muy estrecha y son susceptibles múltiples interacciones medicamentosas que a menudo derivan en niveles séricos tóxicos del fármaco. La toxicidad aguda suele estar relacionada con la hemodinámica renal alterada secundaria a una vasoconstricción de la arteriola aferente. A largo plazo, la exposición a inhibidores de calcineurina puede causar fibrosis intersticial y atrofia tubular que conduzca a insuficiencia renal crónica. (23).

➤ Miscelánea

- **Litio:** El litio ha sido el pilar del tratamiento para pacientes con trastorno bipolar durante muchos años. El trastorno renal más frecuentemente asociado a su uso es la diabetes insípida nefrogénica, donde hasta un 20% de pacientes en tratamiento crónico con litio la pueden presentar. El mecanismo que hace posible el desarrollo de la diabetes insípida nefrogénica es la regulación negativa de los canales de aquaporina-2 en el conducto colector. A largo plazo, la terapia con litio puede conducir a insuficiencia renal crónica secundaria a nefritis túbulointersticial crónica. En raras ocasiones, el síndrome nefrótico secundario a la glomeruloesclerosis focal segmentaria se ha relacionado con el tratamiento con litio. (24)
- Inhibidores de la bomba de protones: Los inhibidores de la bomba de protones son actualmente el pilar de tratamiento para el reflujo gastroesofágico. Estos fármacos son generalmente bien tolerados pero puede en raras ocasiones desencadenar FRA por nefritis intersticial aguda. (25)
- Paracetamol: El paracetamol es probablemente el analgésico y antipirético más comúnmente prescrito. La sobredosis de paracetamol puede causar fallo hepático fulminante. Raramente, la toxicidad por paracetamol puede causar FRA pero la incidencia aumenta en función de la severidad de la sobredosis. La tasa de FRA es más alta en pacientes con fallo hepático concomitante que suele estar

relacionado con la inestabilidad hemodinámica o el desarrollo de un síndrome hepatorenal. Es necesario tener en cuenta que el tratamiento de la toxicidad por sobredosis de paracetamol es la N-acetilcisteína que previene el fallo hepático pero no tiene efectos sobre la progresión del FRA.

- Inhibidores de HMG-CoA reductasa: Los inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas) son consideradas generalmente como agentes de primera línea en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Un efecto adverso común en la terapia crónica con estatinas es la miopatía. La miopatía inducida por estatinas puede comprender desde una ligera elevación de creatinina quinasa hasta una rhabdomiolisis que comprometa la vida. FRA provocado por el uso de estatinas es común en un estado de rhabdomiolisis establecida pero el daño renal por citotoxicidad tubular directa independientemente de la rhabdomiolisis también ha sido reportado.(16)
- Agentes osmóticos: El FRA provocado por agentes osmóticos también llamado nefrosis osmótica o nefropatía osmótica se produce cuando los túbulos renales se exponen a sustancias hiperosmolares. El diagnóstico se establece por biopsia renal. Los agentes que más comúnmente pueden provocar nefropatía osmótica incluyen; globulina inmune intravenosa, hidroxietil almidón, manitol y medios de contraste radiológico. (26)

MANEJO DEL FRA

El manejo del daño renal agudo se basa en su causa etiológica, ya que en función del proceso desencadenante se optará por un tratamiento u otro. No obstante, se tomarán una serie de medidas generales en todos los pacientes que complementan el tratamiento específico.

En primer lugar, debe realizarse una valoración inicial del paciente para identificar situaciones potencialmente letales que puedan necesitar de un tratamiento sustitutivo renal urgente. Para ello, es de capital importancia la valoración de la situación hemodinámica y el volumen de diuresis, así como la determinación de los valores de potasio.

En cuanto a las medidas generales, lo más importante es estabilizar hemodinámicamente al paciente; manteniendo un adecuado volumen extracelular, evitando el uso de nefrotóxicos que puedan empeorar el cuadro y ajustando la dosis de fármacos según su aclaramiento de creatinina. Es necesario control estricto de la tensión arterial, diuresis, alteraciones iónicas y peso diario para monitorizar el volumen extracelular.

En cuanto al tratamiento específico según la etiología, el FRA prerrenal se basa en hidratación con sueroterapia iv y sangre en el caso de hemorragia con anemia. Es necesario la monitorización de la diuresis. En cuanto a la presencia de edemas, éstos se tratarán en función de su agente causal, es decir, si están relacionados con ICC se instaurará tratamiento correspondiente. En el caso de síndrome nefrótico se realizará restricción hídrica y uso de diuréticos para forzar un balance negativo, reservando el uso

de albúmina para cuando no exista respuesta al tratamiento y su nivel sérico sea inferior a 2mg/dl. En casos refractarios sería necesaria la ultrafiltración aislada. Puede utilizarse una perfusión de dopamina a bajas dosis ya que produce vasodilatación renal pero su eficacia no está del todo demostrada.

Por otro lado, el FRA obstructivo se debe resolver de forma urgente con la colocación de sondaje vesical en los casos de patología prostática o neoplasia compresiva. Sin embargo, en obstrucciones de origen ureteral está indicada la colocación de un catéter doble J. Es importante tener en cuenta dos aspectos: que la evacuación del globo vesical debe realizarse de forma intermitente para evitar una hematuria ex vacuo y que tras la resolución del cuadro obstructivo puede desencadenarse un episodio poliúrico que conlleve mayor riesgo de alteraciones electrolíticas, por lo que se debe de vigilar estrechamente al paciente.

En lo referente a las causas parenquimatosas o renales, su manejo consiste en el tratamiento etiológico de la causa que lo esté produciendo (trombosis de vasos renales, glomerulonefritis, etc).

Al contrario que en los casos anteriores, la NTA (necrosis tubular aguda) no presenta ningún tratamiento que cambie su curso. Por lo que será subsidiaria del tratamiento de sus complicaciones. En este contexto, se encuentran medidas como:

- Aporte hídrico con monitorización de diuresis asegurando una normovolemia.
- Tratar la hiperpotasemia con una dieta pobre en potasio, evitar fuentes externas de potasio y en casos más graves según el nivel de toxicidad se podrá usar resinas de intercambio iónica o diálisis (para eliminar potasio del organismo), insulina y glucosa (introducir potasio dentro de las células) y gluconato cálcico (antagonizar los efectos tóxicos sobre las membranas).
- La hipocalcemia es un hallazgo frecuente que deberá ser tratado si síntomas con carbonato o gluconato de calcio.
- Otro aspecto a tener en cuenta es la ingestión calórica adecuada para evitar el hipercatabolismo (muy frecuente en enfermos críticos), con una restricción proteica discreta (0.7g/kg/día).
- Trastornos ácido-base definido principalmente por una acidosis metabólica, siendo necesario su tratamiento con bicarbonato. Antes de corregir la acidosis es fundamental corregir la hipocalcemia para evitar el riesgo de tetania.
- En FRA de evolución prolongada puede desencadenarse una anemia normocrítica normocrómica, pudiendo ser necesaria la transfusión sanguínea o más frecuentemente el uso de eritropoyetina para mantener los niveles normales de hemoglobina.
- La hiperfosfatemia debe tratarse con fósforo cuando el producto calcio x fosforo sea superior a 50.
- La hiperuricemia se tratará con alopurinol a dosis ajustadas a la función renal.

Finalizando con la explicación del manejo del FRA debemos señalar que ante el fracaso del tratamiento conservador, y sólo cuando esté indicado sería posible la realización de diálisis ya que no parece mejorar el pronóstico de la insuficiencia renal aguda. Las indicaciones de diálisis incluyen: sobrecarga hídrica que no responde a diuréticos,

hiperpotasemia tóxica que no responde al tratamiento, síntomas o signos de uremia, acidosis metabólica severa ($\text{pH} < 7.1$), intoxicaciones por alcohol u otras sustancias dializables. (36)

La mayoría de los pacientes críticos con FRA necesitará eventualmente, un tratamiento renal sustitutivo (TRS). Las características de este tratamiento incluyendo el tipo de membrana del dializador, modalidad, uso, prescripción, y momento de iniciación del TRS, pueden afectar en la evolución del FRA. Las indicaciones de TRS en ancianos no difieren de las de los adultos jóvenes. Por ello, la modalidad de diálisis no se determina en función de la edad sino por la presencia de factores de riesgo como la inestabilidad hemodinámica, hipervolemia, hipercatabolismo, función pulmonar, riesgo de sangrado y problemas de acceso vascular. La selección de diálisis es un tema controvertido pero, en general, no existe una asociación fuerte entre la edad avanzada y la necesidad de diálisis. (27;28)

En el caso de las nefropatías inducidas por fármacos es obvio que el primer paso sería la retirada del fármaco y reducir el número de fármacos a lo mínimamente necesario para evitar su agravamiento.

En lo referente a la nefropatía inducida por contraste la prevención es de vital importancia a través de hidratación pre y post-procedimiento (SSF 0.9% 1ml/kg/h desde las 12 horas previas a las 12 horas posteriores), acetilcisteína (600mg vo 12 horas antes y 12 horas después) y administración de bicarbonato para alcalinizar la orina. Es recomendable usar contrastes iso-osmolares y evitar la toma conjunta de otros nefrotóxicos como IECAs o AINEs.

En cuanto a la terapia con diuréticos, ésta despierta gran controversia ya que pese a ser un tratamiento habitual como prevención de FRA en pacientes sin hipovolemia, no se disponen de estudios fiables que avalen su uso. Por un lado, los diuréticos pueden proteger hipotéticamente la función renal reduciendo la resistencia vascular renal y protegiendo así las células del túbulo en condiciones de isquemia. Pero la realidad es que su administración no produce beneficio en cuanto a duración, ni necesidad de diálisis, ni supervivencia, tan sólo un aumento de la diuresis. En el estudio de Yang B acerca de la administración intravascular de manitol, se realizó un metanálisis en una serie de más de 600 pacientes que confirmó la falta de beneficios significativos ante el uso de manitol e incluso el empeoramiento de la función renal cuando se administraba en pacientes con nefropatía por contrastes. (29)

Los fenómenos de hipoperfusión e isquemia son mecanismos frecuentes de FRA y para combatirlos es necesario optimizar el gasto cardiaco, la presión arterial media y el volumen intravascular. Por ello, no se aconseja el uso de fármacos que induzcan vasodilatación renal selectiva, tampoco se aconseja el uso de epinefrina y fenilefrina como agentes de primera línea, el uso de vasopresores sólo debe iniciarse cuando se asegure un relleno vascular adecuado, mientras que la dobutamina es el agente de primera línea para aumentar el gasto cardíaco. (30)

PRONÓSTICO

Toda enfermedad causa una repercusión mayor o menor en la vida del paciente o sus familiares y para conocer su evolución futura acerca de su gravedad, manejo y secuelas se establecen los sistemas de evaluación pronóstica. Idealmente, estos sistemas deben ser eficaces, precoces, sencillos de aplicar, reproducibles, universales, dinámicos, que no generen costes y que permitan discernir los pacientes que no sobrevivirán a los que sí lo harán. En este contexto, existen dos tipos de sistemas pronósticos.

Por un lado, para valorar la gravedad del paciente y su posibilidad de sobrevivir pueden emplearse los estimadores generales que se utilizan en las unidades de cuidados intensivos (UCI) como el llamado APACHE II (puntuación fisiológica aguda, edad y comorbilidades).

Por otro, pueden emplearse estimadores específicamente diseñados para ser aplicados en pacientes con FRA con un mayor nivel de eficacia como el criterio RIFLE (Risk, Injury Failure, Loss and End-stage renal disease).

Sin embargo, tanto unos como otros, se basan en el análisis de los llamados factores pronósticos entre los que se incluyen la edad, los datos clínicos (como los marcadores de función renal o la preexistencia de insuficiencia renal) y las comorbilidades.

El riesgo de desarrollar un FRA en distintos contextos clínicos también debe ser valorado para optar por medidas preventivas que evitan o disminuyan este riesgo. Una de los campos más estudiados es la asociación de FRA en la cirugía cardíaca, aunque el trasplante hepático también se ha asociado, así como su causa hospitalaria más frecuente constituida por los procedimientos de radiodiagnóstico y de medicina intervencionista.

En el estudio de Gao J et al en el que se informa sobre los factores de riesgo y pronóstico de FRA en una cohorte de pacientes adultos hospitalizados, señala que tanto la enfermedad coronaria, la diabetes, la hipotensión, la ventilación mecánica y el síndrome de disfunción multiorgánica, constituyen factores de mal pronóstico independientes en el FRA en pacientes hospitalizados.(31)

El FRA se ha relacionado, generalmente a un aumento de la mortalidad y morbilidad aunque los resultados parecen estar mejorando. La mayoría de los pacientes con FRA recuperan su función renal basal pero en el caso de pacientes críticos se estima que sólo el 55% de los que sobreviven logran volver a su función renal previa. Por tanto, el FRA condiciona el posible establecimiento de una posterior enfermedad renal crónica o la dependencia de diálisis en los ancianos, tal y como se demuestra en un metanálisis que señala como el 31% de ancianos con FRA no recupera su función renal frente al 26% de los adultos jóvenes. Un estudio reciente muestra como el riesgo de enfermedad renal terminal es mayor en los pacientes hospitalizados con FRA que los pacientes sin FRA. Además también experimentan un aumento del riesgo de dependencia de diálisis desde el 1% durante los 30 días posteriores al alta hasta el 7% a los 2 años posteriores al alta, aumentando aún más el riesgo ante la existencia de insuficiencia renal previa. Por tanto, estos datos implican la necesidad de un seguimiento cercano de la función renal tras el

alta hospitalaria, de los pacientes de edad avanzada con FRA, así como ocurre con los que presenten defectos residuales o los que pudieran requerir terapia renal sustitutiva.

De este modo, el FRA no debe verse como un proceso agudo, reversible y autolimitado sino como un factor de riesgo a largo plazo de morbi-mortalidad hospitalaria en pacientes de edad avanzada. (32;33)

FRA EN EL ANCIANO

En la población anciana, los cambios fisiológicos propios de la edad van a determinar una susceptibilidad aumentada al riesgo de FRA por la disminución de la capacidad de autoregulación renal. Además de los cambios anatomofisiológicos, los ancianos también poseen una mayor incidencia de enfermedades crónicas (en respuesta a una mayor esperanza de vida) que pueden provocar una repercusión negativa sobre la función renal como son: la hipertensión arterial, la diabetes, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedades reumatológicas o uso de fármacos nefrotóxicos no ajustados por edad (AINEs, diuréticos, antibióticos, antihipertensivos).

En cuanto a las causas de FRA en los ancianos, éstas son iguales a las del resto de adultos, es decir prerrenal, renal y postrenal con las particularidades ya comentadas de edad, cambios renales, enfermedades crónicas y uso de fármacos nefrotóxicos. Por lo que, las estrategias de prevención serán las mismas a las ya comentadas anteriormente entre las que se encontraban evitar fármacos nefrotóxicos, ajustar las dosis de fármacos, evitar los contrastes yodados y la hipovolemia entre otras. Sin embargo, la edad no será un factor determinante a la hora de escoger el tratamiento del daño renal, es decir, no se relaciona la edad con la mayor necesidad de diálisis.

Otro aspecto a tener en cuenta, es la diferencia entre los casos de fracaso renal adquiridos en la comunidad y los casos intrahospitalarios. El rango de edad aumenta en los casos hospitalarios desencadenados por cirugías, fármacos y pruebas diagnósticas mientras que en los casos comunitarios la causa de mayor frecuencia es prerrenal y la edad de incidencia menor. Del mismo modo, es de destacar que el pronóstico de mortalidad es mayor en pacientes más ancianos probablemente debido a una descompensación de una enfermedad de base.

Para prevenir el daño renal agudo en el anciano es necesario abordar los factores de riesgo prevenibles con especial énfasis en la medicación; reduciendo el número de fármacos recetados (para evitar la cascada terapéutica que desencadena el tratamiento de los efectos secundarios de otros fármacos), reduciendo el número de administraciones del fármaco o ajustando su dosis de forma individualizada. La hidratación es otro aspecto importante a tener en cuenta en el paciente de edad avanzada ya que por se existe tendencia a la hipodipsia, que acompañada al efecto de los diuréticos o de procesos intercurrentes pueden desencadenar, fácilmente, un fallo prerrenal. De hecho, la hidratación constituye el principal recurso terapéutico y preventivo tanto en la nefropatía por contrastes como en la precipitación intratubular de cristales tras altas dosis de quimioterápicos, para lograr un adecuado flujo sanguíneo y de oxigenación renal.

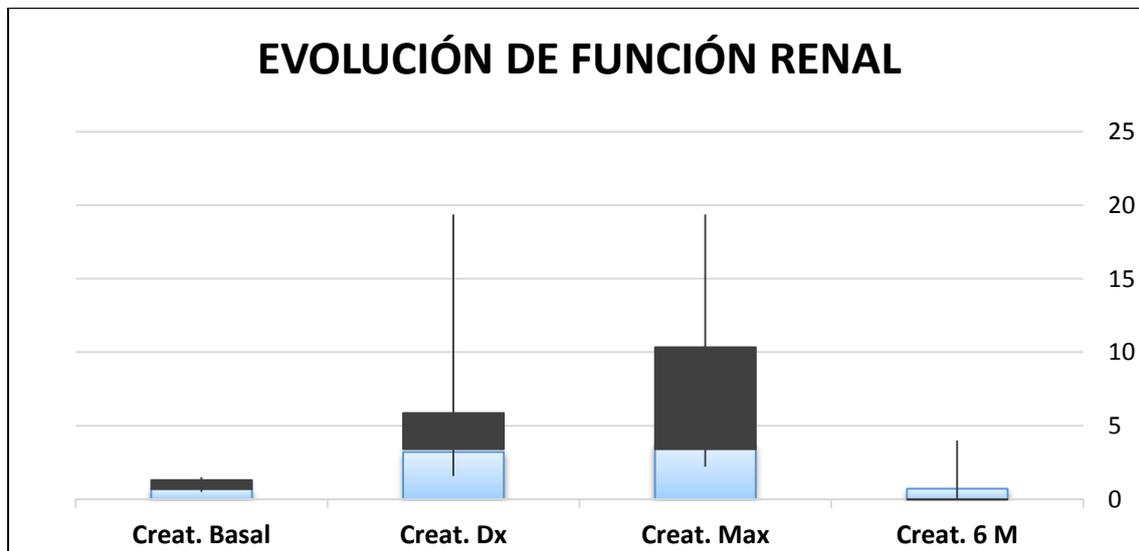
El fallo renal agudo puede no tener consecuencias renales posteriores y lograrse una recuperación completa, pero también puede desencadenar secuelas que acarreen una enfermedad renal crónica en un riñón poco adaptable a los cambios como ocurre en los ancianos. La edad avanzada, el sexo femenino, la enfermedad renal crónica, la etiología renal del FRA y la tardía iniciación de la terapia renal sustitutiva o el uso intermitente de ésta, se han relacionado con una disminución de la recuperación del cuadro. Aunque no exista recuperación completa del filtrado glomerular basal, estos pacientes deben ser controlados de forma cercana ya que debido a las características propias de este grupo poblacional, conllevan a un aumento del riesgo de mortalidad.

RESULTADOS DE LA SERIE VALDECILLA

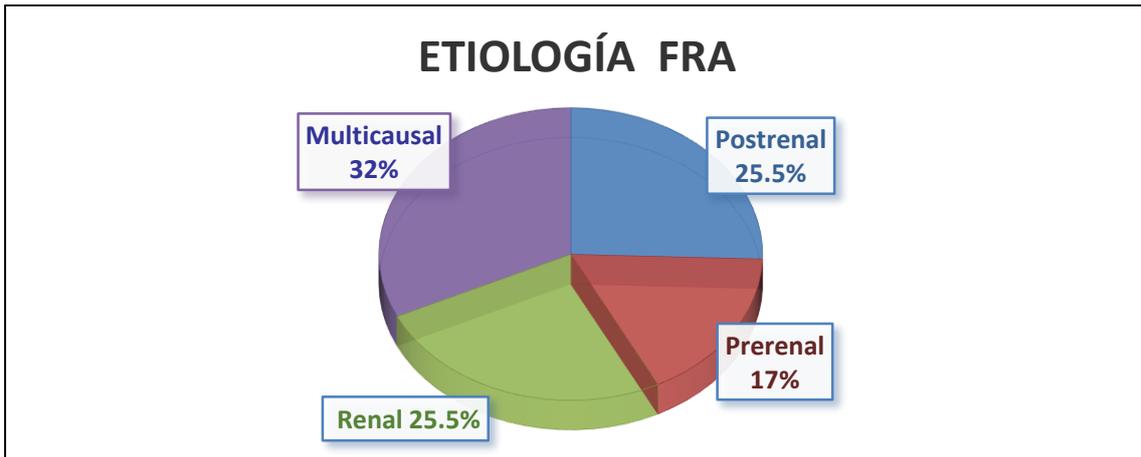
Se revisaron datos clínicos y analíticos de 436 pacientes que constituyen todos los individuos incluidos en la base de datos del servicio de nefrología del HUMV durante el periodo 1/01/2014 a 30/06/2014. Entre ellos se encontraron 47 pacientes (10.7%) que cumplían con los criterios de inclusión establecidos en el apartado de material y métodos.

La edad media de estos pacientes al diagnóstico era de 78 +/-7.4 años, con rango entre 65 y 92 años. La distribución por sexos incluía a 21 hombres (44.7%) y 26 mujeres (55.3%).

En cuanto a la evolución de su función renal, la creatinina media basal fue de 0.93mg/dl +/- 0.26mg/dl con rango 0.5-1.5mg/dl. La creatinina media al diagnóstico fue de 5.03mg/dl +/- 3.46mg/dl con rango 1.72-19.38. La creatinina media máxima fue de 5.56mg/dl +/- 3.45mg/dl con rango 2.2-19.38 mg/dl. La creatinina media a los 6 meses (excluyendo los casos de exitus) fue de 1.29mg/dl +/- 0.75mg/dl con rango 0.42-4mg/dl.

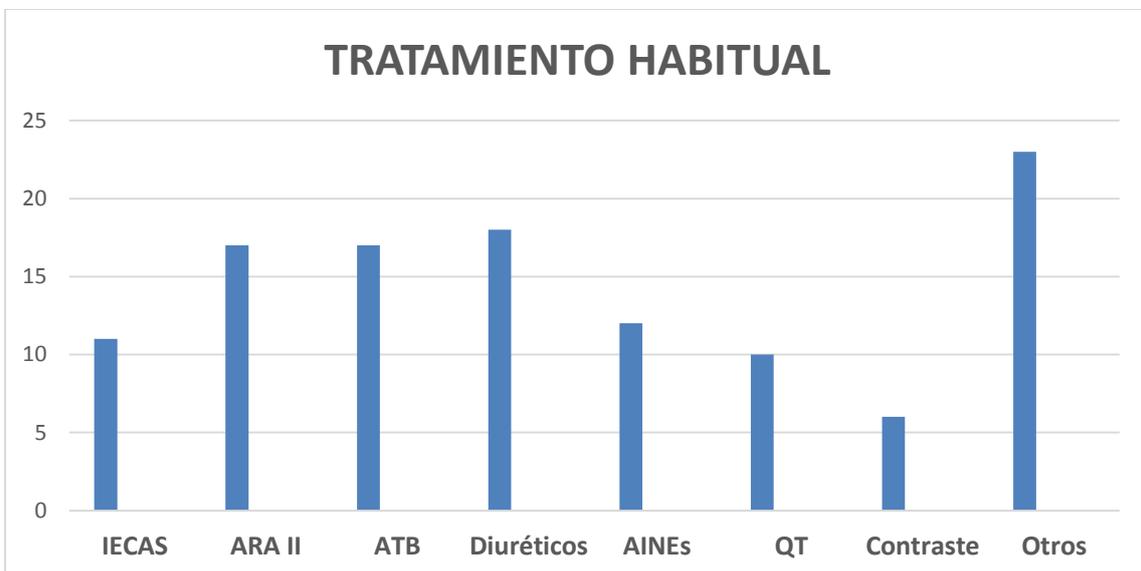


Como causa final del daño renal agudo se diagnosticaron 8 FRA de causa prerrenal (17%), 12 casos de FRA renal o parenquimatoso (25.5%), 12 FRA postrenal (25.5%) y 15 pacientes (32%) que presentaron un FRA multicausal con componente prerrenal junto a uso de nefrotóxicos que produjeron daño parenquimatoso.

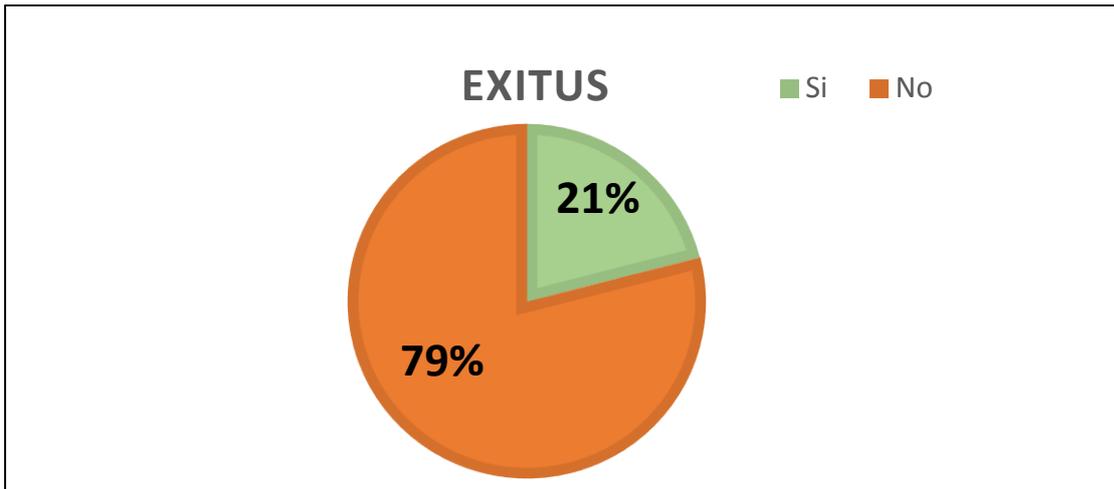


La hipertensión arterial estaba presente en 39 pacientes (83%), mientras que la diabetes mellitus estaba presente en 17 pacientes (36.2%). Tan sólo 7 pacientes (15%) no padecían diabetes mellitus ni hipertensión arterial.

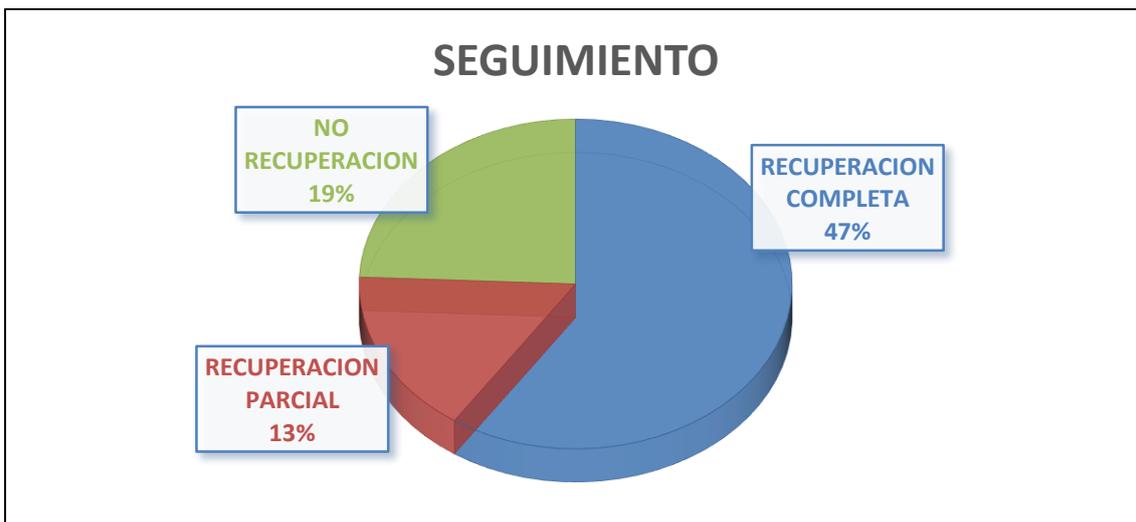
El tratamiento habitual de los pacientes estudiados incluía IECAS tomados por 11 pacientes (23.4%), ARA II tomados por 17 pacientes (36.2%), AINEs en 12 pacientes (25%), antibióticos en 17 pacientes (36.2%) y diuréticos en 18 pacientes (38.3%). 6 pacientes (12.7%) habían recibido en los días previos contrastes radiológicos. En cuanto a otros fármacos administrados de forma concomitante al episodio destacan los quimioterápicos en 10 pacientes (21.3%) junto a otros como los hipolipemiantes, digoxina, beta bloqueantes, hipouricemiantes en 23 pacientes (49%).



El pronóstico de los pacientes concluyó con el fallecimiento de 10 pacientes (21%) antes de la normalización de su función renal.



En lo referente a la evolución tras el daño renal agudo se observó que 22 pacientes (47%) experimentaron una recuperación completa con una función renal (igual a la previa al FRA). Mientras que 6 pacientes (13%) tuvieron una recuperación parcial de su función renal con un nivel de creatinina superior al basal pero inferior a 1.5 mg/dl. No se recuperó la función renal en 9 pacientes (19%) manteniendo un nivel de creatinina superior a 1.5 mg/dl tras 6 meses de seguimiento. La creatinina media a los 6 meses del episodio fue de 1.29 mg/dl +/- 0.75 mg/dl.



En gran parte de los pacientes, refiriéndonos al grueso de los fracasos de causa prerrenal, renal y muticausal, nos encontramos ante un perfil de paciente pluripatológico con una enfermedad intercurrente que desencadena un deterioro agudo de la función renal. Ante el contexto de una deshidratación por vómitos, diarrea o sepsis se dispara el aclaramiento de creatinina y se agrava la situación por el efecto de los fármacos nefrotóxicos no ajustados a la situación del paciente.

DISCUSIÓN

La incidencia del FRA en la población anciana no es un dato bien conocido, principalmente por la dificultad de establecer estudios al respecto. La complicación más frecuente es la elevada tasa de pérdidas ya que al tratarse de población anciana el análisis de su evolución a largo plazo, no es posible por acortamiento de su esperanza de vida.

Como ya se ha mencionado con anterioridad, algunos estudios han determinado como incidencia del FRA en la comunidad de Madrid de 200 casos por millón de habitantes-año (3). Si pensamos que la comunidad de Cantabria posee 588.656 habitantes mientras que en Madrid existen 6.454.440 habitantes, podremos establecer una visión aproximada de la incidencia de FRA. Por tanto, si en un año se diagnostican 1200 casos de FRA en toda la comunidad Madrid, en Cantabria esperaríamos aproximadamente unos 120 casos en un año. En nuestro estudio, se han revisado únicamente los casos que fueron resueltos por el servicio de nefrología del HUMV durante seis meses y se han obtenido un total de 47 casos. Los datos esperables se refieren a la población general sin estratificar por edades y abarcarían toda la comunidad autónoma. Por lo que, a grandes rasgos, la incidencia resultante de FRA en ancianos que atiende este hospital es bastante elevada.

Otra de las dificultades que presentan los estudios en ancianos es el enmascaramiento del daño renal, es decir, la presencia de pluripatología de base hace difícil discernir cual fue la causa inicial del daño ya que a menudo la presentación clínica y los síntomas se superponen contribuyendo al retraso diagnóstico.

Por otro lado, actualmente los ancianos se encuentran polifarmacotizados, en muchos casos llevan de forma concomitante fármacos potencialmente nefrotóxicos o no ajustados a su función renal por lo que hacen frecuente los episodios de daño renal. Pero del mismo modo, existe una tendencia de los médicos a “farmacotizar” prácticamente cualquier afección incluso cuando no está indicado su uso y de la propia población que se autoprescribe fármacos sin consultar con ningún especialista y que pueden ayudar a la provocación de daño renal o de cualquier otro órgano. Sin mencionar, que en individuos de edades avanzadas con demencia son frecuentes los errores en la administración de fármacos e incluso en individuos con problemas de visión son comunes estos descuidos.

Otro aspecto a tener en cuenta en estos pacientes, como ya se ha mencionado en apartados anteriores, son los cambios fisiológicos de la función renal que tienen lugar durante el proceso de envejecimiento (reducción fisiológica del filtrado glomerular, escaso valor de la creatinina sérica como índice aislado de la función renal). Estos cambios junto a la menor capacidad de metabolización de los fármacos hacen a este grupo de edad más predispuesto a una claudicación renal ante la aparición de un proceso intercurrente en principio banal.

En conclusión, teniendo en cuenta todo lo anterior, la incidencia que esperaríamos es menor de la real. Además, los resultados del estudio muestran como principal causa de FRA, la causa renal y prerrenal que sí apoyarían a lo ya comentado, aunque en nuestros

resultados un cuarto de los pacientes presentaba causa obstructiva (teóricamente cabría esperar en un menor número de casos dada su relativa poca frecuencia como causa de FRA).

Por último, en cuanto a la evolución del proceso tras el tratamiento, pese a tratarse de una población anciana, el 19.2% de los pacientes no recuperó su función renal mientras que sería de esperar un porcentaje más elevado teniendo en cuenta que la edad es un factor de riesgo de complicaciones y del riesgo de morbi-mortalidad a largo plazo. Se experimentó un porcentaje de exitus 21.3% en los seis meses posteriores al episodio que podrían relacionarse con secuelas renales que precipitaran la descompensación de una situación clínica complicada. No obstante, la mayoría de los pacientes que sobrevivieron experimentaron una recuperación completa de su función renal.

El FRA es un proceso de gran frecuencia que debe tenerse en cuenta a la hora de pautar un tratamiento farmacológico, especialmente si se administra en individuos de edad avanzada. Así como la posibilidad de descompensación renal más temprana en ancianos ante un episodio intercurrente.

La edad es por tanto un claro factor de riesgo a desarrollar daño renal agudo no sólo por los cambios fisio-anatómicos del riñón anciano sino también debido a la mayor prevalencia de enfermedades crónicas y de tratamientos agresivos. El diagnóstico y actuación precoz del FRA así como las estrategias preventivas preceptivas son la mejor arma para disminuir las secuelas del FRA en el riñón de un individuo de edad avanzada y disminuir así la tasa de morbi-mortalidad.

CONCLUSIONES

- El FRA es una complicación frecuente en el anciano.
- En muchas ocasiones es de origen multifactorial.
- Alta incidencia de FRA en pacientes polimedicados.
- El diagnóstico y actuación precoz así como la prevención son la mejor arma para disminuir la incidencia y las secuelas del mismo en el anciano.
- Ante un episodio intercurrente, posibilidad de descompensación renal más temprana en ancianos.

BILIOGRAFÍA

- (1) Pascual J, Liano F. Causes and prognosis of acute renal failure in the very old. Madrid Acute Renal Failure Study Group. J Am Geriatr Soc 1998 Jun;46(6):721-5.
- (2) Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. J Am Soc Nephrol 2003 Apr;14(4):1022-30.

- (3) Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996 Sep;50(3):811-8.
- (4) Pascual J, Orofino L, Liano F, Marcen R, Naya MT, Orte L, et al. Incidence and prognosis of acute renal failure in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1990 Jan;38(1):25-30.
- (5) Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012 Mar;2(1):19-36.
- (6) Porter GA. Risk factors for toxic nephropathies. *Toxicol Lett* 1989 Mar;46(1-3):269-79.
- (7) Yilmaz R, Erdem Y. Acute kidney injury in the elderly population. *Int Urol Nephrol* 2010 Mar;42(1):259-71.
- (8) Abdel-Kader K, Palevsky PM. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009 Aug;25(3):331-58.
- (9) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 Aug 17;294(7):813-8.
- (10) Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999 May 31;106(5B):13S-24S.
- (11) Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int* 2011 Jan;79(1):33-45.
- (12) Levin ML. Aminoglycoside nephrotoxicity: keys to prevention. *J Crit Illn* 1994 Oct;9(10):911-2, 915.
- (13) Dovas S, Liakopoulos V, Papatheodorou L, Chronopoulou I, Papavasiliou V, Atmatzidis E, et al. Acute renal failure after antibiotic-impregnated bone cement treatment of an infected total knee arthroplasty. *Clin Nephrol* 2008 Mar;69(3):207-12.
- (14) Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA, Musher DM. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *J Antimicrob Chemother* 2012 May;67(5):1271-7.
- (15) van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 Feb;57(2):734-44.
- (16) Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:457-68.
- (17) Stratta P, Lazzarich E, Canavese C, Bozzola C, Monga G. Ciprofloxacin crystal nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2007 Aug;50(2):330-5.
- (18) Justo JA, Bosso JA. Adverse reactions associated with systemic polymyxin therapy. *Pharmacotherapy* 2015 Jan;35(1):28-33.

- (19) Becker BN, Schulman G. Nephrotoxicity of antiviral therapies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996 Jul;5(4):375-9.
- (20) Kalyesubula R, Perazella MA. Nephrotoxicity of HAART. *AIDS Res Treat* 2011;2011:562790.
- (21) Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J. Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. *J Am Soc Nephrol* 1995 Aug;6(2):154-64.
- (22) Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008 Dec;74(11):1385-93.
- (23) Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Feb;4(2):481-508.
- (24) Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000 Aug;11(8):1439-48.
- (25) Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. *Clin Nephrol* 2007 Aug;68(2):65-72.
- (26) Dickenmann M, Oetli T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis* 2008 Mar;51(3):491-503.
- (27) Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004 Dec;44(6):1000-7.
- (28) Rauf AA, Long KH, Gajic O, Anderson SS, Swaminathan L, Albright RC. Intermittent hemodialysis versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in the intensive care unit: an observational outcomes analysis. *J Intensive Care Med* 2008 May;23(3):195-203.
- (29) Yang B, Xu J, Xu F, Zou Z, Ye C, Mei C, et al. Intravascular administration of mannitol for acute kidney injury prevention: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(1):e85029.
- (30) Brienza N, Malcangi V, Dalfino L, Trerotoli P, Guagliardi C, Bortone D, et al. A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit Care Med* 2006 Mar;34(3):707-14.
- (31) Gao J, Chen MJ, Wang XY, Wang HX, Zhuo L. Risk factors and prognosis of acute kidney injury in adult hospitalized patients: a two year outcome. *Minerva Urol Nefrol* 2014 Dec 17.
- (32) Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008 Aug;52(2):262-71.

- (33) Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009 Jan;20(1):223-8.
- (34) Fliser D. Ren sanus in corpore sano: the myth of the inexorable decline of renal function with senescence. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Mar;20(3):482-5.
- (36) Aguilar, F, Bisbal, O y C, Gomez. Hospital Universitario 12 de Octubre. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Madrid : MSD, 2012.