

NEFROLOGIA



Guías SEN

ACTUACIÓN EN EL FRACASO RENAL AGUDO

Editores especiales

Francisco Javier Gaínza y Fernando Liaño García

• TEMA 1 Definiciones de FRA y terminología	1	• TEMA 5 Tratamiento sustitutivo de la Función Renal	109
<i>F. Liaño García, L. E. Álvarez Rangel y E. Junco</i>		<i>F. J. Gaínza, J. A. Sánchez-Izquierdo, E. Poch, F. Maduell, C. Solozábal, A. Otero, M. E. Herrera Gutiérrez, A. Roglan, G. García-Erauxkin, E. González Parra y E. Junco</i>	
• TEMA 2 Epidemiología y pronóstico: escalas matemáticas de severidad y predicción de riesgo de FRA	15	• TEMA 6 Técnicas extracorpóreas adicionales en el paciente crítico	193
<i>F. Liaño García, L. E. Álvarez Rangel, J. R. Rodríguez Palomares y A. Candela Toha</i>		<i>M. E. Herrera Gutiérrez y J. Maynar</i>	
• TEMA 3 Prevención Primaria	41	• TEMA 7 Nutrición en el FRA y dosificación de fármacos en técnicas extracorpóreas	211
<i>S. Cigarrán Guldrís, C. Bernis Carro, A. Otero González y E. González Parra</i>		<i>S. Cigarrán Guldrís y J. Maynar</i>	
• TEMA 4 Prevención Secundaria y Manejo Conservador del FRA	81	• TEMA 8 FRA en Pediatría	257
<i>C. Bernis Carro, F. J. Gaínza, G. García-Erauxkin, J. Á. Sánchez-Izquierdo y J. I. Minguela</i>		<i>N. Gallego y P. Dorao</i>	



Edición y Administración
GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

Paseo del Pintor Rosales, 26
28008 Madrid
Tel.: 915 420 955. Fax: 915 595 172

Periodicidad

NEFROLOGÍA publica 6 números al año más el suplemento del Congreso de la Sociedad. Además publican a lo largo del año diferentes números extraordinarios de carácter monográfico

Suscripciones

GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

Correo electrónico (Dpto. Suscripción)
suscripciones@grupoaulamedica.com

Internet

www.grupoaulamedica.com
www.libreriasaulamedica.com

Precios suscripción

La suscripción anual para la revista NEFROLOGÍA es 6 números más 1 suplemento al año:

- Profesional 110,00 €*
- Institución 150,00 €*

*Estos precios no incluyen IVA ni gastos de envío

Cambio de domicilio

Debe comunicarse a nuestro departamento de suscripciones.

Depósito Legal
M.10.667-1989

ISSN
0211-6995

La revista **Nefrología** está impresa en papel libre de ácido, norma ISO 9706

Publicación autorizada como soporte válido: 22/05-R-CM

www.grupoaulamedica.com

GRUPO AULA MÉDICA, S.L. - 2007



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE EDITORIALES DE PUBLICACIONES PERIÓDICAS

Miembro de la:



FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE LA PRENSA INTERNACIONAL

COMITÉ DE REDACCIÓN

Javier Arrieta
Aleix Cases
Francisco José Gómez Campderá
Francisco Maduell

Rafael Marín
Juan Navarro
Luis Pallardó
Francisco Rivera

COMITÉ EDITORIAL

J. M. Alcázar • P. Aljama • A. Alonso • J. Alsina • F. Álvarez Ude • F. Anaya • J. Aranzábal • M. D. Arenas • M. Arias • G. de Arriba • M. A. Bajo • P. Barceló • A. Barrientos • G. Barril • C. Bernis • F. J. Borrego • J. Bustamante • L. M. Callís • J. M. Campistol • J. Cannata • A. Caralps • F. Caravaca • C. Caramelo • D. del Castillo • A. Darnell • J. Díez • J. Egido • P. Errasti • C. de Felipe • E. Fernández Giráldez • M. A. Frutos • P. Gallar • N. Gallego • P. García Cosmes • F. García Martín • S. García de Vinuesa • M. A. Gentil • P. Gómez Fernández • M. T. González • M. González Molina • A. Gonzalo • J. L. Górriz • J. M. Griñó • J. A. Herrero • E. Huarte • D. Jarillo • L. A. Jiménez del Cerro • S. Lamas • I. Lampreabe • R. Lauzurica • X. M. Lens • F. Liaño • J. M. López Gómez • E. López de

Novales • J. M. López Novoa • V. Lorenzo • J. Lloveras • B. Maceira • J. F. Macías • R. Marcén • E. Martín Escobar • A. L. Martín de Francisco • A. Martín Malo • A. Martínez Castela • A. Mazuecos • B. Miranda • J. Montenegro • J. Mora • J. M. Morales • M. Navarro • A. Oliet • J. Olivares • L. M. Orte • F. Ortega • J. Ortuño • A. Palma • J. Pascual • R. Peces • V. Pérez Bañasco • M. Pérez Fontán • A. Pérez García • R. Pérez García • L. Piera • J. J. Plaza • M. Praga • C. Quereda • L. Revert • M. E. Rivera • J. L. Rodicio • A. Rodríguez Jornet • J. C. Rodríguez Pérez • D. Rodríguez Puyol • J. Rodríguez Soriano • D. Sánchez Guisande • R. Selgas • A. Serra • L. Sánchez Sicilia • J. M. Simón • J. M. Taberner • A. Tejedor • J. Teixidó • J. L. Teruel • A. Torres • F. A. Valdés • A. Vallo • A. Vigil

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Dr. Rafael Matesanz
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
28034 Madrid



Sociedad Española de Nefrología



Comité Organizador

Presidente

Evaristo José Fernández Ruiz

Secretario

César Ramón Rodríguez

Vocales

Beatriz Benavides Almela
 Antonio Cano leal
 Rosario del Castillo Gámez
 María Dolores Fernández Marchena
 Antonio Luis García Herrera
 Miguel Ángel García Pérez
 María del Carmen Hernández Romero
 Antonio Lozano Díaz
 Pedro Luis Quirós Ganga
 Carolina Tejada Medina
 Fernando Vallejo Quiñones

Junta Directiva

Sociedad Española de Nefrología

Presidente

Ángel L. Martín de Francisco

Vicepresidente

Rafael Pérez-García

Secretario

Roberto Alcázar

Tesorero

Joan Fort

Vocales

María Antonia Álvarez de Lara
 Emilio González Parra
 Concepción Laviades
 Alfonso Otero

Director Revista Nefrología

Rafel Matesanz

Coordinador de Registro

Fernando García López

Coordinadores de Investigación

Mariano Rodríguez Portillo
 Armando Torres

Coordinador del Comité de Selección

Aleix Cases

Información general

SECRETARÍA DE LA SEN

c/ Magallanes, 36 - 39007 Santander
 Tel. 902 929210 - Fax: 942 231058
 E-mail: senefro@senefro.org

AGENCIA DE VIAJES

Viajes y Congesos Aforo, S. A.

C/ Magallanes, 36 - 39007 Santander
 Tel. 942 230627 - 902 116513 - Fax: 942 231058
 E-mail: nefrologia@aforosl.com

COMITÉ ORGANIZADOR

Hospital Universitario Puerto Real
 Ctra. Nacional IV, km. 665
 11510 Puerto Real (Cádiz)

SEDE

Palacio de Congresos de Cádiz
 c/ Plocio, s/n
 11006 Cádiz

Sociedad Española de Nefrología



DIRECTOR Y REDACTOR JEFE

Rafael Matesanz

DIRECTORES HONORARIOS

Luis Hernando
David Kerr

NEFROLOGÍA se publicará habitualmente en castellano, con resumen amplio en inglés de todos los originales, además del resumen en castellano.

Para autores extranjeros existe la posibilidad de publicar en inglés, con su resumen correspondiente, y otro más amplio en castellano.

Aparecerán seis números ordinarios al año, más un número variable de suplementos dedicados a recoger los resúmenes de la reunión nacional de la SEN, temas monográficos u otros aspectos de interés, a juicio del Comité de Redacción. Cada número ordinario comprenderá: Editoriales: puesta al día resumida o asunto general de interés. Controversias en NEFROLOGÍA: opiniones contrapuestas de expertos sobre temas de actualidad. Originales: experimentales o clínicos, ocho a diez. Casos clínicos: no más de tres por número. Cartas al director: no más de 500 palabras. Crítica de libros: se analizarán aquellos que se reciban en la redacción de la revista. Anuncio de reuniones nacionales o internacionales y otras informaciones de interés.

Los sumarios de NEFROLOGÍA son reproducidos en *Current Contents-Clinical Practice*, *Current Advances in Biological Sciences* y en otras publicaciones del ISI; los resúmenes, en *Excerpta Medica*. Incluida en Index Medicus y Medline.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA

Villanueva, 11. 28001 MADRID

JUNTA DIRECTIVA

Presidente

Ángel Luis Martín de Francisco

Vicepresidente

Rafael Pérez García

Secretario

Roberto Alcázar

Tesorero

Joan Fort

Vocales

M.^a Antonia Álvarez de Lara

Alfonso Otero

Concepción Laviades

Emilio González Parra

Coordinador de Registro

Fernando García López

Coordinador de Investigación

Armando Torres (clínica)

Mariano Rodríguez Portillo (básica)

Director de la Revista Nefrología

Rafael Matesanz

Correo electrónico: senefro@senefro.org

Internet SEN: <http://www.senefro.org>

Internet NEFROLOGÍA:

<http://www.aulamedicamultimedia.com/sen/revista>



Sociedad
Española de
Nefrología

Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología



SUMARIO

Guías SEN GUÍAS DE ACTUACIÓN EN EL FRACASO RENAL AGUDO

EDITORES ESPECIALES

Francisco Javier Gaínza y Fernando Liaño García

TEMA 1

DEFINICIONES DE FRA Y TERMINOLOGÍA

1.1. Definiciones de insuficiencia renal aguda

F. Liaño García, L. E. Álvarez Rangel y E. Junco

TEMA 2

EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO: ESCALAS MATEMÁTICAS DE SEVERIDAD Y PREDICCIÓN DE RIESGO DE FRA

2.1. Epidemiología de la insuficiencia renal aguda

F. Liaño García, L. E. Álvarez Rangel y J. R. Rodríguez Palomares

2.2. Pronóstico en la insuficiencia renal aguda

F. Liaño García y J. R. Rodríguez Palomares

2.3. Predicción de riesgo del fracaso renal agudo

Á. Candela Toha

TEMA 3

PREVENCIÓN PRIMARIA

3.1. Hidratación y fluidoterapia: coloides y cristaloides

S. Cigarrán Guldrís

3.2. Prevención de la nefropatía por contraste (NC)

C. Bernis Carro

3.3. Nefrotoxicidad por xenobióticos y agentes biológicos

A. Otero González

3.4. Prevención de FRA asociado a depósitos intratubulares de origen endógeno: rabdomiólisis, mieloma múltiple y síndrome de lisis tumoral

E. González Parra

TEMA 4

PREVENCIÓN SECUNDARIA Y MANEJO CONSERVADOR DEL FRA

4.1. Diuréticos en el fracaso renal agudo

C. Bernis Carro y F. J. Gaínza de los Ríos

4.2. Utilización de dopamina y fenoldopam

G. García-Erauzkin

4.3. Utilización de noradrenalina y vasopresina en la prevención secundaria y el manejo conservador del fracaso renal agudo

J. Á. Sánchez-Izquierdo

4.4. Papel de los factores natriuréticos (atrial y urodilatina) y antagonistas de la endotelina

J. I. Minguela





SUMARIO

TEMA 5

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCIÓN RENAL

- 5.1. **Indicaciones actuales de depuración extracorpórea en el paciente agudo**
F. J. Gaínza y J. Á. Sánchez-Izquierdo
- 5.2. **Membranas en el fracaso renal agudo**
E. Poch y F. Maduell
- 5.3. **Hemodiálisis intermitente**
 - 5.3.1. **Dosis de diálisis en el fracaso renal agudo**
E. Poch y F. Maduell
 - 5.3.2. **Material recomendado para tratamiento de aguas para unidades pequeñas**
C. Solozábal y A. Otero
- 5.4. **Técnicas Continuas de Depuración Extracorpórea (TCDE)**
 - 5.4.1. **Dosificación y modalidades de las TCDE**
J. Á. Sánchez-Izquierdo
 - 5.4.2. **Monitores de técnicas continuas de depuración renal**
F. J. Gaínza
 - 5.4.3. **Líquidos de reinfusión y diálisis**
M. E. Herrera Gutiérrez
 - 5.4.4. **Problemas de coagulación de los circuitos extracorpóreos y estrategias para mejorar la duración de los filtros**
F. J. Gaínza
- 5.5. **Técnicas mixtas de depuración extrarrenal y transición de técnicas continuas a discontinuas**
A. Roglan y G. García-Erauzkin
- 5.6. **Logística e implantación de programas de TCDE**
A. Otero González, E. González Parra y F. J. Gaínza
- 5.7. **Complicaciones de las técnicas renales sustitutivas**
F. J. Gaínza y E. Junco

TEMA 6

TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS ADICIONALES EN EL PACIENTE CRÍTICO

- 6.1. **MARS, diálisis con albúmina y otros sistemas bioartificiales**
M. E. Herrera Gutiérrez y J. Maynar
- 6.2. **Sistemas adsorbente y mixtos: su papel en la sepsis**
M. E. Herrera Gutiérrez y J. Maynar

TEMA 7

NUTRICIÓN EN EL FRA Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS

- 7.1. **Nutrición en el paciente con fracaso renal agudo (FRA)**
S. Cigarrán Guldrís
- 7.2. **Concepto de aclaramiento extracorpóreo y fracción de aclaramiento extracorpóreo: conceptos farmacocinéticos y ajuste de dosis en técnicas continuas**
J. Maynar

TEMA 8

FRA EN PEDIATRÍA

- 8.1. **Fracaso renal agudo en el paciente pediátrico**
N. Gallego y P. Dorao





CONTENTS

SEN Guidelines

PRACTICE GUIDELINES IN ACUTE RENAL FAILURE

SPECIAL EDITORS

Francisco Javier Gainza and Fernando Liaño García

TOPIC 1

DEFINITIONS OF ARF AND TERMINOLOGY

1.1. Definitions of acute renal failure

F. Liaño García, L. E. Álvarez Rangel and E. Junco

TOPIC 2

EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS: MATHEMATICAL SEVERITY SCALES AND ARF RISK PREDICTION

2.1. Epidemiology of acute renal failure

F. Liaño García, L. E. Álvarez Rangel and J. R. Rodríguez Palomares

2.2. Prognosis in acute renal failure

F. Liaño García and J. R. Rodríguez Palomares

2.3. Prediction of acute renal failure risk

Á. Candela Toha

TOPIC 3

PRIMARY PREVENTION

3.1. Hydration and fluid therapy: colloids and crystalloids

S. Cigarrán Guldrís

3.2. Prevention of contrast-induced nephropathy (CN)

C. Bernis Carro

3.3. Nephrotoxicity due to xenobiotics and biological agents

A. Otero González

3.4. Prevention of ARF associated to endogen intra-tubular deposits: rhabdomyolysis, multiple myeloma, and tumor lysis syndrome

E. González Parra

TOPIC 4

SECONDARY PREVENTION AND CONSERVATIVE MANAGEMENT OF ARF

4.1. Diuretics in acute renal failure

C. Bernis Carro and F. J. Gainza de los Ríos

4.2. Use of dopamine and fenoldopam

G. García-Erauzkin

4.3. Use of noradrenaline and vasopresin in secondary prevention and conservative management of acute renal failure

J. Á. Sánchez-Izquierdo

4.4. Role of natriurético factors (atrial and urodilatin) and endothelin antagonists

J. I. Minguela





CONTENTS

TOPIC 5 RENAL FUNCTION REPLACEMENT THERAPY

- 5.1. **Current indications of extracorporeal depuration in acute patients**
F. J. Gaínza and J. Á. Sánchez-Izquierdo
- 5.2. **Membranes in acute renal failure**
E. Poch and F. Maduell
- 5.3. **Intermittent hemodialysis**
 - 5.3.1. **Dialysis dose in acute renal failure**
E. Poch and F. Maduell
 - 5.3.2. **Recommended material for water management in small units**
C. Solozábal and A. Otero
- 5.4. **Continuous techniques of extracorporeal depuration (CTED)**
 - 5.4.1. **Dosing and CTED modalities**
J. Á. Sánchez-Izquierdo
 - 5.4.2. **Monitoring devices of continuous techniques of renal depuration**
F. J. Gaínza
 - 5.4.3. **Reinfusion and dialysis fluids**
M. E. Herrera Gutiérrez
 - 5.4.4. **Coagulation problems in extracorporeal circuits and strategies for improving filters duration**
F. J. Gaínza
- 5.5. **Mixed techniques of extra-renal depuration and transition from continuous to discontinuous techniques**
A. Roglan and G. García-Erauzkin
- 5.6. **Logistics and implementation of CTED schedules**
A. Otero González, E. González Parra and F. J. Gaínza
- 5.7. **Complications renal replacement techniques**
F. J. Gaínza and E. Junco

TOPIC 6 ADDITIONAL EXTRACORPOREAL TECHNIQUES IN CRITICALLY ILL PATIENTS

- 6.1. **MARS, albumin dialysis and other bioartificial systems**
M. E. Herrera Gutiérrez and J. Maynar
- 6.2. **Adsorbent and mixed systems: their role in sepsis**
M. E. Herrera Gutiérrez and J. Maynar

TOPIC 7 NUTRITION IN ARF AND DRUG DOSING IN EXTRACORPOREAL TECHNIQUES

- 7.1. **Nutrition in acute renal failure (ARF) patients**
S. Cigarrán Guldrís
- 7.2. **The concept of extracorporeal clearance and extracorporeal clearance fraction: pharmacokinetic concepts and dose adjustment with continuous techniques**
J. Maynar

TOPIC 8 ARF IN PEDIATRIC PATIENTS

- 8.1. **Acute renal failure in pediatric patients**
N. Gallego and P. Dorao





NORMAS

SÓLO SE ACEPTAN ESCRITOS
PARA NEFROLOGÍA A TRAVÉS
DE INTERNET



Sociedad
Española de
Nefrología

NEFROLOGIA es la publicación oficial de la **Sociedad Española de Nefrología**. Publica al año 6 números ordinarios y una serie de monográficos sobre temas de actualidad, siempre a juicio del Comité de Redacción. Uno de estos monográficos estará dedicado a publicar los resúmenes enviados al Congreso anual de la **SEN**.

CONTENIDOS

La revista **NEFROLOGIA** publicará de manera habitual los siguientes contenidos:

- Editoriales
- Comentarios editoriales
- Formación continuada/Revisiones
- Registros/Estadísticas
- Foros
- Originales
- Casos Clínicos
- Cartas al Editor
- Resúmenes de Congresos
- Recensiones bibliográficas
- Cualquier otro formato que a juicio del Comité de Redacción resulte de interés para los lectores de **NEFROLOGIA**

El envío de un trabajo a la revista implica que es original, no ha sido publicado, excepto en forma de resumen, y enviado únicamente a **NEFROLOGIA**. También que, de ser aceptado, queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación total o parcial deberá ser autorizada por el Director de la misma. Antes de ser publicado cualquier trabajo deberá ser informado positivamente por al menos dos expertos en el asunto tratado. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original.

MANUSCRITOS ENVIADOS A LA REVISTA

Trabajos originales:

- a) Texto redactado **en español** (castellano), con un resumen en el mismo idioma y otro mas amplio (hasta 400 palabras) en inglés encabezado por la traducción del título en este idioma. **Para los autores no hispano-parlantes** cabe la posibilidad de enviarlo en inglés con un resumen amplio (no más de 400 palabras) en español. No se admitirán trabajos en ningún otro idioma. **En ningún caso, el texto deberá tener una extensión superior a 5.000 palabras.**
- b) La presentación del trabajo se hará de la forma siguiente:

1. **Título completo** del trabajo y un **título corto** para encabezar la pagina (no más de 50 letras, incluidos espacios).
2. **Inicial y primer apellido de los autores.** Solo en el caso de que el primer apellido sea muy frecuente se utilizara también el segundo.
3. **Servicio y centro donde se ha realizado el trabajo.** En el caso de ser varios los servicios, identificar los autores pertenecientes a cada uno con asteriscos.
4. **Persona (nombre completo) y señas a quien debe ser enviada la correspondencia, con su dirección de Correo Electrónico.** Estas señas serán las que figuraran al pie de la primera página del trabajo impreso, en caso de publicación.
5. **Declaración de los autores**

Los autores firmantes, al enviar un trabajo a **NEFROLOGIA** asumen la siguiente declaración:

- 1) Haber participado en el diseño, realización o análisis e interpretación de los resultados del trabajo
- 2) Haber participado en la redacción del mismo o en la revisión de su contenido intelectual.
- 3) Aprobar la forma final del trabajo que se adjunta a esta declaración.
- 4) Aprobar su envío para publicación en **NEFROLOGIA**.
- 5) Que las fuentes de financiación están expresamente declaradas en el trabajo (sobre todo aquellas que pudieran plantear un conflicto de intereses).
- 6) Que las personas que se citan en los agradecimientos han dado su aprobación para ello.
- 7) Que el artículo no ha sido publicado en ninguna otra revista ni enviado para publicación simultáneamente.
- 8) Que se cede a **NEFROLOGIA** la propiedad intelectual del trabajo, así como el derecho a permitir la reproducción de datos o ilustraciones en otras publicaciones.
- 9) Se entiende que cada uno de los firmantes se responsabiliza del contenido del texto.



NORMAS

6. Hoja de Resúmenes

Resumen español: Hasta **300 palabras**. Deberá ser comprensible por sí mismo, sin ninguna referencia al texto, citas bibliográficas ni abreviaturas. Al final del resumen se añadirá hasta un máximo de **seis palabras clave**.

Resumen en inglés con título completo; deberá ser más explicativo, no más de **400 palabras**; podrá hacer referencia a tablas o figuras. **Incluirá hasta un máximo de seis palabras clave en inglés.**

7. Texto

Constará de los siguientes apartados:

- 1) **Introducción.**
- 2) **Material y métodos.**
- 3) **Resultados.**
- 4) **Discusión.**
- 5) **Bibliografía.** Se utilizarán las normas del estilo **Vancouver**.
- 6) **Pies de figuras:** Vendrán en página independiente, según el orden en que son mencionadas en el texto. Serán breves y muy precisos, ordenando al final por orden alfabético las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición.
- 7) **Tablas:** Se enumerarán por cifras romanas, según el orden de aparición del texto. Llevarán un título informativo en la parte superior y las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición en la inferior. Ambas como parte integrante de la tabla.
- 8) **Figuras:** **En formato Power Point o JPEG.** No más de 5 salvo en situaciones excepcionales aprobadas por el Comité de Redacción.

CASOS CLÍNICOS

Las mismas normas que para los originales en cuanto a hoja frontal, resúmenes, introducción, exposición del caso y bibliografía. Tendrán una **extensión máxima de 1.500 palabras con un máximo de 3 tablas o figuras.**

CARTAS AL EDITOR

Extensión máxima de 500 palabras y no más de una tabla o figura. El número de firmantes no será mayor de cuatro.

EDITORIALES

No tendrán más de **2.500 palabras**. Habitualmente no llevarán tablas ni figuras. Será potestad del Comité de Redacción valorar su publicación o no de acuerdo a la línea editorial de NEFROLOGIA.

COMENTARIOS EDITORIALES

No más de **1.000 palabras**. Se harán a petición del Comité de Redacción.

FORMACION CONTINUADA/REVISIONES

No más de 6.000 palabras. Elaboradas por encargo del Director de NEFROLOGIA, o bien a iniciativa de los autores. En este caso será potestad del Comité de Redacción valorar su publicación o no de acuerdo a la línea editorial de NEFROLOGIA.

Nefrología no admite escritos recibidos vía correo postal ordinario. El método de envío es exclusivamente por Internet en www.revistanefrologia.com.

Se enviarán pruebas de imprenta al primer autor si no hubiera indicación sobre a quién debe remitirse la correspondencia. Solo se admitirán correcciones de errores tipográficos. Las galeras corregidas deberán ser devueltas a la dirección que se indique en un plazo máximo de dos días después de recibidas. De no recibirse en el plazo fijado se considerarán aceptadas.

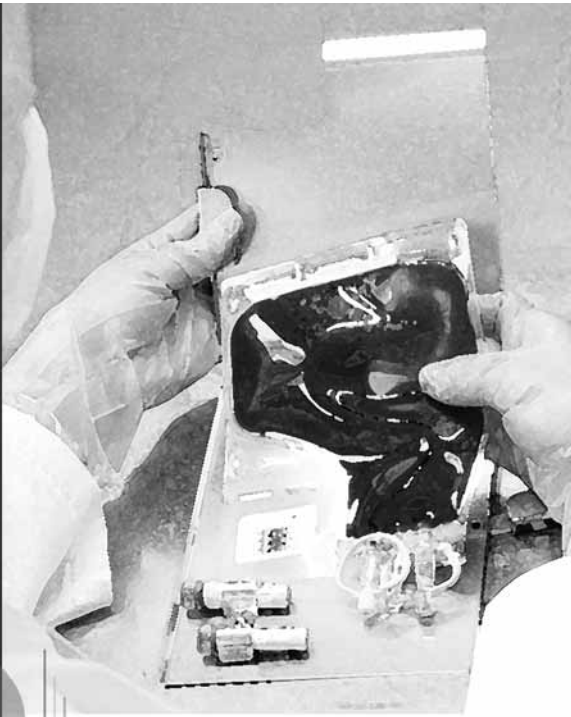
NÚMEROS MONOGRAFICOS

Se elaboraran siempre **tras la oportuna valoración del Editor de NEFROLOGIA, quien determinará su extensión, características y fuentes de financiación.** Habitualmente versarán sobre un único tema específico de interés en el campo de la especialidad. La preparación del número monográfico será efectuada por **uno o varios editores especiales** en quien delegará el Director de la Revista y que serán los responsables de todo el proceso.

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO POR VÍA ELECTRÓNICA

➤➤➤ Ver página siguiente





Manual de Acceso al envío de Artículos para su publicación en la Revista de **Nefrología**

MANUAL DE ACCESO AL ENVÍO DE ARTÍCULOS PARA SU PUBLICACIÓN EN LA REVISTA NEFROLOGÍA

Por medio de esta aplicación podrá consultar todos los contenidos publicados y realizar el envío de sus trabajos para su publicación en Revista Nefrología, Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología.

Revista Nefrología está disponible en www.revistanefrologia.com. Al entrar puede consultar los contenidos del próximo número, el último número publicado o bien consultar el historial ordenado por Años/Números. Asimismo puede realizar búsquedas para localizar artículos concretos.

Los artículos están disponibles en formato PDF para leer y visualizar de manera idéntica a su publicación los artículos y en formato Html que le permite visualizar el artículo desde cualquier navegador sin necesidad de tener instalado un lector de archivos PDF.

Dispone de un buscador simple, pero potente, que buscará la/s palabra/s que usted introduzca en todas las partes de un artículo, incluido en cuerpo. Se ofrece asimismo un buscador más completo y con mayores opciones de búsqueda y ordenación, en el cual podrá afinar sus búsquedas si conoce datos concretos. Todas estas opciones, disponibles en el menú principal situado a la izquierda de la página web, le permitirán consultar los amplios contenidos de Revista Nefrología.

ENVÍO DE ORIGINALES

Para realizar el envío de un original para su publicación en Revista Nefrología debe estar registrado en la página Web previamente. Si es un nuevo usuario puede registrarse en la sección «Nuevo usuario». Rellene sus datos y acepte. Recibirá un mail confirmándole su registro en el buzón de correo que nos ha especificado.

Al validarse con el mail y contraseña accederá a su zona privada. En esta parte de la Web usted puede ver sus originales, revisiones (en caso de que sea revisor), sus datos, etc. Las secciones son las siguientes:

Mis revisiones: Esta sección solo está disponible para usuarios calificados como revisores. Un revisor puede realizar dos acciones en esta sección con un original que le hayan asignado:

- **Aceptar tarea:** Indica al Comité Editorial (en adelante editor) que acepta la tarea de revisar el artículo o bien que la rechaza por algún motivo. Esto facilita al editor la asignación de un nuevo revisor para el artículo y acelerar los trámites para la publicación de un original. Esta opción también puede realizarse directamente en el mail que se le envía al revisor al asignarle un original.
- **Valorar:** Con esta opción el revisor valora el original y realiza un comentario sobre su valoración que será de utilidad para el editor a la hora de tomar una decisión.

La lista de originales asignados pueden filtrarse, para su mejor gestión por la tarea (si ha sido aceptada, rechazada o las que tiene pendientes), el estado o las valoraciones.

Mis artículos: En esta sección están los artículos que tiene el usuario en el sistema. Un artículo puede estar en el sistema pero no haber sido enviado a valorar. Esto permite al usuario redactar un artículo online y en varias sesiones. El autor podrá ver exactamente como los revisores y el editor visualizarán el documento. Una vez terminada la redacción de un original puede ser enviado a valorar con un solo «click».

Las operaciones que se pueden realizar en esta sección son las siguientes:

- **Nuevo:** Permite crear artículos. Debe rellenar las secciones solicitadas. Como comprobará existe un editor de textos que le permitirá redactar su documento. En el caso (más común) en que ya lo tenga redactado puede realizar la acción de copiar/pegar sobre el editor de textos si se ha realizado el documento con Microsoft Word.
- **¡Atención!:** En el caso que use copiar/pegar debe usar el botón «Pegar desde Word». Esto mantendrá el formato original del documento y pintará las tablas y otros caracteres no Standard. Cuando tenga todo redactado puede optar por guardar el documento o guardarlo y enviarlo a valoración.
- **Editar:** Puede editar un artículo guardado con anterioridad. Los artículos enviados a valorar no es posible su edición.
- **Borrar:** Siempre que un artículo no haya sido enviado a valorar.
- **Corregir:** Corrige un artículo que ha sido valorado por el editor como «Corregir». El artículo será aceptado para publicación tras realizar algunas modificaciones. Al marcar un artículo calificado como «Corregir» y pulsar esta opción visualizará los motivos de rechazo que le indica el editor. Pulsando sobre el botón «Corregir» que se encuentra en esa página el sistema generará un nuevo artículo con todos los datos del anterior, adjuntará tablas, pegará el cuerpo del texto, etc. (de esta forma no tendrá que volver a redactarlo) y podrá realizar las correcciones oportunas para que sea aceptado.
- **Ver:** Visualiza un documento.
- **Enviar a revisión:** Envía un documento para valoración por el Comité Editorial.

Mis versiones: Solo podrá acceder a esta sección si el documento seleccionado tiene versiones. Un mismo artículo puede tener varias versiones. Cada vez que modifique un original y guarde se guardará una nueva versión, pudiendo volver a una anterior en caso de que lo necesite. Cuando un artículo es enviado a revisión se envía la última versión disponible. Las versiones se pueden visualizar, editar o borrar.

Datos del usuario: En esta sección podrá modificar los datos personales que facilita a Revista Nefrología.

Comentarios al editor: Una manera rápida de contactar con el editor para solventar alguna duda o realizar sugerencias.

Para cualquier problema, duda o sugerencia puede contactar con el personal de apoyo en info@revistanefrologia.com y se pondrán en contacto con usted lo antes posible.

TEMA 1

Definiciones de FRA y terminología

- **1.1. Definiciones de insuficiencia renal aguda**



CAPÍTULO 1.1

Definiciones de insuficiencia renal aguda

F. Liaño García*, L. E. Álvarez Rangel* y E. Junco**

*Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. **Servicio de Nefrología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

ABSTRACT

Definitions of acute renal failure are reviewed. Four of them are discussed with higher insight. As a whole all have in common a reference to the abrupt decrease of the renal function characterised by an increment of the nitrogenous components in blood. The review stresses the fact that acute renal failure is a syndrome and consequently, definitions of other concepts related with and/or present in the acute renal failure setting are also given. The emerging concept of the term acute kidney injury (AKI) is reviewed. Similarly reference is made to the RIFLE and SIRE classifications. The importance of use of serum creatinine and blood urea nitrogen values as well as the methods for estimating the glomerular filtration rate in this context is analysed.

RESUMEN

No existe una definición universal de insuficiencia renal aguda. Por ello hemos de distinguir desde ahora dos aspectos, el concepto o definición propiamente dicha y lo que en la literatura médica los autores definen como insuficiencia renal aguda, que no es otra cosa que los límites, generalmente referidos a subrogados del filtrado glomerular, que realmente sirven para identificar las características de los enfermos estudiados en una serie.

Respecto al primer punto, el concepto o definición que aparecería en un diccionario médico, las diferencias que pueden encontrarse son matices. En cuanto al segundo que atañe a la caracterización de los enfermos incluidos en un estudio, la variabilidad es amplia (tabla I).

El término insuficiencia renal aguda puede sustituirse por fallo renal agudo o falla renal aguda (Latinoamérica). La utilización como sinónimo de fracaso renal agudo, gramaticalmente es incorrecta, pero su empleo puede justificarse y se ha generalizado, al menos en España¹.

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

DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

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

1. Deterioro brusco de las funciones renales basales tras una causa desencadenante.
2. Es un síndrome caracterizado por un descenso brusco del filtrado glomerular y consecuentemente por un incremento de los productos nitrogenados en sangre.

Se asocia con oliguria en dos tercios de los casos y dependiendo de la localización o naturaleza de la causa del daño se clasifica como prerrenal, parenquimatoso u obstructivo^{2,3}.

3. En investigación clínica es el descenso abrupto y sostenido del filtrado glomerular, la diuresis o ambos⁴.
4. Es un síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de las funciones renales, que altera la homeostasis del organismo, se asocia con frecuencia con un descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre.

COMENTARIOS

No existe en la literatura una definición universalmente aceptada para la insuficiencia renal aguda. En artículos recientes dedicados a analizar el concepto no se propone tampoco ninguna⁵⁻⁷. Incluso la versión publicada de la segunda reunión del grupo ADQI, en la que uno de sus talleres de trabajo se centró en la definición de la IRA, no aparece ninguna definición, sino diversas consideraciones sobre las características que debería tener⁸.

En general, todas las definiciones de insuficiencia renal aguda subrayan el carácter inmediato del deterioro funcional renal. Aunque otros autores han matizado que el deterioro puede producirse en días o semanas⁹, consideramos que si se trata de semanas sería más apropiado hablar de un proceso subagudo.

Tabla I. Definiciones instrumentales de insuficiencia renal aguda

Criterio Diagnóstico	Autores (referencia)
Creatinina sérica (Crs)	
Crs superior a 2,0 mg/dL	Liaño ¹⁰ , Lins ¹² , Lombardi ¹³ , Rodríguez ¹⁴
Crs superior a 3,4 mg/dL	Brivet ¹⁵ , Stevens ¹⁶
Crs superior a 3,5 mg/dL	De Mendonça ¹⁷
Crs superior a 6,0 mg/dL	Turney ¹⁸
Crs superior a:	Pavlesky ¹⁹
hombres 2,0 mg/dl	
mujeres 1,5 mg/dl	
Modificación de creatinina sérica	
Incremento = 0,5 mg/dL	Ward ²⁰
Incremento = 1,0 mg/dL en 24 a 48 horas	Chertow ²¹
Elevación de Crs superior al 30% de la basal a pesar de la estabilización hemodinámica	Barreti ²²
Filtrado glomerular	
Descensos > 25, 50 o 75%	Criterios <i>R, I y F</i> de la escala <i>RIFLE</i> ⁸
FRA en crónicos	
Elevación = 50% de la Crs basal	Lins ¹²
Elevación = 100% de la Crs basal	Liaño ¹⁰ , Brivet ¹⁵
Nitrógeno uréico en sangre (NUS)	
NUS > 84 mg/dL (> 30 mmol/L)	Uchino ²³
FRA oligúrico	
Diuresis < 500 ml/24 h	De Mendonça ¹⁷ , Ward ²⁰
Diuresis < 400 ml/24 h	Liaño ¹⁰ , Lombardi ¹³ , Brivet ¹⁵
Diuresis < 200 ml/12 h	Uchino ²³
Terapia de Reemplazo Renal	
Requerimiento de Terapia de Reemplazo Renal	Douma ²⁴ , Swartz ²⁵ , Korkeila ²⁶ , Mehta ²⁷ , Silvester ²⁸ , Schiff ²⁹

De igual forma, en lo que concuerdan todas las definiciones recogidas, la primera implícitamente, es la importancia del descenso brusco del filtrado glomerular o su corolario, la elevación de los productos nitrogenados en sangre, como marcador universal de la insuficiencia renal aguda cualquiera que sea su origen.

Sin embargo, aunque reconocen de forma tácita la alteración de todas las funciones renales, manejo del agua corporal, de los electrolitos, del equilibrio ácido-base, de los productos de desecho y de las funciones endocrinas, sólo la cuarta definición hace referencia explícita a los cambios de la homeostasis que se producen en la insuficiencia renal aguda, por lo que podría recomendarse el uso preferente de la misma, máxime cuanto que subraya el carácter sindrómico del concepto.

La definición de la «*Acute dialysis quality initiative*» (ADQI) que exige el «deterioro abrupto y sostenido del filtrado glomerular, la diuresis o ambos» podría hacerlos pensar que sus autores excluyen de la definición sindrómica de la IRA las formas prerrenales y obstructivas que mejoran con rapidez con un tratamiento fisiopatológico adecuado. Hasta donde conocemos, los componentes del grupo ADQI no han aclarado este punto.

Aunque las demás definiciones lo incorporan tácitamente, la primera se refiere al «deterioro brusco de las funciones renales *basales...*» indicando, como han demostrado estudios epidemiológicos¹⁰, que la insuficiencia renal aguda puede aparecer en enfermos con enfermedad renal crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liaño F, Pascual J: Prólogo. En, Fracaso renal agudo. Pág. IX. Editores: Liaño F, Pascual J. Masson, Barcelona, 2000.
2. Liaño F, Pascual J: Acute renal failure: causes and prognosis. Capítulo 8, en Atlas of Diseases of the Kidney. Vol 1. págs: 8.1-8.16. Editores: Schrier RW, Berl T, Bonventre JV. Current Medicine. Filadelfia, 1999.
3. Lameire NH, Vanholder RC: Acute renal failure: pathophysiology and prevention. Capítulo 10.2, en Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3ª edic. Vol 2. págs 1445-1464. Editores Davidson AM y cols. Oxford University Press, Oxford, 2005
4. Bouman C, Kellum JA, Lameire N, Levin N: Definition for acute renal failure. 2ª Conferencia Internacional de Consenso de la Acute Dialysis Quality Initiative. <http://www.ccm.upmc.edu/adqi/ADQI2g1.pdf>
5. Mehta RL, Chertow GM: Acute renal failure definitions and classification: Time for change? *J Am Soc Nephrol* 14: 2178-2187, 2003
6. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A: Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. *J Clin Invest* 114: 5-14; 2004.
7. Warnock DG: Towards a definition and classification of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 16: 3149-3150; 2005
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Critical Care* 8: R204-R212; 2004.
9. Brady HR, Brenner BM, Lieberthal W: Acute renal failure. Págs. 1200-1252. En, The Kidney, 5ª edic. Editor, Brenner BM. Saunders. Filadelfia, 1996.
10. Liaño F, Pascual J and The Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter community-based study. *Kidney Int* 50: 811-818, 1996.

INTRODUCCIÓN

No existe una definición universal de insuficiencia renal aguda. Por ello hemos de distinguir desde ahora dos aspectos, el concepto o definición propiamente dicha y lo que en la literatura médica los autores definen como insuficiencia renal aguda, que no es otra cosa que los límites, generalmente referidos a subrogados del filtrado glomerular, que realmente sirven para identificar las características de los enfermos estudiados en una serie.

Respecto al primer punto, el concepto o definición que aparecería en un diccionario médico, las diferencias que pueden encontrarse son matices. En cuanto al segundo que atañe a la caracterización de los enfermos incluidos en un estudio, la variabilidad es amplia.

El término insuficiencia renal aguda puede sustituirse por fallo renal agudo o falla renal aguda (Latinoamérica). La utilización como sinónimo de fracaso renal agudo, gramaticalmente es incorrecta, pero su empleo puede justificarse y se ha generalizado, al menos en España¹.

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

DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

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

1. Deterioro brusco de las funciones renales basales tras una causa desencadenante.

2. Es un síndrome caracterizado por un descenso brusco del filtrado glomerular y consecuentemente por un incremento de los productos nitrogenados en sangre. Se asocia con oliguria en dos tercios de los casos y dependiendo de la localización o naturaleza de la causa del daño se clasifica como prerrenal, parenquimatoso u obstructivo^{2,3}.

3. En investigación clínica es el descenso abrupto y sostenido del filtrado glomerular, la diuresis o ambos⁴.

4. Es un síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de las funciones renales, que altera la homeostasis del organismo, se asocia con frecuencia con un

descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre.

Comentarios

No existe en la literatura una definición universalmente aceptada para la insuficiencia renal aguda. En artículos recientes dedicados a analizar el concepto no se propone tampoco ninguna⁵⁻⁷. Incluso la versión publicada de la segunda reunión del grupo ADQI, en la que uno de sus talleres de trabajo se centró en la definición de la IRA, no aparece ninguna definición, sino diversas consideraciones sobre las características que debería tener⁸.

En general, todas las definiciones de insuficiencia renal aguda subrayan el carácter inmediato del deterioro funcional renal. Aunque otros autores han matizado que el deterioro puede producirse en días o semanas⁹, consideramos que si se trata de semanas sería más apropiado hablar de un proceso subagudo.

De igual forma, en lo que concuerdan todas las definiciones recogidas, la primera implícitamente, es la importancia del descenso brusco del filtrado glomerular o su corolario, la elevación de los productos nitrogenados en sangre, como marcador universal de la insuficiencia renal aguda cualquiera que sea su origen.

Sin embargo, aunque reconocen de forma tácita la alteración de todas las funciones renales, manejo del agua corporal, de los electrolitos, del equilibrio ácido-base, de los productos de desecho y de las funciones endocrinas, sólo la cuarta definición hace referencia explícita a los cambios de la homeostasis que se producen en la insuficiencia renal aguda, por lo que podría recomendarse el uso preferente de la misma, máxime cuanto que subraya el carácter sindrómico del concepto.

La definición de la «*Acute dialysis quality initiative*» (ADQI) que exige el «deterioro abrupto y sostenido del filtrado glomerular, la diuresis o ambos» podría hacernos pensar que sus autores excluyen de la definición sindrómica de la IRA las formas prerrenales y obstructivas que mejoran con rapidez con un tratamiento fisiopatológico adecuado. Hasta donde conocemos, los componentes del grupo ADQI no han aclarado este punto.

Aunque las demás definiciones lo incorporan tácitamente, la primera se refiere al «deterioro brusco de las funciones renales *basales...*» indicando, como han demostrado estudios epidemiológicos^{10,11}, que la insuficiencia renal aguda puede aparecer en enfermos con enfermedad renal crónica (ver más abajo).

DEFINICIÓN INSTRUMENTAL U OPERATIVA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Como tal entendemos los criterios que un autor emplea para identificar el grupo de enfermos que incluye en su estudio. Estas definiciones son por tanto plurales, pero muy importantes porque sirven para caracterizar las series, estratificar los enfermos y saber en suma que es lo que estamos analizando cuando leemos un artículo.

Junto al requerimiento del deterioro brusco de la función renal, las definiciones instrumentales utilizan criterios centrados en el incremento de los niveles séricos de creatinina, urea o del nitrógeno ureico sanguíneo (NUS/BUN), el descenso del filtrado glomerular, el volumen de la diuresis, la necesidad de tratamiento renal sustitutivo o el lugar de cuidado o desarrollo de la insuficiencia renal aguda [Ej.- en unidades de cuidados intensivos (UCI)] (tabla I). Es posible que el futuro se empleen otros marcado-

res de la función renal como la cistatina C³¹, la molécula-1 de daño renal [kidney injury molecule-1 (KIM-1)]³², o la gelatinasa asociada a lipocalina del neutrófilo [neutrophil gelatinase-associated lipocalin (N-GAL)]³³. (fig 1).

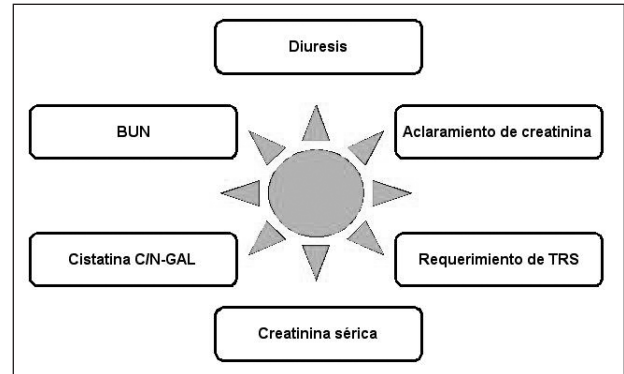


Fig. 1.—Formas diagnósticas del fracaso renal agudo.

Tabla I. Definiciones instrumentales de insuficiencia renal aguda

Criterio Diagnóstico	Autores (referencia)
<p>Creatinina sérica (CrS) Crs superior a 2,0 mg/dL Crs superior a 3,4 mg/dL Crs superior a 3,5 mg/dL Crs superior a 6,0 mg/dL Crs superior a: hombres 2,0 mg/dL mujeres 1,5 mg/dL</p>	Liaño ¹⁰ , Lins ¹² , Lombardi ¹³ , Rodríguez ¹⁴ , Brivet ¹⁵ , Stevens ¹⁶ De Mendonça ¹⁷ Turney ¹⁸ Palevsky ¹⁹
<p>Modificación de creatinina sérica Incremento ≥ 0,5 mg/dL Incremento ≥ 1,0 mg/dL en 24 a 48 horas Elevación de Crs superior al 30% de la basal a pesar de la estabilización hemodinámica</p>	Ward ²⁰ Chertow ²¹ Barreti ²²
<p>Filtrado glomerular Descensos > 25, 50 ó 75%</p>	Criterios R, I y F de la escala RIFLE ⁸
<p>FRA en crónicos Elevación ≥ 50% de la Crs basal Elevación ≥ 100% de la Crs basal</p>	Lins ¹² Liaño ¹⁰ , Brivet ¹⁵
<p>Nitrógeno ureico en sangre (NUS) NUS > 84 mg/dL (> 30 mmol/L)</p>	Uchino ²³
<p>FRA oligúrico Diuresis < 500 ml/24 h Diuresis < 400 ml/24 h Diuresis < 200 ml/12 h</p>	De Mendonça ¹⁷ , Ward ²⁰ Liaño ¹⁰ , Lombardi ¹³ , Brivet ¹⁵ Uchino ²³
<p>Terapia de Reemplazo Renal Requerimiento de Terapia de Reemplazo Renal</p>	Douma ²⁴ , Swartz ²⁵ , Korkeila ²⁶ , Mehta ²⁷ , Silvester ²⁸ , Schiffl ²⁹

Comentarios: La tabla no es un resumen de todas las definiciones instrumentales de insuficiencia renal aguda publicadas, sino un ejemplo de su diversidad. El lector interesado puede encontrar más definiciones en otras fuentes^{5,30}.

DEFINICIÓN DE IRA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (IRA-SOBRE-IRC)

Descenso brusco de la función renal basal previamente alterada, con independencia de que se conozca o no su origen, que se manifiesta por un incremento de la creatinina sérica o un descenso del filtrado glomerular medido o estimado. En ausencia de valores analíticos de referencia no deben incluirse como casos agudos los enfermos en los que se sospecha una insuficiencia renal crónica ni aquellos en los que la ecografía demuestre la presencia de uno o dos riñones pequeños, de hidronefrosis con atrofia cortical o de dos riñones grandes en un contexto de amiloidosis o diabetes mellitus.

Comentarios

Esta definición se basa en criterios previamente publicados^{10,11}. Determinar el *quantum* del incremento de la creatinina sérica o del descenso del filtrado glomerular, debería quedar a criterio de cada autor. El deterioro lento y progresivo del filtrado glomerular observado en la evolución esperada de una enfermedad renal no debe considerarse insuficiencia renal aguda. Hay que recordar sin embargo, que muchas enfermedades renales —primitivas o secundarias— pueden cursar en brotes y que un brote puede inducir una IRA-sobre-IRC. También, que cualquier causa que pueda producir una IRA en una persona sana puede desencadenarla en un paciente con enfermedad renal crónica. Aunque cada autor es libre de emplear la definición instrumental que creyera conveniente, desde un punto de vista metodológico (dificultad para discernir entre agudización y progresión del proceso crónico) no nos parece conveniente analizar las IRA que se produzcan en personas con una creatinina sérica basal por encima de 3,0 mg/dl.

INFLUENCIA DE LA DEFINICIÓN SOBRE LA INCIDENCIA DEL FRACASO RENAL AGUDO

La incidencia de la insuficiencia renal aguda depende de la definición instrumental que empleemos^{11,34}. En un estudio prospectivo realizado en Escocia, la incidencia de enfermos con insuficiencia renal aguda que necesitaron diálisis varió en función a las definiciones de FRA empleadas¹¹. Si se consideraban únicamente las IRA que aparecían en personas con función renal basal normal, la incidencia de enfermos que necesitaron diálisis fue de 116 casos por millón de población y año (pmp). Si

además se incluían los enfermos con IRA-sobre-IRC, la incidencia ascendió a 176 casos pmp. Recientemente un estudio prospectivo, realizado en 9.210 enfermos ingresados en un hospital, señalaba una tasa de prevalencia de disfunción renal del 13% de los pacientes cuando se consideraba como disfunción renal la presencia de incrementos de la creatinina sérica de 0,5 mg/dl³⁴. La prevalencia descendió al 1% cuando se requerían aumentos de la concentración de creatinina superiores a 2,0 mg/dl³⁴. Datos similares se observan en el contexto de la nefropatía por contraste donde la prevalencia cambia conforme se modifican los criterios diagnósticos³⁵.

Comentarios

Como vemos la precisión en la definición instrumental de la IRA en los diferentes estudios condiciona de forma muy importante la epidemiología de la IRA. En el momento actual existe una tendencia a disminuir el nivel del incremento de la creatinina para hablar de alteración renal aguda (ver luego), lo que aumentaría de manera extraordinaria la incidencia y prevalencia del problema. Sin embargo, este análisis no carece de fundamento dado que pequeños incrementos, observados de forma aguda, en la concentración de la creatinina sérica se asocian con aumentos importantes de la tasa de mortalidad en diversas circunstancias, especialmente en enfermos intervenidos de cirugía cardíaca³⁶⁻³⁸.

CAUSAS DE FRA

Debido a que la insuficiencia renal aguda es un síndrome, la identificación fisiopatológica de sus distintas formas es importante. Por no creer que la función de la presente guía sea convertirse en un libro de texto, obviamos las causas que pueden originar los distintos tipos de fracaso renal agudo que pueden encontrarse en otros lugares³⁹⁻⁴¹. Sin embargo, sí intentaremos homogeneizar sus definiciones.

Insuficiencia renal aguda prerrenal

Es la alteración funcional, sin daño estructural, de los riñones producida por una disminución de la perfusión renal que revierte rápidamente cuando se corrigen las causas que la motivan. (Sinónimo: Insuficiencia renal aguda funcional.)

Insuficiencia renal aguda parenquimatosa

Es el deterioro brusco de las funciones renales ocasionado por una lesión anatómica de cualquiera de las estructuras renales: glomérulos, túbulos, intersticio o vasos.

En este grupo estarían incluidas las glomerulonefritis agudas primarias o secundarias, los brotes agudos de enfermedades glomerulares crónicas sean primarias o secundarias, las enfermedades tubulointersticiales agudas, la necrosis tubular aguda, la necrosis cortical, las vasculitis y la enfermedad ateroembólica con afectación renal.

La enfermedad tromboembólica que comporte infarto global o parcial de la masa renal podría englobarse en el grupo de enfermedades parenquimatosas que cursan con insuficiencia renal aguda aunque también podrían incluirse en un subgrupo de causa vascular.

Insuficiencia renal aguda obstructiva

Es la dificultad de eliminar la orina producida al exterior como consecuencia de una obstrucción intrínseca o extrínseca de la(s) vía(s) urinaria(s). (Sinónimo: Insuficiencia renal aguda post-renal.)

Necrosis tubular aguda

Es un término anatomopatológico que identifica la presencia de alteraciones tubulointersticiales renales consistentes, principalmente, en fenómenos de necrosis y apoptosis de las células tubulares. La asociación de estas lesiones, inducidas por causas hemodinámicas, tóxicas o ambas, con la presencia de un deterioro agudo de las funciones renales se emplea para designar la forma más frecuente de insuficiencia renal aguda parenquimatosa.

En la práctica clínica se emplea, sin necesidad de estudio histológico confirmatorio, cuando otras formas de insuficiencia renal aguda se han excluido.

Acrónimo: NTA

Comentario

El concepto anterior esta sometido a discusión por parte de un sector estricto de la comunidad médica por dos razones: 1) supone utilizar un término anatomopatológico para definir una entidad clínica, y 2) porque sólo debería emplearse cuando existiera una confirmación histológica. Este sector, de alguna

forma indeterminado, aboga por la utilización en su lugar de dos términos: A) fracaso renal agudo, o B) *Acute kidney injury*⁷, que podríamos traducir por *lesión o daño renal agudo*. En el primer caso estaríamos tomando una parte del síndrome por el todo. En el segundo, se podría aplicar la misma crítica, para hablar de daño o lesión requeriríamos una confirmación histológica. Lo anterior nos sugiere la conveniencia de mantener el concepto histórico anatómico-clínico de necrosis tubular aguda⁴², porque todo el mundo identifica perfectamente a que tipo de falla renal aguda nos referimos cuando lo empleamos. El abandono de la necesidad de realizar sistemáticamente estudios histológicos en humanos proviene de tres hechos: 1) cuando se encontraron los datos histológicos característicos de la necrosis tubular aguda el comportamiento clínico también lo era; 2) porque en ocasiones, dado el carácter parcelar de la lesión, no se encontraban lesiones en la muestra obtenida, y 3) porque el diagnóstico histológico de esta entidad no comporta cambios terapéuticos. Obviamente la presencia de una histología positiva confirma inapelablemente el diagnóstico.

Alternativamente, cabría sustituir el término necrosis tubular aguda (NTA) por el de necro-apoptosis tubular aguda (NTA) Este cambio que subrayaría la importancia de la apoptosis en el daño renal, tendría una justificación histórica para su incorporación a la definición (la apoptosis se descubre mucho después) y ningún inconveniente pues el acrónimo del proceso no tendría porque cambiarse.

Nefritis tubulointersticial aguda

IRA caracterizada por la presencia de infiltrados inflamatorios en el intersticio renal que puede ser debida a causas inmunoalérgicas generalmente en relación al uso de fármacos, infecciosas o desconocidas.

Necrosis cortical

FRA causado por una coagulación intravascular total o parcelar de la corteza renal.

TENDENCIAS HACIA EL CAMBIO EN LA DEFINICIÓN DEL FRACASO RENAL AGUDO

Dos hechos recientes, la constitución del grupo ADQI⁴³ y la propuesta de Sutton⁴⁴ de identificar cinco fases en la fisiopatología de la necrosis tubular aguda, marcan el inicio de un nuevo periodo en el análisis y nomenclatura de la IRA.

El trabajo de Sutton y cols.⁴⁴ nos presenta la insuficiencia renal aguda como un proceso dinámico que puede contemplarse en diferentes momentos evolutivos. El grupo ADQI intenta cuantificar la intensidad del fracaso renal agudo para lo cual desarrolla y propone la utilización de un sistema, el *RIFLE*, que analizaremos más tarde⁸. Basados en ambas iniciativas, Mehta y Chertow⁵ sugieren un enfoque más avanzado respecto al tradicional. No sólo habría que hacer

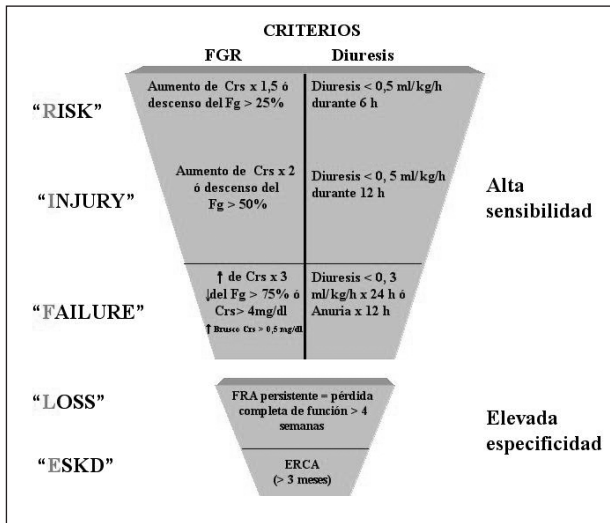


Fig. 2.—Criterios del sistema RIFLE (referencia 8).

el diagnóstico sindrómico (insuficiencia renal aguda) y el nosológico del tipo de fracaso renal que tuviera el enfermo, sino una gradación de la intensidad del deterioro funcional. Para ello bosquejan un sistema, el *SIRE*, del que también nos ocuparemos.

Rifle

Es el acrónimo de las palabras inglesas correspondientes a riesgo (*Risk*), daño (*Injury*), fallo (*Failure*), pérdida (prolongada de la función renal) (*Loss*) y fin —irreversible de la función renal— (*End*). Es un sistema desarrollado, durante la 2ª conferencia de consenso de la *Adequate Dialysis Quality Initiative (ADQI)* celebrada en Viena en 2002⁸, con el fin de determinar la intensidad del fracaso renal agudo. Los parámetros utilizados para estratificar el deterioro agudo de la función renal son el descenso del filtrado glomerular basal, el aumento de la creatinina sérica y/o la disminución de la diuresis en el caso de los tres primeros elementos del acrónimo (RIF) y la pérdida de la función renal y el tiempo de evolución en los dos últimos (LE). Los valores correspondientes a cada nivel del sistema aparecen en la figura 2. La especi-

ficidad diagnóstica del sistema *RIFLE* aumenta conforme nos desplazamos por las letras del acrónimo hacia la derecha, mientras que la sensibilidad lo haría en sentido contrario.

Sire

Es una propuesta de clasificar la insuficiencia renal aguda en función a cuatro pilares: factores predisponentes (*Susceptibility*), naturaleza y momento de acción de la causa etiológica (*insult*), la respuesta del riñón a la agresión sufrida (*Response*) (siguiendo criterios modificados del RIFLE) y las consecuencias finales sobre otros órganos (*End-organ consequences*)⁵. A su vez, cada uno de ellos tendría cuatro niveles diferentes. Con este sistema los autores creen posible acercar al clínico no sólo al diagnóstico de la insuficiencia renal aguda, sino a una posible identificación del momento evolutivo en el que se encuentre.

Akin

La *Acute Kidney Injury Network* es un nuevo grupo de trabajo formado por la mayoría de los autores que constituyeron la *ADQI* y/o que sugirieron el sistema *SIRE* que auspiciados ahora por sociedades internacionales de nefrología y cuidados intensivos, pretenden consensuar una nueva definición y clasificación de la IRA que pasaría por cambiar la denominación de fallo renal agudo (FRA) por la de daño renal agudo (¿DRA?) [*acute kidney injury (AKI)*]. Hasta la fecha no han publicado sus primeras conclusiones.

Comentarios

El sistema RIFLE representa un intento de estandarización del deterioro funcional en la insuficiencia renal aguda. Puede ser una buena herramienta instrumental, pero adolece de la capacidad de identificar el tipo de fracaso renal agudo y conceptualmente presenta algunos defectos. El empleo de la palabra *Risk*/riesgo nos parece inadecuado, pues a este nivel el riesgo no existe, dado que el deterioro funcional está ya presente de acuerdo con la definición de sus autores. Lo mismo podemos afirmar del uso de *Injury*/daño, que conceptualmente implica una lesión estructural ¿no serían insuficiencias renales agudas las prerrenales o las obstructivas? (ver también *comentarios* a «definición de insuficiencia renal aguda»). Utilizar *Failure*/fallo, el vocablo que identifica un concepto, para nombrar un subgrupo

del mismo no se justifica. Añadir a la clasificación un conjunto identificado como *Loss/pérdida*, cuando conocemos que hay insuficiencias renales agudas que pueden recuperarse tardíamente, probablemente solo contribuye a la mercadotecnia del acrónimo. Tal vez una clasificación del grado de deterioro de la función renal por niveles, similar a la de las guías DOQI⁴⁵ para la enfermedad renal crónica sería más apropiada.

La propuesta del SIRE nos parece compleja e inviable en la práctica, pero representa un avance conceptual muy importante que abre un campo de investigación relevante para identificar el momento evolutivo de la insuficiencia renal aguda de acuerdo con los criterios de Sutton y cols.⁴⁴ y la posibilidad de descubrir ventanas terapéuticas en las que aplicar tratamientos específicos.

Las conclusiones del grupo AKIN como tal no se han publicado aún, aunque algunos de sus componentes empiezan a utilizarlas en sus trabajos⁴⁶.

MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN EL ENFERMO CON IRA

Marcadores de insuficiencia renal aguda

El grupo ADQI sugiere que un buen marcador del deterioro renal agudo debería: 1) modificarse cuando lo hace la función renal; 2) identificar los casos de fracaso renal agudo que se produjeran en enfermos con insuficiencia renal crónica previa; 3) ser fácil de utilizar; 4) poder utilizarse en diferentes centros, y 5) tener en cuenta la sensibilidad y especificidad del diagnóstico.

Por su parte, el análisis de las diversas definiciones de insuficiencia renal aguda facilitadas en esta guía, pone de manifiesto que la elevación brusca de los productos nitrogenados en sangre es el marcador del trastorno habitualmente empleado.

Las líneas que siguen intentan ser un recordatorio de algunos de los conceptos básicos relacionados con la utilización de las concentraciones de urea y creatinina como marcadores de la insuficiencia renal aguda, no una revisión exhaustiva de los mismos que puede encontrarse en otros lugares^{9,47}.

Urea

La concentración de urea en sangre puede variar no sólo en relación con modificaciones del filtrado glomerular sino por muchas otras circunstancias: aporte proteico, catabolismo muscular, nivel de ingesta hídrica, gasto cardíaco y otros factores asocia-

dos con un volumen circulante eficaz bajo, insuficiencia hepática o hemorragia digestiva. Por todas estas razones la concentración sanguínea de urea no es un método adecuado para determinar la función renal. El nitrógeno ureico sanguíneo (NUS, o BUN en lengua inglesa) cuantifica la cantidad de nitrógeno de la molécula de urea y adolece por tanto de los mismos inconvenientes que la determinación de urea. Sin embargo, teniendo en cuenta los condicionantes anteriores, incrementos diarios de la concentración de urea en sangre por encima de 50 mg/dl son diagnósticos de insuficiencia renal aguda.

Creatinina

La creatinina sanguínea es un cromógeno natural derivado del metabolismo de la creatina muscular que se filtra en el glomérulo renal y en teoría se excreta sin ser reabsorbida, metabolizada o secretada a su paso por la estructura tubular de la nefrona. Estas premisas explican que cuando el filtrado glomerular desciende, la concentración de creatinina sérica aumenta. Sin embargo, hay que precisar que siempre existe un porcentaje de secreción tubular en la creatinina excretada, alrededor del 10% en individuos normales y algo mayor cuando existe insuficiencia renal, lo que produce una sobreestimación, respecto al filtrado glomerular real, cuando se calcula su aclaramiento.

En condiciones normales los valores de creatinina sérica varían en función a diversos factores relacionados casi todos con la masa muscular: Su concentración que depende por tanto del tamaño corporal, es mayor en las personas de raza negra que en otras razas, en los hombres que en las mujeres y disminuye con la edad^{5,48}. Situaciones de desnutrición, atrofia muscular, amputación de extremidades que se asocian con disminución de masa muscular se acompañan de valores más bajos de creatinina sérica⁴⁷.

También, al valorar una cifra de creatinina sérica es preciso considerar otros aspectos: posibles interferencias en el método de determinación que pueden proporcionar cifras falsamente inferiores (bilirrubina y cefoxitima) o superiores, bloqueo de la secreción tubular de la creatinina por fármacos que reciba el enfermo (cimetidina, trimetoprim)⁴⁷. El empleo de antibióticos, muy importante en enfermos críticos, puede alterar la flora bacteriana intestinal e impedir este mecanismo vicariante de degradación de la creatinina sobre todo, cuando hay insuficiencia renal⁴⁷.

La consideración inicial de una concentración de creatinina sérica aislada requiere precauciones adicionales, especialmente si la encontramos en un rango estimado como normal. En efecto, la creati-

nina sérica no se eleva por encima de 2,0 mg/dl hasta que el filtrado glomerular ha descendido a 40 ml/min/1,73 m² de superficie corporal⁴⁵. Por ello, en el enfermo agudo es necesario conocer sus valores previos siempre que sea posible y no demorar la realización de una nueva determinación más allá de 24 horas (preferentemente antes) si el contexto clínico del paciente es compatible con insuficiencia renal aguda o sugiere que ésta puede estar desarrollándose. Aumentos diarios de la creatinina sérica superiores a 0,5 mg/dl son indicativos de un deterioro agudo de la función renal². En la insuficiencia renal crónica el incremento de la creatina es más sutil y se produce en más tiempo.

Otros marcadores

La cistatina C³¹, la KIM-1^{32,46} y la N-GAL³³ son sustancias incorporadas recientemente en la clínica como marcadores del deterioro funcional renal. Están, todavía en fase de estudio y tratan de obviar los puntos débiles referidos más arriba para la urea y la creatinina séricas⁴⁹. Si se confirman los datos disponibles, la cistatina C tendría la ventaja de identificar la presencia de una IRA veinticuatro a cuarenta y ocho horas antes de que pueda hacerlo el incremento de la creatinina sérica^{31,50}.

Filtrado glomerular

La medición exacta del filtrado glomerular es compleja, precisando recurrir a la determinación del aclaramiento de una sustancia ideal que se filtre por el glomérulo y que a su paso el túbulo no sufra pro-

cesos de reabsorción o secreción. Con este fin se emplean la inulina, el yodo-talamato, EDTA, el ácido dietilen-diamino-tetraxético y el contraste yodado iohexol⁴⁷, pero su utilización es compleja y cara lo que dificultan su generalización y desde luego su empleo en el enfermo crítico^{8,47}.

La alternativa más frecuente a los métodos anteriores es la determinación del aclaramiento de creatinina que tiene la ventaja de emplear una sustancia endógena como marcador del filtrado glomerular. Sin embargo, este método tiene también inconvenientes derivados de los cambios que pueden observarse en la secreción tubular del cromógeno (ver creatinina más arriba), de las dificultades que pueden encontrarse para recoger adecuadamente el volumen urinario y de que su aplicación exige que el paciente y su función renal estén en un estado de equilibrio, cosa que no se cumple desde luego en el enfermo con insuficiencia renal aguda. Para obviar el último inconveniente Bellomo y cols.⁸ sugieren emplear en enfermos críticos periodos más cortos de recogida de orina, dos horas en lugar de las acostumbradas 24 horas. La realidad práctica es que el aclaramiento de creatinina rara vez se determina en el enfermo crítico.

Estimación del filtrado glomerular

Para obviar los inconvenientes relacionados con la determinación del aclaramiento de creatinina y utilizando como control del filtrado glomerular diferentes sustancias exógenas se han calculado diversas ecuaciones que estiman el filtrado glomerular empleando sólo determinaciones sanguíneas de creatinina, características antropométricas y de gé-

Tabla II. Tres sistemas/cuatro fórmulas para estimar el filtrado glomerular

Cockcroft-Gault⁵⁴

Ecuación a

$$CCr \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso}] (0,85 \text{ sí mujer}) / Cr \text{ (mg/dl)} \times 72$$

Ecuación b

$$CCr_{\text{ corregido}} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = CCr \text{ (SC/1,73 m}^2\text{)}$$

Ecuación c

$$Fg \text{ estimado de Cockcroft-Gault (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 0,84 \times CCr_{\text{ corregido}}$$

MDRD abreviada⁵⁵

$$Fg \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186,3 \times Cr^{(-1,154)} \times \text{edad}^{(-0,203)} \times 0,742 \text{ (sí mujer)} \times 1,21 \text{ (sí raza negra)}$$

Fg de la Clínica Mayo⁵⁶

$$Fg \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \exp [1,911 + (5,249/Cr) - (2,114/Cr^2) - 0,00686 \times \text{edad} - 0,205 \text{ (sí mujer)}]$$

Abreviaturas. CCr, Aclaramiento de creatinina. Cr, creatinina sérica. SC, superficie corporal. Fg, filtrado glomerular.

Tabla III. Razones para continuar empleando la creatinina sérica como marcador de la insuficiencia renal aguda

- Hay experiencia de uso
- Está incluida en las definiciones
- Es de producción endógena
- Se excreta por el riñón
- Su utilización es universal
- Se determina de rutina
- Su coste es barato
- Permite determinar el CCr y *estimar* el Fg
- Sirve de referencia histórica

nero y ocasionalmente la determinación de otros parámetros sanguíneos. En general, las fórmulas para estimar el filtrado glomerular se han utilizado para determinar la presencia y/o progresión de la insuficiencia renal crónica. Sin embargo, aunque el grupo ADQI ha propuesto generalizar su uso en la IRA⁸, debemos ser cautos. En efecto, en un estudio realizado en 107 enfermos graves en los que se determinó el filtrado glomerular con yodotalamato (I¹²⁵) al mismo tiempo que lo estimaba empleando las ecuaciones del estudio MDRD y de Cockcroft-Gault, la correlación fue pobre entre el filtrado glomerular medido y el estimado con todas las ecuaciones empleadas⁵¹. Un análisis en profundidad de las ecuaciones disponibles para estimar el filtrado glomerular puede encontrarse en publicaciones recientes^{47,52}. En la tabla II facilitamos las ecuaciones utilizadas con más frecuencia para calcular el filtrado glomerular y una reciente de la Clínica Mayo.

Comentarios

Además de cumplir los cuatro primeros criterios requeridos por el grupo ADQI, otras muchas razones apoyan la utilización de la concentración de creatinina sérica como el marcador por antonomasia del deterioro agudo de la función renal (tabla III). El empleo de biomarcadores para la disfunción y el fracaso renal agudo debe depurarse antes de sugerir su empleo generalizado⁵². El cálculo directo del filtrado glomerular empleando inulina o técnicas isotópicas es imposible en la práctica clínica en el enfermo agudo. Su estimación mediante el aclaramiento de creatinina no siempre es factible porque la progresión constante del deterioro funcional durante las primeras fases de la insuficiencia renal aguda hace que el aclaramiento de creatinina sólo sea valorable en pequeños periodos de tiempo (horas). Además, en enfermos críticos la presencia de factores sobrevenidos (arritmias, hi-

potensiones...) que pueden condicionar agudamente la perfusión renal, limitan su utilidad. De forma similar, la estimación del filtrado glomerular mediante ecuaciones es difícil de interpretar en el enfermo agudo pues la creatinina sérica cambia en pequeños intervalos temporales y desde luego por el empleo de las técnicas depurativas empleadas. En ausencia de diálisis, el uso diario de las fórmulas estimativas del filtrado glomerular es útil para calcular la administración de fármacos y cuestionable para estratificar pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liaño F, Pascual J: Prólogo. En: Fracaso renal agudo. p. IX. Editores: Liaño F, Pascual J. Masson, Barcelona, 2000.
2. Liaño F, Pascual J: Acute renal failure: causes and prognosis. Capítulo 8, en Atlas of Diseases of the Kidney. Vol 1. pp. 8.1-8.16. Editores: Schrier RW, Berl T, Bonventre JV. Current Medicine. Filadelfia, 1999.
3. Lameire NH, Vanholder RC: Acute renal failure: pathophysiology and prevention. Capítulo 10.2, en Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3ª edic. Vol 2. pp. 1445-1464. Editores Davidson AM y cols. Oxford University Press, Oxford, 2005.
4. Bouman C, Kellum JA, Lameire N, Levin N: Definition for acute renal failure. 2ª Conferencia Internacional de Consenso de la Acute Dialysis Quality Initiative. <http://www.ccm.upmc.edu/adqi/ADQI2g1.pdf>
5. Mehta RL, Chertow GM: Acute renal failure definitions and classification: Time for change? *J Am Soc Nephrol* 14: 2178-2187, 2003.
6. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A: Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. *J Clin Invest* 114: 5-14, 2004.
7. Warnock DG: Towards a definition and classification of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 16: 3149-3150, 2005.
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup: Acute renal failure —definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Critical Care* 8: R204-R212, 2004.
9. Brady HR, Brenner BM, Lieberthal W: Acute renal failure. pp. 1200-1252. En, *The Kidney*, 5ª edic. Editor, Brenner BM. Saunders. Filadelfia, 1996.
10. Liaño F, Pascual J and The Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter community-based study. *Kidney Int* 50: 811-818, 1996.
11. Robertson S, Newbigging K, Isles CG, Brammah A, Allan A, Norrie J: High incidence of renal failure requiring short-term dialysis: a prospective observational study. *Q J Med* 95: 585-590, 2002.
12. Lins RL, Elseviers M, Daelemans R, Zachée P, Gheuens E, Lens S y cols.: Prognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure. *Clin Nephrol* 53: 10-17, 2000.
13. Lombardi R, Zampedri MD, Rodríguez I, Alegre S, Ursu M, Di Fabio M. Prognosis in acute renal failure of septic origin: a multivariate analysis. *Renal Failure* 20: 725-732, 1998.
14. Rodríguez MI, Vallés M, Sirvent JM, Mate G, Bonet A, Mauri JM: Mortalidad y factores de riesgo en pacientes con fracaso renal agudo y disfunción multiorgánica. *Med Clin (Bar)* 111: 247-250, 1998.
15. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ: Acute renal failure in intensive care units —causes, outcome and prog-

- nostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 24: 192-198, 1996.
16. Stevens PE, Tamimi NA, Al-Hasani, Mikhail AI, Kearney E, Lapworth R, Prosser DI, Carmichael P: Non-specialist management of acute renal failure. *Q J Med* 94: 533-540, 2001.
 17. De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearder NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Conraîne F: Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 73: 915-921, 1990.
 18. Turney JH, Marshall DH, Brownjohn AM, Ellis CM, Parsons FM: The evolution of acute renal failure 1956-1988. *Q J Med* 73: 8-15, 1990.
 19. Palevsky PM, O'Connor T, Zhang JH, Star RA, Smith MW: Design of the VA/NIH acute renal failure trial network (ATN) study: intensive versus conventional support in acute renal failure. *Clin Trials* 2: 423-435, 2005.
 20. Ward LA, Coristidis GN, Carvounis CP: Risk factors to predict renal failure and death in the medical intensive care unit. *Intensive* 11: 114-119, 1996.
 21. Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP, Allgren RL, Lafayette RA, Sayer MH: Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol* 9: 692-698, 1998.
 22. Barreti P, Soares VA: Acute renal failure: clinical outcome and causes of death. *Renal Failure* 19: 253-257, 1997.
 23. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S y cols: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-818, 2005.
 24. Douma CE, Ker Redekop WK, Van Der Meulen JH, Van Olden RW, Haeck J, Struijk DG, Krediet RT: Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol* 8: 111-117, 1997.
 25. Swartz RD, Messana JM, Orzol S, Port FK: Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with severe acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 34: 424-432, 1999.
 26. Korkeila M, Roukonen E, Takala J: Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 26: 1824-1831, 2000.
 27. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farker A, Kaplan RML: A randomised clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60: 1154-63, 2001.
 28. Silvester W, Bellomo R, Cole L: Epidemiology, management and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 29: 1910-1915, 2001.
 29. Schiff H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346: 305-310, 2002.
 30. ADQI II Workgroup 1 Appendix 1. <http://www.ccm.upmc.edu/adqi/ADQI2/ADQI2g1app.pdf>
 31. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Jamssen O, Philipp T, Kribben A: Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 66: 1115-1122, 2004.
 32. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV: Kidney injury molecule-1 (KIM-1). A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 62: 237-244, 2002.
 33. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365: 1231-1238, 2005.
 34. Chertow G, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW: Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 3365-3379, 2005.
 35. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW: Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 103: 368-375, 1997.
 36. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M: Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 15: 1597-1605, 2004.
 37. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JO, Paganini E: Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 67: 1112-1119, 2005.
 38. Loeffel BG, Enema AH, Smilde TD, Henning RH, Ebels T, Navis G, Stegeman GA: Immediate Postoperative Renal Function Deterioration in Cardiac Surgical Patients Predicts In-Hospital Mortality and Long-Term Survival. *J Am Soc Nephrol* 16: 195-200, 2005.
 39. Tovar JI, Pascual J, Liaño F: Diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo. En: Fracaso renal Agudo. Editores: Liaño F, Pascual J. pp. 103-125. Masson, Barcelona, 2000.
 40. Pascual J, Liaño F: Fracaso renal agudo parenquimatoso. En: Nefrología clínica. Editores: Hernando L y cols. pp. 663-672. Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2003.
 41. Liaño F, Tenorio MT, Junco E: Fracaso renal agudo. En: Guía de la SEN para residentes (en prensa).
 42. Briggs.
 43. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Website <http://www.ADQI.net>
 44. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA: Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 62: 1539-1549, 2002.
 45. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: (Supl. 1): S1-S266, 2002.
 46. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Curhan GC, Davarajan P, Bonventre JV: Urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol F-PO* 314, 2006.
 47. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS: Assessing kidney function. Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 354: 2473-2483, 2006.
 48. Jones CA, Maquillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, Salive M, Jones CP, Agodons LY: FERUM creatinine levels in the US population: third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 32: 992-999, 1998.
 49. Arias IM, Pobes A, Baños M, Cistatina C: una manera nueva de estimar la función renal. *Nefrología* 25: 217-220, 2005.
 50. Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P: Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 9: R139-R143, 2005.
 51. Poggio Ed, Nef PC, Wang X, Greene T, Van Lente F, Denno VW, Hall PM: Performance of the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equations in estimating GFR in hospitalized patients. *Am J Kidney Dis* 46: 242-252, 2005.
 52. Coresh J, Stevens LA: Kidney function estimating equations: where do we stand? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15: 276-284, 2006.
 53. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB: Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 26: 245-253, 2006.
 54. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
 55. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Ann Intern Med 130: 461-470, 1999.
 56. Rule Ad, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG: Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 141: 929-937, 2004.

TEMA 2

Epidemiología y pronóstico: escalas matemáticas de severidad y predicción de riesgo de FRA

- 2.1. Epidemiología de la insuficiencia renal aguda
- 2.2. Pronóstico en la insuficiencia renal aguda
- 2.3. Predicción de riesgo del fracaso renal agudo



CAPÍTULO 2.1

Epidemiología de la insuficiencia renal aguda

F. Liaño García*, L. E. Álvarez Rangel* y J. R. Rodríguez Palomares**

*Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. **Servicio de Nefrología. Hospital Central de la Defensa. Madrid.

ABSTRACT

The epidemiology of acute renal failure is reviewed. The causes affecting its incidence, particularly that of the definition criteria used, are discussed. Depending on the criteria chosen the incidence can vary between 200 and 600 per million in-habitants in the adult population. The epidemiological information related with the need of dialysis in acute renal failure is analysed. The different incidences in geographical areas where the acute renal failure develops are reviewed. The present general trend to a higher incidence in acute renal failure is commented.

RESUMEN

Hasta los años noventa, el estudio de la epidemiología de la IRA fue muy limitado. Desde entonces disponemos de más información aunque no siempre uniforme. El primer análisis sobre la incidencia de la IRA en una región española lo publicaron Sánchez Rodríguez y cols. en Nefrología en 1992¹. Como ocurre en general con la IRA (ver *Definiciones y terminología del FRA*), la mayor dificultad

Tabla I. Incidencia de la insuficiencia renal aguda: estudios epidemiológicos en grandes poblaciones

Autores Año de publicación (referencia)	País (región)	Período de estudio	Población estudiada	Incidencia (casos pmp/año)
Eliahou y cols. 1973 ⁵	Israel	1965-1966 2 años	2.200.000	52
Abraham y cols. 1989 ⁶	Kuwait	1984-1986 2 años	400.000	95
McGregor y cols. 1992 ⁷	Reino Unido (Glasgow)	1986-1988 2 años	940.000	185
Sánchez y cols. 1992 ¹	España (Cuenca)	1988-1989 2 años	210.000	254
Feest y cols. 1993 ⁸	Reino Unido (Bristol y Devon)	1986-1987 2 años	440.000	175
Evans y cols. 1995 ⁹	Reino Unido (Tayside)	1990-1992 3 años	420.000	214*
Estudio de Madrid 1996 ⁴	España (Madrid)	1991-1992 9 meses	4.230.000	209
Khan y cols. 1997 ¹⁰	Reino Unido (Grampim)	1989-1990 1 año	500.000	609**
Stevens y cols. 2001 ¹¹	Reino Unido	1997-98 1 año	593.000	486°

pmp, por millón de población y año. *, Calculado con sus datos. **, desciende a 318 casos pmp/año cuando se excluyen los mayores de 80 años y los enfermos con cáncer avanzado.°; media de edad de la serie de 73 años.

con que nos encontramos al analizar su epidemiología son los criterios empleados para definirla, pues no suelen ser homogéneos (tabla I). De manera similar, hay que considerar el tipo de pacientes incluidos en los estudios epidemiológicos de la IRA, ya que algunas series excluyen ciertas formas del síndrome como los casos de etiología prerrenal, los obstructivos y los individuos con enfermedad renal crónica que han sufrido una IRA sobreañadida, mientras que otras sólo analizan los enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) o los que requieren diálisis.

Aunque la epidemiología del fracaso renal agudo depende también de factores económicos y geográficos^{2,3}, en esta guía nos limitaremos, en general, a considerar los aspectos epidemiológicos relacionados con nuestro entorno.

INCIDENCIA

En países desarrollados la incidencia de la IRA puede estimarse alrededor de 200 casos por millón de habitantes por año según el estudio de Madrid⁴. En este estudio prospectivo, llevado a cabo entre los 4,23 millones de habitantes mayores de 15 años de la Comunidad Autónoma de Madrid, se definió como IRA toda elevación de creatinina sérica por encima de 2 mg/dL en enfermos con función previa normal. También se incluyeron 95 casos de IRA que ocurrieron en enfermos con insuficiencia renal crónica leve-moderada, que sufrieron un deterioro agudo de su función renal. La incidencia de IRA no difiere en otros países con un nivel socioeconómico similar al español cuando los estudios son coetáneos (tabla I). En esta tabla, la baja incidencia de IRA observada en el trabajo de Eliahou y cols.⁵ puede justificarse por el momento del estudio. Sin embargo las elevadas tasas de IRA observadas en Escocia^{10,11}: probablemente obedecen a la metodología empleada, selección de casos en función a parámetros elevados de productos nitrogenados a nivel de laboratorio. Aunque este abordaje del problema y que las poblaciones analizadas fueran más ancianas de lo esperado^{10,11}, pudo hacer que algunos casos se consideraran IRA cuando en realidad eran insuficiencias renales crónicas. No obstante, los últimos estudios publicados sugieren que la incidencia de IRA tal vez sea mayor de lo que hemos considerado hasta ahora.

Tabla II. Incidencia de la necesidad de diálisis por insuficiencia renal aguda

Autores Año de publicación (referencia)	País	Incidencia (casos pmp/año)
Lunding y cols., 1964 ¹²	Escandinavia	28
Eliahou y cols., 1973 ⁵	Israel	17
Lachhein y cols., 1978 ¹³	República Democrática Alemana	30
Wing y cols., 1983 ¹⁴	Europa	29
	España (Registro de la ERA-EDTA)	59
Abraham y cols., 1989 ⁶	Kuwait	31
McGregor y cols., 1992 ⁷	Reino Unido	31
Sánchez y cols., 1992 ¹	España	21°
Gerrard y cols., 1992 ¹⁵	Reino Unido	71
Feest y cols. 1993 ¹⁶	Reino Unido	22°
Estudio de Madrid, 1996 ⁴	España	57
Korkeila y cols., 2000 ¹⁶	Finlandia	80
Silvestre y cols., 2001 ¹⁷	Australia	80*
Metcalfe y cols., 2002 ¹⁸	Reino Unido	200
Robertson y cols., 2002 ¹⁹	Reino Unido	176

pmp, por millón de población. °, regiones donde sólo se prestaba asistencia secundaria.*, todos los enfermos tratados con técnicas continuas de depuración renal.

NECESIDAD DE DIÁLISIS

Otra manera de estudiar la incidencia de las formas más graves del síndrome es determinar el número de habitantes de una región que necesita dializarse por IRA en un periodo de tiempo (tabla II). En el estudio de Madrid se encontraron 57 casos por millón de habitantes adultos por año que precisaron diálisis a causa de un FRA. El número de diálisis depende del tipo de medicina que se practique en cada región. En este sentido, los datos de Sánchez y cols.¹, en España y los de Feest y cols.⁸, en Inglaterra que trabajaban en áreas donde sólo se prestaba asistencia secundaria, son semejantes (alrededor de 20 enfermos necesitaron diálisis por millón de habitantes por año) y difieren, en periodos coetáneos, de la incidencia observada en sus mismos países en regiones que tienen además atención terciaria (50-57 diálisis por millón de habitantes). El hecho de que en nuestro país la necesidad de diálisis observada en los años 1991-1992 sea similar a la referida en 1982 (57 y 59 casos por millón de habitantes por año, respectivamente) podría sugerir que una vez alcanzado cierto nivel de desarrollo, las necesidades de diálisis tienden a estabilizarse. Los cambios en la política sanitaria pueden modificar el número de casos de IRA observados. En Aberdeen, Reino Unido, se estudio la incidencia de IRA, medida por la necesidad de diálisis, en dos periodos de tiempo⁷. En el primero, de 1975 a 1981, cuando sólo se prestaba asistencia secundaria en la región, la necesidad de diálisis por IRA fue de 30 casos por año; mientras que en el segundo, de 1988 a 1990, cuando pasó a prestarse también asistencia terciaria, la necesidad de diálisis por IRA ascendió a 71 casos por millón de habitantes por año. Los datos más recientes de la literatura (tabla II) referidos a la necesidad de tratamiento renal sustitutivo por IRA son de especial interés dado que se ha producido un incremento muy importante de su incidencia. Habrá que confirmar si esta tendencia es real.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Rodríguez L, Martín-Escobar E, García-Martín F, De Arriba G: Aspectos epidemiológicos del fracaso renal agudo en el área sanitaria de Cuenca. *Neurología* 12 (Supl. 4) 87-91, 1992.
2. Liaño F, Pascual J: Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol* 18: 541-550, 1998.
3. Liaño F, Pascual J: Fracaso renal agudo: concepto, epidemiología y aspectos socioeconómicos. En: Liaño F, Pascual J (eds.): Fracaso renal agudo. Barcelona: Masson SA: 3-13, 2000.
4. Liaño F, Pascual J y the Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 50: 811-818, 1996.
5. Eliahou HE, Modan B, Leslau V, Bar.Noach N, Tchiya P: Acute renal failure in the community: an epidemiological study. En: Proceedings of the Acute Renal Failure Conference. pp. 143-158. DHEW Publication. Nueva York 1973.
6. Abraham G, Gupta RK, Senthilselvan A, Van der Meulen J, Johny KV: Cause and prognosis of acute renal failure in Kuwait: a 2-year prospective study. *J Trop Med Hyg* 92: 325-329, 1989.
7. McGregor E, Brown I, Campbell H, Isles C, Rodger RSC, Jumar BJR y cols.: Acute renal failure. A prospective study on incidence and outcome (Abstract). XXIX Congress of EDTA-ERA, Paris. p. 54, 1992.
8. Feest TG, Round A, Hamad S: Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *Br Med J* 306: 481-483, 1993.
9. Evans JMM, McGregor E, McMahon AD, McGilchrist MM, Jones MC, White G y cols.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. *QJM* 88: 551-557, 1995.
10. Khan IH, Catto GRD, Edward N, MacLeod AM: Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *QJM* 90: 781-185, 1997.
11. Stevens PE, Tamimi NA, Al-Hasani MK, Mikhail AI, Kearney E, Lapworth R, Prosser DI, Carmichael P: Non-specialist management of acute renal failure. *QJM* 94: 533-540, 2001.
12. Lunding M, Steiness I, Thaysen JH: Acute renal failure due to tubular necrosis. Immediate prognosis and complications. *Acta Med Scand* 176: 103-119, 1964.
13. Lachhein L, Kielstein R, Sauer K, Reimschke P, Muller V, Krumhaar I: Evaluation of 433 cases of acute renal failure. *Proc EDTA* 14: 628-629, 1978.
14. Wing AJ, Broyer M, Brunner FP, Bryger, Challah S, Donkerwolcke y cols.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe XIII-1982. *Proc EDTA* 20: 5-78, 1983.
15. Gerrard JM, Catto GRD, Jones MC: Acute renal failure: an iceberg revisited (Resumen). *Nephrol Dial Transplant* 7: 458, 1992.

16. Korkeila M, Roukonen E, Takala J: Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 26: 1824-1831, 2000.
17. Silvester W, Bellomo R, Cole L: Epidemiology, management and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 29: 1910-1915, 2001.
18. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WCS, MacLeod AM: Scottish Renal registry. *QJM* 95: 579-583, 2002.
19. Robertson S, Newbigging K, Isles CG, Brammah A, Alan A, Norris J: High incidence of renal failure requiring short-term dialysis: a prospective observational study. *QJM* 95: 585-590, 2002.
20. Kjellstrand CM, Ebben J, Davin T: Time of death, recovery of renal function, development of chronic renal failure and need for chronic hemodialysis in patients with acute renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 28: 45-50, 1981.
21. Kleinknecht D: Epidemiology of acute renal failure in France today. En: *Acute Renal Failure in the Intensive Therapy Unit*. Edited by Bihari D, Neild G. London: Springer-Verlag; 13-21, 1990.
22. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P y cols.: Acute renal failure in intensive care units —causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 24: 192-198, 1996.
23. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S y cols.: Acute Renal Failure in Critically Ill Patients. A Multinational, Multicenter Study. *JAMA* 294: 813-818, 2005.
24. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL: Epidemiology and Outcomes of Acute Renal Failure in Hospitalized Patients: a National Survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 43-51, 2006.
25. Pascual J, Liaño F, the Madrid ARF Study Group: Causes and prognosis of acute renal failure in the very old. *J Am Geriatr Soc* 46: 1-5, 1998.
26. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT: Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 74: 243-248, 1983.
27. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G: Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. *Am J Med* 83: 65-71, 1987.
28. Lauzurica R, Caralps A: Insuficiencia renal aguda producida en el hospital: estudio prospectivo y prevención de la misma. *Med Clin (Barc)* 92: 331-334, 1989.
29. Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 39: 930-936, 2002.
30. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW: Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients y cols. *J Am Soc Nephrol* 16: 3365-3370, 2005.
31. Star RA: Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 54: 1817-1831, 1998.
32. Liaño F: Fracaso renal agudo: revisión de 202 casos. Aspectos pronósticos. *Nefrología* 4: 181-190, 1984.
33. Verde E, Junco E, Madero R: Fracaso renal agudo en las unidades de cuidados intensivos. En: *Epidemiología del fracaso renal agudo*. pp. 37-52 (Coordinador: Liaño F) Comunidad de Madrid, Madrid, 1995.
34. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E, the Madrid Acute Renal Failure Study Group: The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared to that seen in other settings. *Kidney Int* 53 (Supl. 66): S16-S24, 1998.

INTRODUCCIÓN

Hasta los años noventa, el estudio de la epidemiología de la IRA fue muy limitado. Desde entonces disponemos de más información aunque no siempre uniforme. El primer análisis sobre la incidencia de la IRA en una región española lo publicaron Sánchez Rodríguez y cols. en *Nefrología* en 1992¹. Como ocurre en general con la IRA (ver *Definiciones y terminología del FRA*), la mayor dificultad con que nos encontramos al analizar su epidemiología son los criterios empleados para definirla, pues no suelen ser homogéneos (tabla I). De manera similar, hay que considerar el tipo de pacientes incluidos en los estudios epidemiológicos de la IRA, ya que algunas series excluyen ciertas formas del síndrome como los casos de etiología prerrenal, los obstructivos y los individuos con enfermedad renal crónica que han sufrido una IRA sobreañadida, mientras que otras sólo analizan los enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) o los que requieren diálisis.

Aunque la epidemiología del fracaso renal agudo depende también de factores económicos y geográficos^{2,3}, en esta guía nos limitaremos, en general, a considerar los aspectos epidemiológicos relacionados con nuestro entorno.

de habitantes por año según el estudio de Madrid⁴. En este estudio prospectivo, llevado a cabo entre los 4,23 millones de habitantes mayores de 15 años de la Comunidad Autónoma de Madrid, se definió como IRA toda elevación de creatinina sérica por encima de 2mg/dL en enfermos con función previa normal. También se incluyeron 95 casos de IRA que ocurrieron en enfermos con insuficiencia renal crónica leve-moderada, que sufrieron un deterioro agudo de su función renal. La incidencia de IRA no difiere en otros países con un nivel socioeconómico similar al español cuando los estudios son coetáneos (tabla I). En esta tabla, la baja incidencia de IRA observada en el trabajo de Eliahou y cols.⁵ puede justificarse por el momento del estudio. Sin embargo las elevadas tasas de IRA observadas en Escocia^{10,11}: probablemente obedecen a la metodología empleada, selección de casos en función a parámetros elevados de productos nitrogenados a nivel de laboratorio. Aunque este abordaje del problema y que las poblaciones analizadas fueran más ancianas de lo esperado^{10,11}, pudo hacer que algunos casos se consideraran IRA cuando en realidad eran insuficiencias renales crónicas. No obstante, los últimos estudios publicados sugieren que la incidencia de IRA tal vez sea mayor de lo que hemos considerado hasta ahora.

INCIDENCIA

En países desarrollados la incidencia de la IRA puede estimarse alrededor de 200 casos por millón

NECESIDAD DE DIÁLISIS

Otra manera de estudiar la incidencia de las formas más graves del síndrome es determinar el nú-

Tabla I. Incidencia de la insuficiencia renal aguda: estudios epidemiológicos en grandes poblaciones

Autores Año de publicación (referencia)	País (región)	Período de estudio	Población estudiada	Incidencia (casos pmp/año)
Eliahou y cols. 1973 ⁵	Israel	1965-1966 2 años	2.200.000	52
Abraham y cols. 1989 ⁶	Kuwait	1984-1986 2 años	400.000	95
McGregor y cols. 1992 ⁷	Reino Unido (Glasgow)	1986-1988 2 años	940.000	185
Sánchez y cols. 1992 ¹	España (Cuenca)	1988-1989 2 años	210.000	254
Feest y cols. 1993 ⁸	Reino Unido (Bristol y Devon)	1986-1987 2 años	440.000	175
Evans y cols. 1995 ⁹	Reino Unido (Tayside)	1990-1992 3 años	420.000	214*
Estudio de Madrid 1996 ⁴	España (Madrid)	1991-1992 9 meses	4.230.000	209
Khan y cols. 1997 ¹⁰	Reino Unido (Grampim)	1989-1990 1 año	500.000	609**
Stevens y cols. 2001 ¹¹	Reino Unido	1997-98 1 año	593.000	486°

pmp, por millón de población y año. *, Calculado con sus datos. **, desciende a 318 casos pmp/año cuando se excluyen los mayores de 80 años y los enfermos con cáncer avanzado.; media de edad de la serie de 73 años.

mero de habitantes de una región que necesita dializarse por IRA en un periodo de tiempo (tabla II). En el estudio de Madrid se encontraron 57 casos por millón de habitantes adultos por año que precisaron diálisis a causa de un FRA. El número de diálisis depende del tipo de medicina que se practique en cada región. En este sentido, los datos de Sánchez y cols.¹, en España y los de Feest y cols.⁸, en Inglaterra que trabajaban en áreas donde sólo se prestaba asistencia secundaria, son semejantes (alrededor de 20 enfermos necesitaron diálisis por millón de habitantes por año) y difieren, en periodos coetáneos, de la incidencia observada en sus mismos países en regiones que tienen además atención terciaria (50-57 diálisis por millón de habitantes). El hecho de que en nuestro país la necesidad de diálisis observada en los años 1991-1992 sea similar a la referida en 1982 (57 y 59 casos por millón de habitantes por año, respectivamente) podría sugerir que una vez alcanzado cierto nivel de desarrollo, las necesidades de diálisis tienden a estabilizarse. Los cambios en la política sanitaria pueden modificar el número de casos de IRA observados. En Aberdeen, Reino Unido, se estudio la incidencia de IRA, medida por la necesidad de diálisis, en dos periodos de tiempo⁷. En el primero, de 1975 a 1981, cuando sólo se prestaba asistencia secundaria en la región, la necesidad de diálisis por IRA fue de 30 casos por año; mientras que en el segundo, de 1988 a 1990, cuando pasó a prestarse también asistencia terciaria, la necesidad de diálisis por IRA ascendió a 71 casos por millón de habitantes por año. Los datos más recientes de la literatura (tabla II) referidos a la necesidad de tratamiento renal sustitutivo por IRA son

de especial interés dado que se ha producido un incremento muy importante de su incidencia¹⁶⁻¹⁹. Habrá que confirmar si esta tendencia es real.

ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

Los varones son más propensos a presentar una IRA que las mujeres, en una proporción de 2 a 1. Esta afirmación que parece lógica si se consideran únicamente las IRA de origen obstructivo, se mantiene cuando se analizan grandes series con diferentes grupos etiológicos^{4,8,20-24}. Curiosamente, al estudiar la forma más importante de IRA, la necrosis tubular aguda, se mantiene la misma proporción⁴. Cabe pensar que algún factor vascular, ligado al sexo y/o a una mayor afectación de las luces arteriales y capilares, influye en los varones condicionando una peor respuesta de los mecanismos adaptativos renales a las agresiones del sufridas por el riñón.

Aunque la IRA se puede producir en cualquier edad, su incidencia en los adultos aumenta con la misma^{4,8,10,19,25}. Sin embargo, la edad *per se* no parece asociarse con una mayor mortalidad. No se conoce que alguna raza tenga especial tendencia a padecer el síndrome.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EXTRAHOSPITALARIA

Como muestra el estudio de Madrid, cualquier médico, con independencia de su lugar de trabajo,

Tabla II. Incidencia de la necesidad de diálisis por insuficiencia renal aguda

Autores Año de publicación (referencia)	País	Incidencia (casos pmp/año)
Lunding y cols., 1964 ¹²	Escandinavia	28
Eliahou y cols., 1973 ⁵	Israel	17
Lachhein y cols., 1978 ¹³	República Democrática Alemana	30
Wing y cols., 1983 ¹⁴	Europa	29
	España (Registro de la ERA-EDTA)	59
Abraham y cols., 1989 ⁶	Kuwait	31
McGregor y cols., 1992 ⁷	Reino Unido	31
Sánchez y cols., 1992 ¹	España	21°
Gerrard y cols., 1992 ¹⁵	Reino Unido	71
Feest y cols. 1993 ¹⁶	Reino Unido	22°
Estudio de Madrid, 1996 ⁴	España	57
Korkeila y cols., 2000 ¹⁶	Finlandia	80
Silvestre y cols., 2001 ¹⁷	Australia	80*
Metcalfe y cols., 2002 ¹⁸	Reino Unido	200
Robertson y cols., 2002 ¹⁹	Reino Unido	176

pmp, por millón de población. °, regiones donde sólo se prestaba asistencia secundaria.*, todos los enfermos tratados con técnicas continuas de depuración renal.

debe estar preparado para identificar los casos de IRA⁴. En efecto, el mencionado estudio pone claramente en evidencia que la mitad de los casos de IRA se generan en el medio extrahospitalario lo que representa una incidencia de 100 casos por millón de población adulta y año. Etiológicamente los episodios de IRA acaecidos en la comunidad se deben sobre todo a cuadros obstructivos de las vías urinarias, deshidrataciones y enfermedades parenquimatosas renales (glomerulonefritis, vasculitis), mientras que los que se producen en el hospital suelen ser necrosis tubulares generalmente secundarias a técnicas diagnósticas y terapéuticas (cirugía, fármacos, contrastes yodados).

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA HOSPITALARIA

Los datos referentes a la IRA adquirida en el hospital son contradictorios (tabla III) y dependen de la metodología de cada estudio. El análisis de los mismos con alguna excepción, como en esta guía, no se ha realizado. En la tabla III, la Dra. Hou es la única autora que contribuye con dos trabajos empleando la misma metodología^{26,29}, al estudio de la incidencia de IRA en un hospital universitario americano. Según sus datos el hospital de atención terciaria ha incrementado casi en un 50% su capacidad para generar IRA, probablemente en relación con cambios en la práctica médica como la puesta en marcha de programas de trasplantes de órganos. En estudios de población amplios, donde se estudió también el desarrollo de IRA en el hospital, su incidencia fue más baja alrededor del 1,5 por mil ingresos^{4,6}. Probablemente esta diferencia se deba a la exigencia en los mismos de alcanzar como mínimo un nivel de creatinina sérica de 2,0 mg/dl para identificar un caso como IRA. Otras series recientes ame-

ricanas cuestionan en parte los datos de Hou y subrayan la importancia del criterio definitorio de FRA. Así, Chertow y cols.³⁰, analizando los ingresos de un solo hospital, dan una incidencia de 130 casos por cada mil ingresos cuando consideraron un aumento de la creatinina sérica mayor o igual a 0,5 mg/dl y del 10 por mil admisiones, con la misma población, cuando requerían un incremento de la creatinina que fuera igual o mayor a 2,0 mg/dl. Los datos de Liangos y cols.²⁴, que analizan los datos de 558.000 casos representativos de veintinueve millones de ingresos en hospitales americanos durante el año 2001, dan una incidencia hospitalaria de IRA de 19,2 por cada 1.000 admisiones. Por su parte, la observación de Lauzurica y cols.²⁸ que demuestran que la incidencia de IRA hospitalaria puede descender de forma importante (del 16,0 al 6,5 por mil) si se toman medidas preventivas consistentes en la educación del personal sanitario merece recordarse.

FORMAS DE PRESENTACIÓN Y ESPECTRO CLÍNICO DEL SÍNDROME

Suele admitirse en la bibliografía relativa a la IRA que la distribución porcentual de los grandes grupos fisiopatológicos sería aproximadamente la siguiente: IRA prerrenales, 60-70%; IRA parenquimatosas 20-30 %, e IRA de origen obstructivo, alrededor del 10%³². Estas cifras tal vez fueran ciertas en el pasado y quizá se aproximen a la realidad de los países en vías de desarrollo, pero se alejan en los países occidentales de la evidencia científica. En el estudio de Madrid, donde se investigaron 748 casos de IRA, el 52% de ellos fueron parenquimatosos, el 21% prerrenales, el 13% en pacientes con insuficiencia renal crónica leve o moderada de base (creatinina sérica basal entre 1,5 y 3,0 mg/dL y el 10% obstructivos⁴.

Tabla III. Prevalencia de la insuficiencia renal aguda adquirida en el hospital

Autor, año de publicación (referencia)	No casos de IRA por 1.000 admisiones hospitalarias
Hou y cols., 1983 ²⁶	49
Shusterman y cols., 1987 ²⁷	19
Lauzurica y cols., 1989 ²⁸	
Primer periodo	16
Segundo periodo	6,5
Abraham y cols., 1992 ⁶	1,3
Estudio de Madrid, 1996 ⁴	1,5
Nash y cols., 2002 ²⁹	72
Chertow y cols., 2005 ³⁰	130°
	10 ^{oo}
Liangos y cols., 2006 ²⁴	19,2

°, definiendo IRA como un incremento de la creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl. ^{oo}, considerando IRA los casos con aumento de la creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/dl.

En este estudio la forma más frecuente de IRA fue la necrosis tubular aguda (43%). Autores franceses hallaron datos similares al analizar los episodios de IRA acaecidos en unidades de cuidados intensivos en un periodo coetáneo²². Es más, cuando comparamos los datos de una serie de 202 casos de IRA de nuestro hospital publicados en 1982³³, en los que la prevalencia de IRA prerrenal de nuestro hospital era del 41%, con los obtenidos en el estudio de Madrid (21%), apreciamos un claro descenso de este tipo de IRA. Dado que la metodología diagnóstica y observacional fue similar entre ambos periodos, estos datos podrían sugerir un mejor abordaje en la prevención del deterioro funcional renal de los pacientes en riesgo. En el estudio de Madrid se refiere por primera vez en la bibliografía la incidencia particular de cada una de las posibles formas del síndrome (fig. 1).

ESPECTRO DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

La epidemiología de la IRA es diferente en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos en relación a los atendidos en otras áreas del hospital. La prevalencia de IRA en UCI varía del 3 al 30%³⁴. Recientemente Uchino y cols.²³, publicaron un estudio multinacional realizado en 54 centros de 23

países que incluyó 29.269 pacientes admitidos en unidades de cuidados intensivos refiriendo una prevalencia de IRA de 5,7%, con un rango de prevalencia entre los diferentes centros de 1,24 a 25,9%. La prevalencia de pacientes dializados fue de 4,2%. Mientras que la prevalencia se analiza prácticamente en todas las series de IRA en UCI, la incidencia no se calcula. El estudio de Madrid es una excepción, en él la incidencia del FRA en UCI fue de 66 casos por millón de población adulta (IC 45-97)³⁵.

Existen diversos estudios que han analizado el espectro del IRA en UCI. No obstante, la mejor forma de comprender las características que lo hacen diferente es compararlo con los casos que ocurren en otros servicios del hospital. Dentro del estudio de Madrid se analizaron las principales diferencias entre los pacientes tratados en UCI y los pacientes tratados en otras áreas del hospital³⁵. En ambos grupos de pacientes, se observó un predominio de la IRA en el género masculino en una proporción de 2:1. Los pacientes tratados en UCI fueron más jóvenes debido al importante papel que tiene la edad en los criterios de ingreso a UCI y la necesidad de diálisis fue mayor en los pacientes de UCI con respecto a los pacientes tratados fuera de la UCI en una relación 4:1. En lo que atañe al tipo de IRA, la necrosis tubular aguda fue la más frecuente entre los enfermos de UCI^{22,23,35}, mientras que en los pacientes de otras áreas del hospital las enfermedades obstructivas y parenquimatosas (generalmente asociadas

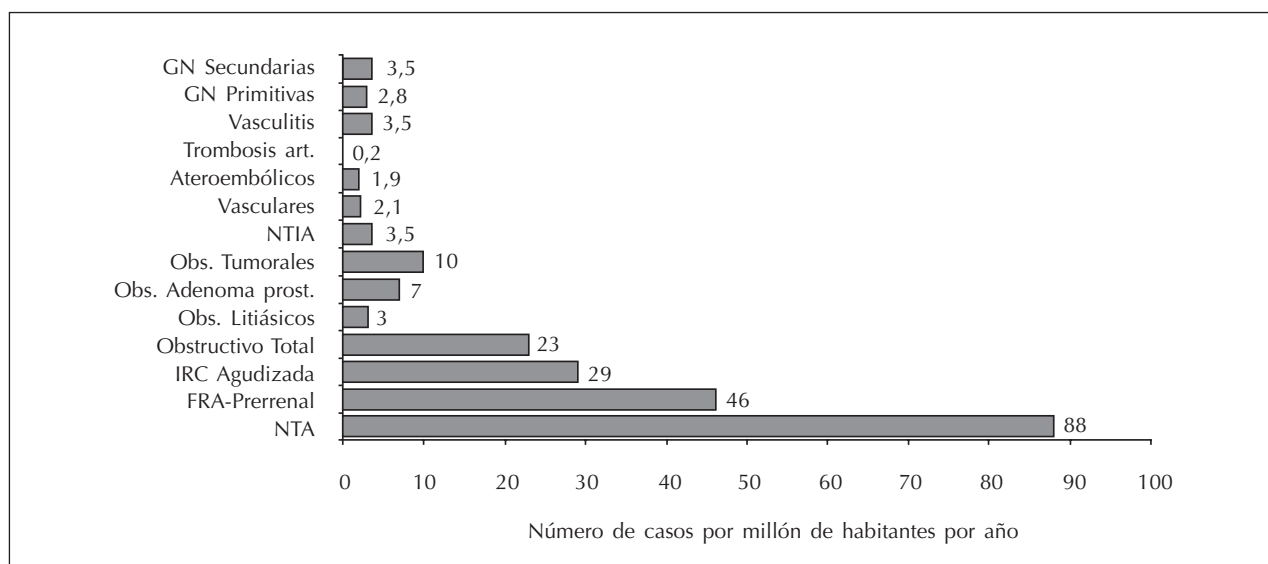


Fig. 1.—Incidencia de los distintos tipos de insuficiencia renal aguda observada en el estudio epidemiológico de Madrid (referencia 4). GN, glomerulonefritis. Art, arterial. NTIA, nefritis túbulo intersticial. Obs, obstrucciones. Prost, próstata. IRC, insuficiencia renal crónica. FRA, fracaso renal agudo. NTA, necrosis tubular aguda.

a un buen pronóstico y originadas en el medio extrahospitalario) constituyen las formas más frecuentes de IRA. Del mismo modo, la IRA prerrenal es más frecuente en pacientes tratados fuera de la UCI.

MORTALIDAD

La mortalidad asociada con la IRA es elevada, variando entre el 30-50 % en series generales al 40-80% en series de UCI². La mayor mortalidad observada entre los enfermos con IRA ingresados en la UCI respecto a la que tienen los enfermos ingresados en otros servicios hospitalarios (78 frente a 37%) se debe a la mayor frecuencia con que se observa la presencia un fallo multiorgánico en la UCI que en los otros servicios (89 frente a 30%)³⁵. Sin embargo la mortalidad se incrementa con el número de fallos orgánicos con independencia de donde esté ingresado el paciente conforme lo hace el número de órganos en fallo (fig. 2).

BIBLIOGRAFÍA

- Sánchez-Rodríguez L, Martín-Escobar E, García-Martín F, De Arriba G: Aspectos epidemiológicos del fracaso renal agudo en el área sanitaria de Cuenca. *Nefrología* 12 (Supl. 4) 87-91, 1992.
- Liaño F, Pascual J: Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol* 18: 541-550, 1998.
- Liaño F, Pascual J. Fracaso renal agudo: concepto, epidemiología y aspectos socioeconómicos. En: Liaño F, Pascual J (eds). Fracaso renal agudo. Barcelona: Masson SA 3-13, 2000.
- Liaño F, Pascual J y the Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 50: 811-818, 1996.
- Eliahou HE, Modan B, Leslau V, Bar.Noach N, Tchiya P: Acute renal failure in the community: an epidemiological study. En: Proceedings of the Acute Renal Failure Conference. pp. 143-158. DHEW Publication. Nueva York, 1973.
- Abraham G, Gupta RK, Senthilselvan A, Van der Meulen J, Johny KV: Cause and prognosis of acute renal failure in Kuwait: a 2-year prospective study. *J Trop Med Hyg* 92: 325-329, 1989.
- McGregor E, Brown I, Campbell H, Isles C, Rodger RSC, Jumar BJR y cols.: Acute renal failure. A prospective study on incidence and outcome (Abstract). XXIX Congress of EDTA-ERA, Paris. p. 54, 1992.
- Feest TG, Round A, Hamad S: Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *Br Med J* 306: 481-483, 1993.
- Evans JMM, McGregor E, McMahon AD, McGilchrist MM, Jones MC, White G y cols.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. *QJM* 88: 551-557, 1995.
- Khan IH, Catto GRD, Edward N, MacLeod AM: Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *QJM* 90: 781-185, 1997.
- Stevens PE, Tamimi NA, Al-Hasani MK, Mikhail AI, Kearney E, Lapworth R, Prosser DI, Carmichael P: Non-specialist management of acute renal failure. *QJM* 94: 533-540, 2001.
- Lunding M, Steiness I, Thaysen JH: Acute renal failure due to tubular necrosis. Immediate prognosis and complications. *Acta Med Scand* 176: 103-119, 1964.
- Lachhein L, Kielstein R, Sauer K, Reimschke P, Muller V, Krumhaar I: Evaluation of 433 cases of acute renal failure. *Proc EDTA* 14: 628-629, 1978.
- Wing AJ, Broyer M, Brunner FP, Bryger, Challah S, Donkerwolcke y cols.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe XIII-1982. *Proc EDTA* 20: 5-78, 1983.
- Gerrard JM, Catto GRD, Jones MC: Acute renal failure: an iceberg revisited (Resumen). *Nephrol Dial Transplant* 7: 458, 1992.
- Korkeila M, Roukonen E, Takala J: Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 26: 1824-1831, 2000.
- Silvester W, Bellomo R, Cole L: Epidemiology, management and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 29: 1910-1915, 2001.
- Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WCS, MacLeod AM: Scottish Renal registry. *QJM* 95: 579-583, 2002.
- Robertson S, Newbigging K, Isles CG, Brammah A, Alan A, Norris J: High incidence of renal failure requiring short-term dialysis: a prospective observational study. *QJM* 95: 585-590, 2002.

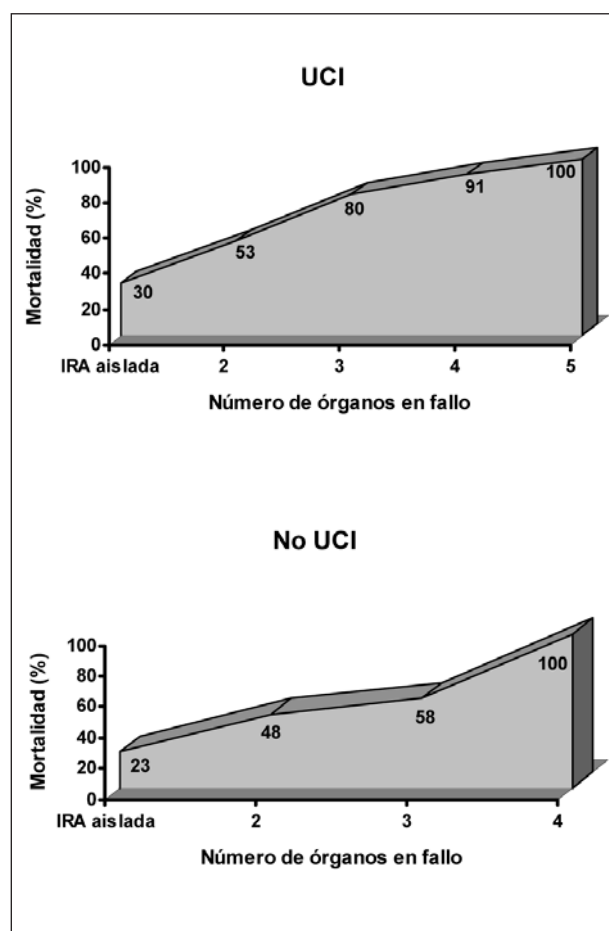


Fig. 2.—Mortalidad de la insuficiencia renal aguda de acuerdo al número de órganos en fallo en enfermos de UCI y de otros servicios según datos del estudio epidemiológico de Madrid (referencia 35).

20. Kjellstrand CM, Ebben J, Davin T: Time of death, recovery of renal function, development of chronic renal failure and need for chronic hemodialysis in patients with acute renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 28: 45-50, 1981.
21. Kleinknecht D: Epidemiology of acute renal failure in France today. En: *Acute Renal Failure in the Intensive Therapy Unit*. Edited by Bihari D, Neild G. London: Springer-Verlag; 13-21, 1990.
22. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P y cols.: Acute renal failure in intensive care units —causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 24: 192-198, 1996.
23. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S y cols.: Acute Renal Failure in Critically Ill Patients. A Multinational, Multicenter Study. *JAMA* 294: 813-818, 2005.
24. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL: Epidemiology and Outcomes of Acute Renal Failure in Hospitalized Patients: a National Survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 43-51, 2006.
25. Pascual J, Liaño F, the Madrid ARF Study Group: Causes and prognosis of acute renal failure in the very old. *J Am Geriatr Soc* 46: 1-5, 1998.
26. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT: Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 74: 243-2248, 1983.
27. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G: Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. *Am J Med* 83: 65-71, 1987.
28. Lauzurica R, Caralps A: Insuficiencia renal aguda producida en el hospital: estudio prospectivo y prevención de la misma. *Med Clin (Barc)* 92: 331-334, 1989.
29. Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 39: 930-936, 2002.
30. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW: Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients y cols. *J Am Soc Nephrol* 16: 3365-3370, 2005.
31. Star RA: Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 54: 1817-1831, 1998.
32. Liaño F: Fracaso renal agudo: revisión de 202 casos. Aspectos pronósticos. *Nefrología* 4: 181-190, 1984.
33. Verde E, Junco E, Madero R: Fracaso renal agudo en las unidades de cuidados intensivos. En: *Epidemiología del fracaso renal agudo*. pp. 37-52 (Coordinador: Liaño F) Comunidad de Madrid, Madrid, 1995.
34. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E, the Madrid Acute Renal Failure Study Group: The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared to that seen in other settings. *Kidney Int* 53 (Supl. 66): S16-S24, 1998.



CAPÍTULO 2.2

Pronóstico en la insuficiencia renal aguda

F. Liaño García* y J. R. Rodríguez Palomares**

*Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. **Servicio de Nefrología. Hospital Central de la Defensa. Madrid.

ABSTRACT

A review of prognosis and its relationship with severity of acute kidney injury and outcome is given. Different prognosis systems, specific for acute renal failure and of more general scores used in the intensive care setting, are discussed. The general attributes that prognosis scores should have as well as the main indications for their use are analysed. Particular insight is given with respect to ISI (Individual Severity Index), CCF (Cleveland Clinic Foundation), SHARF (Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure), APACHE II, SOFA and SAPS II scores in the acute kidney injury field.

RESUMEN

Tres factores son los que subrayan la importancia de la insuficiencia renal aguda tanto para el enfermo, como para la sociedad donde vive: 1) La alta incidencia del fracaso renal agudo en los países industrializados, en España 209 casos por millón de población adulta¹. 2) Su elevada mortalidad que oscila entre el 40 y el 80 por ciento de los casos, dependiendo fundamentalmente de que el fallo renal se presente de forma aislada o asociado al de otros órganos en el seno de un síndrome de disfunción multiorgánica², y 3) El elevado coste que genera la atención de los enfermos afectados de este síndrome³.

Como en cualquier contexto médico, pero en especial en procesos graves como los que se atienden en la medicina intensiva, en la insuficiencia renal aguda la necesidad de informar al paciente, o a su familia, sobre sus expectativas de supervivencia; junto con la necesidad de los médicos de estimar la gravedad de un grupo de enfermos para poder valorar la eficacia de distintos tratamientos conllevó, ayudados por la difusión informática, al desarrollo de sistemas de estimación pronóstica. Además de los dos objetivos indicados, los sistemas pronósticos deberían satisfacer otros fines que se especifican en la tabla I.

Los métodos de estimación pronóstica se basan en la interrelación que existe entre tres conceptos: la gravedad, la evolución y el pronóstico de un proceso dado. Mientras que la evolución es el curso real que sigue la enfermedad y depende de la gravedad de la misma, el pronóstico es la estimación de la evolución antes de que ésta se cumpla⁵. A su vez el pronóstico será tanto más certero cuanto mejor sea capaz

Tabla I. Objetivos potenciales de los sistemas de estimación pronóstica

1. Establecer un pronóstico individualizado
 2. Estimar la gravedad de un grupo de pacientes
 3. Comparar el manejo del mismo problema médico en diferentes instituciones
 4. Evaluar la eficacia de los tratamientos
 5. Comparar históricamente la evolución de la gravedad de un proceso
 6. Controlar la calidad de nuestro trabajo
 7. Vigilar que los recursos dedicados a una patología se apliquen correctamente
-

(Modificados de la referencia 4).

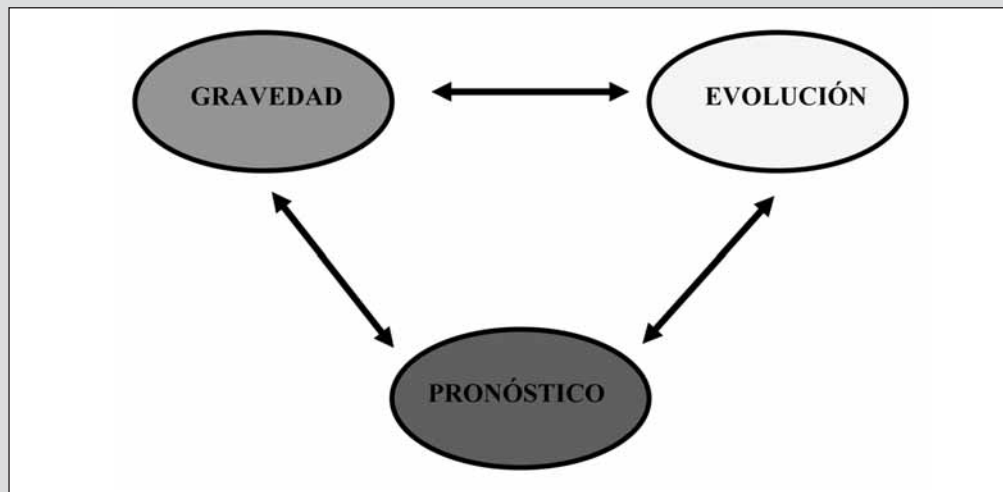


Fig. 1.—Interrelación entre los conceptos de gravedad, evolución y pronóstico de una enfermedad.

de valorar algo tan sutil como es la gravedad de la enfermedad⁵. La figura 1, donde se representa la interdependencia de los tres conceptos, explica porque muchas veces se utilizan como sinónimos entre sí.

Adicionalmente, un índice o sistema pronóstico ideal debería ser⁴: 1) Eficaz, lo que implica valores elevados de sensibilidad y especificidad. 2) Precoz, esto es que su estimación sea adecuada desde los momentos iniciales del proceso. 3) Sencillo de calcular. 4) Sin generar gastos al estimarlo. 5) Reproducible fuera del lugar donde fue diseñado. 6) Universal, entendiendo por tal que sea útil en todo tipo de enfermos dentro de una patología, tanto en los enfermos muy graves como en los menos graves. 7) Dinámico, para lo que debe funcionar, estimando un pronóstico exacto, en diversos momentos evolutivos de la enfermedad, y 8) Capaz de discriminar aquellos enfermos que no sobrevivirán al proceso patológico.

SISTEMAS PRONÓSTICOS EMPLEADOS EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La «cuantificación de la gravedad» de los enfermos con insuficiencia renal aguda puede hacerse utilizando dos tipos de estimadores pronósticos:

1. Estimadores generales como los que se emplean habitualmente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) y que se utilizan para medir la gravedad de los pacientes, independientemente de la patología que presenten.
2. Sistemas específicos para el fracaso renal agudo, aplicables únicamente a pacientes que presentan esta patología, y que en líneas generales presentan una eficacia estimativa superior al haberse desarrollado concretamente para ellos. (EVIDENCIA B).

BIBLIOGRAFÍA

1. Liaño F, Pascual J y the Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 50: 811-818, 1996.
2. Liaño F, Pascual J: Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol* 18: 541-550, 1998.
3. Chertow GM, Burdick E, Homour M, Bonventre JV, Bates DW: Acute kidney injury, mortality, length of stay and costs in hospitalised patients 16: 3365-3370, 2005.
4. Liaño F: Severity of acute renal failure: the need of measurement. *Nephrol Dial Transplant* 9 (Supl. 4): 229-238, 1994.
5. Liaño F, Pascual J: Predictive factors and scoring. En: Acute renal failure. A companion of Brenner & Rector's The Kidney. pp. 507-519. Editores: Molitoris B y Finn WF. Saunders, Filadelfia, 2001.

Tres factores son los que subrayan la importancia de la insuficiencia renal aguda tanto para el enfermo, como para la sociedad donde vive: 1) La alta incidencia del fracaso renal agudo en los países industrializados, en España 209 casos por millón de población adulta¹. 2) Su elevada mortalidad que oscila entre el 40 y el 80 por ciento de los casos, dependiendo fundamentalmente de que el fallo renal se presente de forma aislada o asociado al de otros órganos en el seno de un síndrome de disfunción multiorgánica², y 3) El elevado coste que genera la atención de los enfermos afectados de este síndrome³.

Como en cualquier contexto médico, pero en especial en procesos graves como los que se atienden en la medicina intensiva, en la insuficiencia renal aguda la necesidad de informar al paciente, o a su familia, sobre sus expectativas de supervivencia; junto con la necesidad de los médicos de estimar la gravedad de un grupo de enfermos para poder valorar la eficacia de distintos tratamientos condujeron, ayudados por la difusión informática, al desarrollo de sistemas de estimación pronóstica. Además de los dos objetivos indicados, los sistemas pronósticos deberían satisfacer otros fines que se especifican en la tabla I.

Los métodos de estimación pronóstica se basan en la interrelación que existe entre tres conceptos: La gravedad, la evolución y el pronóstico de un proceso dado. Mientras que la evolución es el curso real que sigue la enfermedad y depende de la gravedad de la misma, el pronóstico es la estimación de la evolución antes de que ésta se cumpla⁵. A su vez el pronóstico será tanto más certero cuanto mejor sea capaz de valorar algo tan sutil como es la gravedad de la enfermedad⁵. La figura 1, donde se representa la interdependencia de los tres conceptos, explica porque muchas veces se utilizan como sinónimos entre sí.

Adicionalmente, un índice o sistema pronóstico ideal debería ser⁴: 1) Eficaz, lo que implica valores

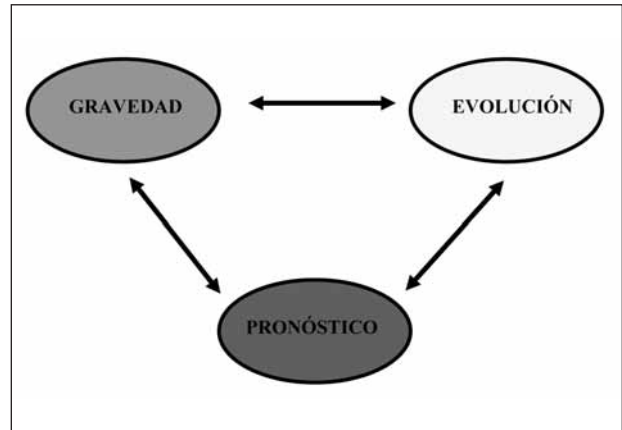


Fig. 1.—Interrelación entre los conceptos de gravedad, evolución y pronóstico de una enfermedad.

elevados de sensibilidad y especificidad. 2) Precoz, esto es que su estimación sea adecuada desde los momentos iniciales del proceso. 3) Sencillo de calcular. 4) Sin generar gastos al estimarlo. 5) Reproducible fuera del lugar donde fue diseñado. 6) Universal, entendiéndose por tal que sea útil en todo tipo de enfermos dentro de una patología, tanto en los enfermos muy graves como en los menos graves. 7) Dinámico, para lo que debe funcionar, estimando un pronóstico exacto, en diversos momentos evolutivos de la enfermedad, y 8) Capaz de discriminar aquellos enfermos que no sobrevivirán al proceso patológico.

SISTEMAS PRONÓSTICOS EMPLEADOS EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La «cuantificación de la gravedad» de los enfermos con insuficiencia renal aguda puede hacerse utilizando dos tipos de estimadores pronósticos:

1. Estimadores generales como los que se emplean habitualmente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) y que se utilizan para medir la gravedad de los pacientes, independientemente de la patología que presenten.

2. Sistemas específicos para el fracaso renal agudo, aplicables únicamente a pacientes que presentan esta patología, y que en líneas generales presentan una eficacia estimativa superior al haberse desarrollado concretamente para ellos (EVIDENCIA B).

Tanto unos como otros se basan en la identificación de una serie de factores individuales, que llamamos factores pronósticos, como la edad, datos clí-

Tabla I. Objetivos potenciales de los sistemas de estimación pronóstica

1. Establecer un pronóstico individualizado
2. Estimar la gravedad de un grupo de pacientes
3. Comparar el manejo del mismo problema médico en diferentes instituciones
4. Evaluar la eficacia de los tratamientos
5. Comparar históricamente la evolución de la gravedad de un proceso
6. Controlar la calidad de nuestro trabajo
7. Vigilar que los recursos dedicados a una patología se apliquen correctamente

(Modificados de la referencia 4).

nicos y de comorbilidad que pueden influir en la evolución vital de los pacientes. A partir de estos factores, seleccionados habitualmente por métodos estadísticos de regresión multivariante, se determina la relevancia de cada uno de ellos. Una vez identificados los factores pronósticos relevantes se elaboran fórmulas más o menos complejas que permiten estratificar a los pacientes según su nivel de gravedad mediante el cálculo de una puntuación (*score*) o por su probabilidad de muerte (o supervivencia).

Estimadores generales

Dentro de los métodos pronósticos empleados en las UCIs pueden distinguirse los clásicos, cuyas versiones se publicaron entre 1981 y 1993 y los más modernos, aparecidos desde 1995, basados en la cuantificación del número de órganos en fallo y en la intensidad del fallo observado en cada órgano.

Entre los métodos clásicos encontramos tres versiones del sistema APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)⁶⁻⁸, tres del sistema SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*)⁹⁻¹¹ y dos del MPM^{12,13} (*Mortality Prediction Model*). De estos sistemas, el APACHE II, favorecido por la participación de los intensivistas en el cuidado de los enfermos con insuficiencia renal aguda es el más utilizado. Por ello y por el valor añadido del inglés en la literatura médica, se le ha considerado el patrón de referencia para evaluar los otros métodos disponibles¹⁴⁻¹⁶. Basados en estos hechos es por lo que más adelante presentamos la forma de calcularlo. Sin embargo, tanto en nuestras manos¹⁷ como en las de otros autores que lo han estudiado^{15,16,18}, la bondad de ajuste entre la evolución real y la estimada por la puntuación del APACHE II deja mucho que desear en el caso de la insuficiencia renal aguda. El APACHE III presenta un ajuste mucho mejor entre los valores de su puntuación y la evolución de los enfermos^{19,20}, pero su determinación es farragosa y su uso no se ha generalizado, al menos en la insuficiencia renal aguda.

El sistema SAPS surge en Francia como una simplificación a la complejidad de la primera versión del APACHE. Su segunda versión, el SAPS II, es eficaz en la estimación pronóstica del enfermo con fallo renal agudo y relativamente sencillo de calcular (ver cálculo del SAPS II)^{17,21}. La tercera versión del SAPS acaba de ser publicada¹¹ y aún no se aplicado específicamente en la IRA.

El MPM II¹³, aunque tiene unas características generales similares al SAPS II, se ha utilizado poco en la insuficiencia renal aguda. Tiene la virtud de ser el primer sistema pronóstico que contempla un as-

pecto dinámico de la estima. En efecto consta de dos ecuaciones, la primera calcula la mortalidad al ingreso en UCI, la segunda a las 24 horas de la admisión del enfermo en la misma.

El OSF (*Organ System Failure*)²², publicado en 1985, es el precursor de lo que podríamos denominar la familia de los sistemas de fallos orgánicos donde el MODS²³ (*Multiple Organic Disease Score*), el LODS²⁴ (*Logistic Organic Dysfunction System*) y el SOFA²⁵ (*Sepsis Organic Failure Assessment*), aparecidos desde 1995 son los más representativos. En el OSF se valora de forma dicotómica la presencia o ausencia de fallo en cinco sistemas orgánicos (respiratorio, cardiovascular, neurológico, hematológico y renal). El fallo, con independencia de su intensidad, se valoraba como uno y la ausencia como cero, con lo que el rango del OSF variaba entre cero y cinco. Lo que evidenció el OSF fue que cuanto mayor era el número de órganos en fallo mayor era la mortalidad y también que la persistencia en el tiempo de las insuficiencias orgánicas incrementaba la mortalidad²². Los nuevos métodos para evaluar la alteración de los sistemas orgánicos, MODS, LODS y SOFA, huyen de la valoración dicotómica y gradúan la alteración funcional de cada órgano. De todos ellos el SOFA, de cálculo muy sencillo, se ha utilizado en el pronóstico de la insuficiencia renal aguda con buenos resultados. Por lo que incluimos en esta guía la forma de calcularlo.

Sistemas específicos para la insuficiencia renal aguda

La difusión de la informática y el acceso a paquetes estadísticos potentes facilitó la eclosión de sistemas pronósticos específicos para la insuficiencia renal aguda. El primero data de 1984²⁶. Desde entonces se han publicado al menos 23 de ellos siendo sus características muy heterogéneas (tabla II). Por ser el primer método de estimación pronóstica específica para los enfermos con insuficiencia renal aguda que cumple todas las características que deben tener los sistemas pronósticos, haber sido desarrollado en España y haber contrastado su eficacia en diversas publicaciones ajenas al lugar donde se describió, nos inclinamos a recomendar el empleo del ISI (*Individual Severity Index*)²⁷ o índice de gravedad individual como sistema de elección para cuantificar la gravedad y estimar el pronóstico de los enfermos con insuficiencia renal aguda. Otros índices específicos que han demostrado también un buen ajuste entre la predicción de mortalidad y la mortalidad real en la IRA son el modelo de la Cleveland Clinic Foundation²⁸ y el SHARF²⁹.

Tabla II. Resumen de las características de los sistemas pronósticos específicos publicados para la insuficiencia renal aguda desde 1984

• Trabajos publicados	23
– Tipo de población	
* Series generales	7
* Series de UCI	8
* Sólo enfermos tratados con diálisis	13
– Prospectivos	8
– Sin lograr un pronóstico precoz	8
– Con población control	13
– Publicados antes de 1996°	16
* Nunca aplicados fuera de donde se desarrollaron	9
* Estudiados en otros lugares	7
⇒ Funcionaron bien	3*

UCI, unidades de cuidados intensivos. °, En nuestra opinión únicamente los trabajos publicados antes de 1996 han tenido tiempo para ser evaluados fuera del lugar donde se diseñaron. *, Los tres sistemas que han demostrado haber funcionado adecuadamente fuera de su lugar de origen han sido el *Individual Severity Index*²⁷ (ISI), el *Cleveland Clinic Foundation Score*²⁸ y el *Stuivenberg Hospital Acute renal Failure score*²⁹ (SHARF) (modificado de la referencia 30).

CÁLCULO DEL APACHE II⁷

APACHE es el acrónimo, en inglés, de los tres componentes que se emplean para el cálculo de este sistema de puntuación pronóstica, el que estima la situación fisiológica actual [*acute physiology score (APS)*], la edad (*age*) y la «evaluación crónica del estado de salud» (*chronic health evaluation*) o mejor, la morbilidad asociada del paciente.

La puntuación fisiológica aguda (*acute physiological score o APS*) se realiza en las primeras 24 horas del ingreso del enfermo en UCI. Se utilizan las 12 variables que se señalan en la tabla III.a. recogiendo el peor valor observado en dicho periodo para cada una de las variables incluidas en el modelo. En la insuficiencia renal aguda también se ha calculado la puntuación APACHE II en el momento del inicio del fallo renal o en el momento de realizar la primera diálisis.

La edad se puntúa de acuerdo a como se indica en la tabla III.b.

Tabla III.a. Codificación de variables para el componente APS del índice APACHE II

	Por exceso					Por defecto			
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
Tensión arterial media	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Frecuencia cardíaca	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Frecuencia respiratoria	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxigenación A-aDO₂ o PaO₂ (mmHg)									
a) FIO ₂ ≥ 0,5 sólo A-aDO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
Oxigenación A-aDO₂ o PaO₂ (mmHg)									
b) FIO ₂ < 0,5 sólo PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55
pH arterial	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na sérico (mMol/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
K sérico (mMol/L)	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina sérica (mg/100 ml)									
a) Puntúa doble en FRA	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Valor hematocrito (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (total/mm³) (en miles)	40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Escala de Glasgow del Coma (EGC: normal 15)	Añadir a los puntos de las otras variables: 15 menos el valor de la EGC del enfermo								

Tabla III.b. Codificación de la edad para APACHE II

Puntuación por edad					
Edad	≤ 44	45-54	55-64	65-74	≥ 75
Puntos	0	2	3	5	6

Tabla III.c. Codificación relacionada con la comorbilidad para APACHE II*

Puntuación	
Si el ingreso es no quirúrgico, o quirúrgico urgente	5
Si el ingreso es por cirugía electiva	2

*, Sólo si el enfermo presenta insuficiencia severa de algún sistema orgánico de los incluidos en las definiciones que siguen o está inmuno-comprometido antes del ingreso en el que se calcula el APACHE II. En ausencia de estos trastornos se puntúa como cero. **HEPÁTICO:** cirrosis diagnosticada por biopsia e hipertensión portal; episodios previos de hemorragia digestiva por HTP o de encefalopatía o coma hepáticos. **CARDIOVASCULAR:** clase IV de la New York Heart Association. **RESPIRATORIO:** restricción u obstrucción crónicas severas que le impidan subir escaleras o realizar las tareas domésticas; o que tengan documentadas de forma crónica hipoxia, hipercapnia, policitemia, hipertensión pulmonar grave (> 40 mmHg) o dependencia respiratoria. **RENAL:** necesidad de diálisis periódicas. **INMUNOLÓGICO:** tratamientos inmunosupresores previos como radioterapia, quimioterapia, o dosis altas de Esteroides o tengan enfermedades que por sí puedan predisponer a la infección como leucemias, linfomas o SIDA. **Puntuación APACHE II: APS + Edad + Comorbilidad.**

El componente crónico de la puntuación APACHE II se determina como se señala en la tabla III.c.

En función a los criterios señalados la puntuación APACHE II puede variar entre 0 y 71 puntos. La puntuación APACHE II es el parámetro habitualmente empleado. También puede calcularse la probabilidad de muerte de un paciente dado calculando antes el «logit»:

$$\text{Logit} = -3,517 + (\text{puntuación APACHE II}) * 0,146$$
$$\text{Probabilidad de muerte} = e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}})$$

Donde **e** es la base del logaritmo natural (2,7182818). La forma de calcular tanto la puntuación APACHE II, como su logit y la probabilidad de muerte pueden hacerse creando un pequeño programa de ordenador o consultando la página de la Sociedad Francesa de Anestesia y Reanimación: <http://www.sfar.org> y una vez aquí el apartado «Utilitaires».

CÁLCULO DEL SAPS II¹⁰

El sistema *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) surge como alternativa simplificada al cálculo dificultoso de la primera versión del APACHE. Este sistema pronóstico es útil en la insuficiencia renal aguda^{17,31,32}. Sin embargo la difusión de su uso, aunque cada vez mayor, viene limitada por su origen europeo, aunque en el desarrollo del SAPS II han participado UCIS de ambos lados del Atlántico. Por su diseño no es aplicable a enfermos quemados, coronarios o intervenidos de cirugía cardíaca.

Su cálculo es sencillo basta con sumar las puntuaciones de la edad, la de las variables clínicas consideradas en el modelo, los puntos atribuidos a los factores de comorbilidad que considera y los asociados con la razón del ingreso del enfermo [ver tablas IVa (1 y 2) y IVb y las definiciones de las variables en la tabla V]. La puntuación de cada variable clínica es la peor de las observadas en el día de realización del SAPS II.

De forma similar a como dijimos para el APACHE II, con el SAPS II también puede estimarse la probabilidad de muerte de un paciente determinando previamente su «logit»:

$$\text{Logit} = -7,7631 + 0,0737 (\text{Puntuación SAPS II}) + 0,9971 [\ln(\text{puntuación SAPS II} + 1)]$$

Siendo entonces su

$$\text{Probabilidad de muerte} = e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}})$$

De nuevo el cálculo de la puntuación SAPS II y el de su probabilidad de muerte pueden hacerse fácilmente recurriendo a la página web: <http://www.sfar.org>

CÁLCULO DEL SOFA²⁵

El índice de fallo orgánico relacionado con la sepsis (SOFA, *Sepsis Organic Failure Assessment*), aunque se desarrolló utilizando datos de enfermos con sepsis, puede aplicarse a otro tipo de enfermos ingresados en UCI y también a pacientes con insuficiencia renal aguda. Se creó para calcular la morbilidad, no la mortalidad, si bien se ha podido comprobar posteriormente que a mayor índice mayor mortalidad.

Su estimación es sencilla (tabla VI) valorando el nivel de deterioro de seis sistemas orgánicos:

1. Sistema respiratorio (PaO₂/FiO₂).
2. Sistema hematológico (plaquetas).
3. Sistema cardiovascular (hipotensión o uso de fármacos vasoactivos)
4. Sistema hepático (niveles de bilirrubina).
5. Sistema nervioso central (escala de Glasgow).
6. Sistema renal (niveles de creatinina y volumen urinario).

A cada una de las variables se le otorga, según el nivel de afectación, valores de 0 a 4 (tabla VI) por lo que su valor puede oscilar entre 0 y 24 puntos. A diferencia de los otros sistemas facilitados en esta guía, en la determinación del SOFA no se incluyen datos referentes a la edad ni a factores de comorbilidad.

CÁLCULO DEL ISI²⁷

El índice de gravedad individual (*ISI, Individual Severity Index*) se desarrolló mediante regresión lineal múltiple de forma prospectiva en una población de 348 enfermos con necrosis tubular aguda. Es, entre los sistemas pronósticos específicos del fracaso renal agudo, el que ha demostrado mayor ajuste con la evolución real del paciente; también el que se ha utilizado con mayor frecuencia. Cumple con todos los criterios ideales que debe tener un sistema pronóstico y su determinación, muy sencilla, se basa en criterios clínicos presentes en el momento de realizar el cálculo y en la edad del enfermo. Recientemente hemos comprobado que sigue siendo útil a lo largo de la evolución de la insuficiencia renal aguda, al menos durante las dos primeras semanas del curso clínico¹⁷.

Tabla IVa. Codificación de la edad y las variables clínicas utilizadas para calcular el índice SAPS II (1)

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0
<i>Valores por defecto</i>												
Edad												< 40
Frecuencia cardíaca (pulsaciones/min)				< 40							40-69	70-119
Tensión sistólica (mmHg)		< 70					70-99					100-199
Temperatura °C												< 39
PaO ₂ , mmHg /FIO ₂				< 100	100-199		≥ 200					
PaO ₂ , kPa / FIO ₂				< 13,3	13,3-26,5		≥ 26,6					
Volumen de la orina (L/d)				< 0,5					0,5-0,99			≥ 1
Urea sérica (g/L) o BUN (md/dL)												< 0,60 < 28
Leucocitos (10 ³ /cu mm)			< 1,0									10-19,9
K sérico (mmol/dl)										< 3,0		3,0-4,9
Na sérico (mmol/L)								< 125				125-144
Bicarbonato sérico (mEq/L)							< 15			15-19		≥ 20
Bilirrubina (mmol/L (mg/dL))												< 68,4 (< 4,0)
Puntuación Glasgow del Glasgow	< 6	6-8				9-10		11-13			14-15	

Tabla IVa. Codificación de la edad y las variables clínicas utilizadas para calcular el índice SAPS II (2)

Variable	1	2	3	4	6	7	9	10	12	15	16	18
<i>Valores por exceso</i>												
Edad							40-59		60-69	70-74	75-79	≥ 80
Frecuencia cardíaca (pulsaciones/min)				120-159		≥ 160						
Tensión sistólica (mmHg)		≥ 200										
Temperatura °C			≥ 39									
PaO ₂ , mmHg /FIO ₂												
PaO ₂ , kPa / FIO ₂												
Volumen de la orina (L/d)												
Urea sérica (g/L) o BUN (mg/dL)					6,0-1,79 28-83			≥ 1,80 ≥ 84				
Leucocitos (10 ³ /cu mm)			≥ 20,0									
K sérico (mmol/dl)			≥ 5,0									
Na sérico (mmol/L)	≥ 145											
Bicarbonato sérico (mEq/L)												
Bilirrubina (mmol/L (mg/dL))				68,4-102,5 (4,0-5,9)			≥ 102,6 (≥ 6,0)					
Puntuación Glasgow del Glasgow												

Tabla IVb. Codificación de enfermedad crónica y del tipo de ingreso para calcular el índice SAPS II

	0	6	8	9	10	17
Enfermedad crónica				Cáncer con metástasis	Hematológica maligna	SIDA
Tipo de ingreso	Cirugía programada	Médico	Cirugía urgente			

Puntuación SAPS II = Edad + Variables clínicas + Enfermedades crónicas + Tipo de ingreso.

Tabla V. Definiciones de las variables empleadas en el SAPS II

Variable	Definición
Edad	La del paciente
Frecuencia cardíaca	Utilizar el peor valor observado en 24 h, tanto por bradicardia como por taquicardia. En el caso de parada cardíaca puntuar como 11
Presión arterial sistólica	Seguir el mismo procedimiento que para la frecuencia cardíaca
Temperatura corporal	Valorar la más elevada
Pao₂/Fio₂	Si el paciente está en ventilación mecánica o disponemos de presión continua de la arteria pulmonar, utilizar la tasa más baja
Volumen urinario	Si el paciente lleva menos de 24 horas en la UCI, extrapolar la diuresis de un periodo a la que hubiera tenido en 24 horas
Urea sanguínea o nitrógeno ureico en sangre	Utilizar el valor más alto
Número de leucocitos	Emplear la peor puntuación posible de las dadas en la tabla 4, bien por leucocitosis o leucopenia
Potasio sérico	Usar el peor valor observado
Sodio sérico	Usar el peor valor observado
Bicarbonato sérico	Emplear el valor más bajo
Bilirrubinemia	Utilizar la concentración más elevada
Puntuación de la escala de Glasgow	Emplear la puntuación más baja. Si el enfermo está sedado utilizar el que tenía antes de la sedación.
Tipo de ingreso	Cirugía urgente*, cirugía programada ^o o médico ^a
SIDA	Sí, si HIV positivo con complicaciones clínicas tales que neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , sarcoma de Kaposi, linfoma, tuberculosis o toxoplasmosis
Cáncer hematológico	Sí, si linfoma, leucemia aguda o mieloma múltiple
Cáncer metastático	Sí, si comprobado por cirugía, tomografía o cualquier otro medio

*, Pacientes cuya cirugía se decide en menos de 24 horas.

^o, Enfermos cuya cirugía se programa con, al menos, 24 horas de antelación.

^a, Pacientes que no precisan intervenir durante su primera semana de ingreso.

Tabla VI. Codificación de variables clínicas para el índice SOFA

Variable	0	1	2	3	4
Respiración PaO₂/FiO₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 (con soporte respiratorio)	≤ 100 (con soporte respiratorio)
Coagulación					
Plaquetas (x 10³/mm³)	>150	≤ 150	≤100	≤ 50	≤ 20
Hígado					
Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12,0
(μmol/l)	(<20)	(20-32)	(33-101)	(102-204)	(> 204)
Cardiovascular					
Hipotensión	No	TAM<70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o Dobutamina (cualquier dosis)*	Dopamina > 5 o Epinefrina ≤ 0,1 o Norepinefrina ≤ 0,1*	Dopamina > 15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina > 0,1*
Sistema Nervioso Central:					
Puntuación de la escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Riñón					
Creatinina mg/dl	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	> 5,0
o volumen de orina				o < 500 ml/día	o < 200 ml/día

*, Los fármacos vasoactivos deben administrarse al menos durante una hora. Las dosis se expresan en mg/kg/min.

Su cálculo se basa en una simple ecuación lineal:

$$\text{ISI} = 0,032 (\text{edad en décadas}) - 0,086 (\text{sexo varón}) - 0,109 (\text{nefrotóxico}) + 0,109 (\text{oliguria}) + 0,116 (\text{hipotensión}) + 0,122 (\text{ictericia}) + 0,150 (\text{coma}) - 0,154 (\text{consciencia}) + 0,182 (\text{respiración asistida}) + 0,210$$

donde, con excepción de la edad que toma su valor de acuerdo con la década de vida del paciente (Ej. Si 63 años de edad, la década es la séptima y habrá que multiplicar por 7), las variables toman un valor de uno o cero dependiendo de su presencia. Los factores que figuran delante de cada variable representan la contribución de la misma al pronóstico final. El valor 0,210 es la constante de la ecuación.

Se entiende por hipotensión una presión arterial sistólica inferior a 100 mm de Hg durante 10 horas o más, durante 24 horas, independientemente de la utilización de fármacos vasoactivos. La ictericia se define como una concentración de bilirrubina sérica igual o superior a 2 mg/dl. Coma, cuando la puntuación de escala de Glasgow es igual o inferior a 5. Nefrotóxico es el fracaso renal que tiene este origen. (Los fracasos renales agudos secundarios a sepsis, cirugía, y otras causas médicas, aunque no figuran en la ecuación, están implícitamente recogidos por el sistema.)²⁷. Oliguria, diuresis inferior a 400 ml/24 horas.

El índice de gravedad (*SI*, *Severity Index*) es el que sirve para expresar la gravedad de un grupo de enfermos. Se calcula haciendo la media aritmética de los ISI de cada paciente del grupo.

El ISI tiene una característica que puede ser de utilidad. Tiene un umbral discriminativo, cuyo valor es de 0,9, por encima del cual ningún enfermo ha sobrevivido. Aunque por razones obvias no puede emplearse directamente si puede ser una herramienta que apoye el criterio clínico del médico.

Otros índices específicos para el FRA^{28,33}

MODELO DE LA CLEVELAND CLINIC FOUNDATION (CCF)

Se desarrolló a partir del análisis de 506 pacientes que requirieron tratamiento sustitutivo renal durante el ingreso en UCI. Fue validado en fases posteriores en otros centros. Incluye 8 variables a las que se otorga un determinado peso específico. Se obtiene de este modo un índice que oscila entre 0 y 20 puntos, y se asigna una probabilidad de muerte en función de la puntuación obtenida:

Para un índice de 0-4	24%
Para un índice de 5-7	49%
Para un índice de 8 a 14	75%
Para un índice de 15 a 20	89%

El índice SHARF (Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure)^{29,34}.

Se desarrolló a partir de los datos recogidos en 197 pacientes con FRA ingresados en UCI, tanto en el momento del ingreso en la misma, como a las 48 horas del mismo. El modelo incluye 9 variables que fueron elegidas después de revisar la literatura. Finalmente, las variables se valoraron mediante regresión lineal múltiple, obteniéndose dos índices, uno referido al momento del ingreso y el segundo a las 48 horas. El rango del primero oscila entre 0 y 236 puntos y el del segundo entre 0 y 247.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liaño F, Pascual J y the Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 50: 811-818, 1996.
2. Liaño F, Pascual J: Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol* 18: 541-550, 1998.
3. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW: Acute kidney injury, mortality, length of stay and costs in hospitalised patients. *16: 3365-3370*, 2005.
4. Liaño F: Severity of acute renal failure: the need of measurement. *Nephrol Dial Transplant* 9 (Supl. 4): 229-238, 1994.
5. Liaño F, Pascual J: Predictive factors and scoring. En: *Acute renal failure. A companion of Brenner & Rector's The Kidney*. pp. 507-519. Editores: Molitoris B y Finn WF. Saunders, Filadelfia, 2001.
6. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9: 591-597, 1981.
7. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818-829, 1985.
8. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG: The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 100: 1619-1636, 1991.
9. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D: A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 12: 975-977, 1984.
10. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on an European/North American multicenter study. *JAMA* 270: 2957-2963, 1993.
11. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Abizanda R, Lapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR: SAPS 3- From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive care Med* 31: 1345-1355, 2005.
12. Lemeshow S, Teres D, Pastides H, Avrunin JS, Steingrub JS: A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. *Crit Care Med* 13: 519-525, 1985.

13. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J: Mortality probability models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 270: 24 78-2486, 1993.
14. Wang IK, Wang ST, Chang HY, Lin CL, Kuo HL, Chen TC, Lee CH, Chuang FR: Prognostic value of acute physiology and chronic health evaluation II and organ system failure in patients with acute renal failure requiring dialysis. *Ren Fail* 27: 663-669, 2005.
15. Verde E, Ruiz F, Vozmediano MC: Valor predictivo del APACHE II en el fracaso renal agudo de las unidades de cuidados intensivos. *Nefrología* 19: 32, 1996.
16. 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* 4: 1022-1030, 2003.
17. Rodríguez Palomares JR: Estudio comparativo dinámico de índices de gravedad en pacientes con necrosis tubular aguda. Tesis Doctoral. Universidad de Alcalá de Henares. Mayo 2004.
18. Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F, Wegscheider K, Distler A: Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Med* 17: 19-24, 1991.
19. Douma CE, Redekop WK, Van der Meulen JHP, Van Olden RW, Haecck J, Strijk DG, Krediet RT: Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol* 8: 111-117, 1997.
20. Chen YC, Hsu HH, Chen CY, Fang JT, Huang CC: Integration of APACHE II and III scoring systems in extremely high risk patients with acute renal failure treated by dialysis. *Ren Fail* 24 (3): 285-96, 2002.
21. Fiaccadori E, Maggiore U, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli C, Borghetti A: Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems. *Kidney Int* 58 (1): 283-292, 2000.
22. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 202: 685-693, 1985.
23. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ: Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 23: 1638-1652, 1995.
24. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A: The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA* 276: 802-8 10, 1996.
25. Vicent J, Moreno R, Takata J, Willatts S. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 22: 707-719, 1996.
26. Cioffi WG, Ashikaga T, Gamelil RL. Probability of surviving postoperative acute renal failure. Development of a prognostic index. *Ann Surg* 200: 205-211, 1984.
27. Liaño F, Gallego A, Pascual J, García-Martín F, Teruel JL, Marcen R: Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron* 63: 21-31, 1993.
28. Paganini EP, Halstenberg WK, Goormastic M: Risk modeling in acute renal failure requiring dialysis: the introduction of a new model. *Clin Nephrol* 46: 206-211, 1996.
29. Lins RL, Elseviers M, Daelemans R, Zachee P, Zachee P, Gheuens E, Lens S: Prognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure. *Clin Nephrol* 53 (1): 10-17, 2000.
30. Liaño F, Rodríguez Palomares JR, Tenorio MT: Pronóstico en la insuficiencia renal aguda. En, Manual de técnicas continuas de reemplazo renal. pp. 135-149. Editor: Gaínza FJ. Ergón, Majadahonda, 2005.
31. Lima EQ, Dirce MT, Castro I, Yu L: Mortality risk factors and validation of severity scoring systems in critically ill patients with acute renal failure. *Ren Fail* 27: 547-56, 2005.
32. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM: The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 46: 1038-1048, 2005.
33. Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP, Allgren RL, Lafayette RA, Sayegh MH: Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol* 9: 692-698, 1998.
34. Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R, Arnouts P, Billiouw JM, Couttenye M: Re-evaluation and modification of the Stuijvenberg Hospital Acute Renal Failure (SHARF) scoring system for the prognosis of acute renal failure: an independent multi-centre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1098-1101, 2004.



CAPÍTULO 2.3

Predicción de riesgo del fracaso renal agudo

A. Candela Toha

**Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.*

ABSTRACT

One of the cornerstones in acute kidney injury is to identify the patients that will develop this condition in order to minimise the factors capable of triggering the damage. Contrast induced nephropathy and cardiac surgery are among the potential situations that could be associated with a high rate of acute renal failure. This is somewhat similar to experimental models in which the moment of the insult is known. Two cardiac surgery scores and one of contrast induced nephropathy for predictin the development of acute kidney injury are reviewed.

RESUMEN

Uno de los aspectos principales en el estudio del paciente con FRA es el de identificar a aquellos que desarrollan esta condición con el fin de minimizar los factores que desarrollan el daño.

La neuropatía inducida por el contraste y la cirugía cardiaca son las situaciones potenciales que pueden asociarse con una alta probabilidad de desarrollar FRA. Es algo similar a lo que ocurre en los modelos experimentales en los cuales el momento del insulto es conocido previamente. Se han desarrollado dos escalas de predicción en la cirugía cardiaca y una en la neuropatía inducida por contraste, con el fin de prevenir el daño renal.

Además de estimar el pronóstico de los pacientes con fracaso renal agudo (FRA), también puede resultar útil conocer el riesgo de FRA asociado a la realización de un procedimiento (p.ej. cirugía). La utilidad radica en los siguientes aspectos:

- Incidir, y si es posible corregir, las variables modificables antes del procedimiento.
- Extremar las precauciones durante su realización.
- Poner en marcha estrategias preventivas que hayan demostrado eficacia.
- Mejorar la factibilidad de los estudios de medidas preventivas y / o tratamiento, al aplicarlos a subgrupos de población con mayor riesgo.

Entre los procedimientos que con más frecuencia se asocian con un FRA están algunas cirugías (c. cardíaca, trasplante hepático), y la administración intravenosa de contraste. El esquema habitual de estos trabajos es el estudio de la asociación entre variables pre o intra procedimiento, y la aparición de FRA mediante análisis multivariable, casi siempre regresión logística. Los resultados publicados varían en función de la definición de FRA utilizada (con un amplio espectro que va desde una leve alteración de la creatinina (Cr) o su aclaramiento (ClCr) hasta la necesidad de terapia de soporte), y de la población estudiada, por lo que su aplicación en la práctica clínica se ve limitada. Un reducido número de trabajos se han orientado al desarrollo de modelos o sistemas de puntuación («scores») que permiten calcular el riesgo de FRA antes de la intervención, si se conocen determinadas variables. Esta orientación mejora claramente su aplicabilidad.

La cirugía cardíaca, tanto por su frecuencia (cerca de 30.000 intervenciones anuales en España y más de un millón en todo el mundo), como por la repercusión de cualquier deterioro de la función renal en la mortalidad, constituye el área más estudiada. Existen 2 modelos de predicción del FRA grave, definido por la necesidad de terapia de soporte renal:

El primero fue publicado por Chertow¹ basado en una muestra de más de 42.000 pacientes pertenecientes a 43 centros y posteriormente validado tanto por Fortescue² en Estados Unidos (sobre una muestra independiente cercana a 9.000 pacientes procedentes de 12 centros) como por Eriksen en Europa³ (2.037 cirugías en un centro noruego). La discriminación del modelo es aceptable, con un área bajo la curva de características operador-receptor (ROC) de 0,76 (0,72 y 0,71 en las dos muestras de validación). Conviene saber que se excluyeron de la muestra los pacientes con Cr preoperatoria > 3 mg/dL o con endocarditis

Tabla I. Modelos de predicción del FRA en Cirugía Cardíaca

	Chertow ¹⁻³	Cleveland ⁴
Puntos por variable		
- Demográficas		
Sexo femenino	-	1
- Función renal preoperatoria		
Cl Cr: < 40 ml/min	9	-
Cl Cr : 40 - 59 ml/min	5	-
Cl Cr : 60 - 79 ml/min	3	-
Cl Cr : 80 - 99 ml/min	2	-
Cr : ≥ 2,1 mg/dL	-	5
Cr : 1,2 - 2,09 mg/dL	-	2
- Situación clínica y comorbilidades		
BCIA preoperatorio	5	2
FEVI < 35%	2	1
EPOC	2	1
ICC	-	1
Clase IV de la NYHA	2	-
Crepitantes pulmonares	2	-
DM en tto. con insulina	-	1
Vasculopatía periférica	2	-
- Cirugía		
Cirugía cardíaca previa	3	1
Cirugía valvular aislada	3	1
Cirugía combinada (revascularización y valvular)	-	2
Otras cirugías	-	2
Cirugía emergente	-	2
- Interacciones		
TAS ≥160 mmHg en revascularización	3	-
TAS < 120 mmHg en cirugía valvular	2	-
Rango de puntuación*	0-32	0-17
Grupos de riesgo (puntos) / incidencia de FRA		
Bajo	(0-5); 0,5%	(0-2); 0,5%
Medio	(6-10); 0,9%	(3-5); 1,8%
Alto	(11-15); 2,9%	(6 -8); 8,6%
Muy alto	(16-); 4%	(9-13); 22,1%

ClCr: aclaramiento de creatinina (Estimado por Cockcroft-Gault); BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; NYHA: New York Heart Association; DM: diabetes mellitus; TAS: tensión arterial sistólica.

* Aunque se da el rango posible, la puntuación máxima en los trabajos fue de 16³ y 13⁴.

activa. Además, el sexo femenino sólo constituía el 1% de la población original, y la representación de la cirugía valvular aislada fue escasa.

Para solventar estos problemas el grupo de Cleveland ha elaborado un sistema de puntuación basado en 31.677 pacientes, de los que la mitad constituyeron la muestra de desarrollo y el resto la de validación⁴. El valor del área bajo la curva ROC es de 0,82. Aunque podría pensarse que discrimina mejor que el de Chertow, conviene recordar que la

Tabla II. Modelo de predicción de la nefropatía por contraste⁵

Variable	Puntos
Hipotensión (TAS < 80 mmHg durante al menos 1 h*)	5
BCIA	5
ICC	4
Edad > 75 años	4
Función renal basal	
Cr > 1,5 mg/dL, o bien	4
TFG < 20 ml/min 1,73 m ²	6
TFG 20 – 40 ml/min 1,73 m ²	4
TFG 40 – 60 ml/min 1,73 m ²	2
Anemia (Hto < 39% en hombres y 36% en mujeres)	3
DM	3
Volumen de contraste	1 (por cada 100 ml de contraste).

TFG: Tasa de filtración glomerular estimada a partir de la ecuación simplificada del MDRD. El resto de las abreviaturas como en la Tabla I.

* Precisando soporte inotrópico o la inserción de un BCIA en 24 h en torno al procedimiento.

población procede de un único centro y precisa validación externa. Los detalles de ambos modelos aparecen en la tabla I.

Mehran⁵ ha elaborado un modelo similar para predecir la nefropatía por contraste tras una intervención coronaria percutánea. Sobre una población de más de 8.000 pacientes, y definiendo el FRA como un incremento de la Cr \geq 25% con respecto al valor basal, o \geq 0,5 mg/dL, llega a un modelo aditivo que incluye un total de 8 variables (tabla II). Además de la función renal basal (valorada bien por la Cr sérica, bien por la tasa de filtración glomerular estimada), se incluyen 6 variables clínicas y el volumen de contraste administrado. Se establecen los 4 grupos de riesgo habituales: bajo (\leq 5 puntos), moderado (6-10), alto (11-15) y muy alto (\geq 16). La discriminación del modelo es limítrofe (área bajo la curva para la muestra de validación 0,67) y precisa validación externa.

Por último, el trasplante hepático es otro procedimiento en el que el FRA grave post-operatorio tiene una incidencia relativamente alta. El grupo de Baylor ha elaborado una ecuación predictiva a partir de datos correspondientes a 724 trasplantes⁶. Las cuatro variables que intervienen son la Cr y el BUN preoperatorios, la puntuación MELD y la estancia post-operatoria en UCI, cada una de ellas dicotomizada según puntos de corte establecidos mediante bondad del ajuste. La discriminación del modelo es buena (área bajo la curva ROC 0,905). La principal limitación de este modelo radica en que la variable de mayor peso en la ecuación es la estancia post-operatoria en UCI (> 3 días), dato no disponible antes del trasplante y posiblemente sometido a gran variabilidad dependiendo del centro. Esta ecuación tampoco ha sido validada externamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F y cols.: Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 95: 878-884, 1997.
2. Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM: Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int* 57: 2594-2602, 2000.
3. Eriksen BO, Hoff KRS, Solberg S: Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: retrospective cross-validation of a clinical algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 18: 77-81, 2003.
4. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP: A Clinical Score to Predict Acute Renal Failure after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 16: 162-168, 2005.
5. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M y cols.: A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 44: 1393-9, 2004.
6. Sánchez EQ, Gonwa TA, Levy MF, Goldstein RM, Mai ML, Hays SR y cols.: Preoperative and perioperative predictors of the need for renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 78: 1048-54, 2004.

TEMA 3

Prevención Primaria

- **3.1. Hidratación y fluidoterapia: coloides y cristaloides**
- **3.2. Prevención de la nefropatía por contraste (NC)**
- **3.3. Nefrotoxicidad por xenobióticos y agentes biológicos**
- **3.4. Prevención de FRA asociado a depósitos intratubulares de origen endógeno: rabdomiólisis, mieloma múltiple y síndrome de lisis tumoral**

CHAPTER 3

ABSTRACT

New evidenced based guidelines have been updated to prevent acute kidney injury (AKI).

Hydration status should be accurately assessed and the administration of IV fluid to avoid dehydration, maintain an effective circulating volume, and prevent inadequate tissue perfusion should be considered. How much fluid to give and choosing which fluid to use are under controversial. Crystalloid vs colloid solutions are compared.

Prevention of contrast induced nephropathy requires special attention in patients with some degree of renal impairment. Low osmolar agents are recommended at low dose. Best prophylactic measure is hydration with saline 0.9% at a rate of 1 ml/kg/hr from up to 12 hours before and after contrast administration. New approach with bicarbonate solution (154 Na⁺) has been developed at a rate of 3 ml/kg/h 1 hour before contrast administration and at rate 1 ml/kg/hr up to 6 hours later. Pharmacological prophylaxis needs more studies. N acetyl cysteine (NAC) has shown equivocal benefit, but it can be used at 600 mg/12h during 24 hours before and after the procedure. Other means require more studies.

The kidney has a high capacity for toxins' concentration and plays a major role in xenobiotic metabolism. Innocuous xenobiotic agents may be transformed in potentially toxic metabolites. Xenobiotics are extensively reviewed, with focus of antibiotics, Immunosuppressive drugs, alkylants, antifungal, biological drugs, antimetabolites, on renal nephrotoxicity and its prevention.

Prevention and management of specific diseases associated to intratubular deposits of endogenous origin as rbdomyolysis, tumoral lysis and multiple myeloma are considered. Early diagnosis and hydration constitutes a first line of management. Others measures as mannitol and bicarbonate solutions administration and alkalinize the urine, are discussed as well.

TEMA 3

RESUMEN

En este capítulo se actualizan los conocimientos sobre las evidencias existentes en la prevención del FRA.

La situación de la hidratación debería ser valorada adecuadamente y en aquellos pacientes deshidratados se administrarán los líquidos de forma parenteral, con el fin de prevenir una mala perfusión tisular. La cantidad de fluido así como la selección del tipo del mismo es controvertido. Se analizan en este capítulo las diferencias de los cristaloides frente a los coloides.

La prevención de la neuropatía inducida por contraste requiere una especial atención en pacientes que presentan un deterioro de la función renal. Los agentes de baja osmolaridad son recomendables en dosis bajas. La mejor medida preventiva es la hidratación con suero salino isotónico al 0,9% con una pauta de 1 ml/kg/h desde 12 horas antes hasta 12 horas después de la administración de contraste. Se ha desarrollado una nueva pauta con solución de bicarbonato (154 Na) con una dosificación de 3 ml/kg/h, desde 1 hora antes de la administración del contraste, y luego 1 ml/kg/h durante las 6 horas posteriores. La profilaxis farmacológica necesita más estudios. La N-acetil cisterna ha demostrado efectos beneficiosos contradictorios, pero puede ser usada a 600 mg/12 horas durante 24 horas antes y después del procedimiento. Otras pautas requieren más estudios.

El riñón tiene gran capacidad para concentrar toxinas y juega un importante papel en el metabolismo de los xenobióticos. Estos agentes pueden ser inocuos y pueden transformarse en metabolitos tóxicos. Los efectos nefrotóxicos de estas moléculas y su prevención han sido ampliamente estudiadas en este capítulo, con especial atención a los antibióticos, inmunosupresores, agentes alquilantes, antifúngicos, drogas biológicas y otros citotóxicos.

Se revisan igualmente la prevención y tratamiento de las enfermedades que cursan con depósitos intratubulares de metabolitos endógenos como la rbdomiolisis, lisis tumoral y el mieloma múltiple. El tratamiento de primera línea lo constituyen el diagnóstico precoz y la hidratación. Igualmente se desarrollan otras alternativas como el uso de manitol y las soluciones con bicarbonato para alcalinizar la orina.



CAPÍTULO 3.1

Hidratación y fluidoterapia: coloides y cristaloides

S. Cigarrán Guldrís

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra.

RESUMEN

FLUIDOTERAPIA

El objetivo de la fluidoterapia es la restauración de la perfusión tisular, a través de una específica precarga, volumen-latido y gasto cardíaco, mejor que la TAM. La determinación cuidadosa de la respuesta hemodinámica al aporte de líquidos permite no solamente diagnosticar la hipovolemia además de administrar la cantidad óptima de fluido. Es incierto que elevar los parámetros hemodinámicos por encima de los valores normales tenga un efecto beneficioso en la evolución clínica. Tampoco está claro que los pacientes con FRA requieran objetivos hemodinámicos diferentes a otras situaciones clínicas debido a la limitación del manejo del exceso de líquido.

El aporte adecuado de volumen juega un papel muy relevante en los pacientes con FRA con los siguientes objetivos:

OBJETIVOS DE LA FLUIDOTERAPIA EN EL PACIENTE CON FRACASO RENAL AGUDO

- a) Mantener normovolemia y estabilidad hemodinámica.
- b) Optimizar aporte/consumo de oxígeno.
- c) Restaurar la homeostasis en los diferentes compartimentos hídricos.
- d) Conseguir una presión coloido-osmótica adecuada.
- e) Mejorar la perfusión a nivel microcirculatorio.
- f) Asegurar la respuesta inflamatoria adecuada y las interacciones endoteliales célula-leucocitos.

ELECCIÓN DEL TIPO DE SOLUCIÓN

En el paciente hipovolémico cualquier tipo de líquido es mejor que ninguno y aportar la cantidad adecuada es más importante que el tipo de solución a utilizar. La elección óptima del tipo de solución para restaurar y mantener el volumen intravascular en el paciente con FRA, todavía es incierta. Tampoco existe evidencia que sugiera que la elección del tipo de solución para la recuperación en los pacientes con o en riesgo de FRA deberá ser diferente a la de otros pacientes críticos.

El conocimiento de los efectos de las diferentes soluciones ha aumentado recientemente y la elección de una determinada solución en una gran variedad de situaciones clínicas, puede ser ahora racionalmente elegida mediante el conocimiento de las propiedades físico-químicas y biológicas de las soluciones coloides y cristaloides accesibles. Una revisión en profundidad ha sido publicada por Grocott MPV y cols., recientemente¹. Sin embargo, hay pocos estudios que ayuden en la elección entre coloides y cristaloides y todavía es motivo de controversia, ya que no hay estable-

cida evidencia científica de la superioridad de unos sobre otros. La larga controversia se centra sobre los argumentos sobre el edema asociado al uso de los cristaloides y los conocidos efectos adversos de anafilaxia, alteraciones de la coagulación asociados al uso de coloides.

Una agresiva hidratación con soluciones cristaloides como solución salina al 0,9% puede empeorar el edema intersticial y la función pulmonar. Las soluciones coloidales tanto las semisintéticas como las derivadas de la albúmina humana, podrían aparecer como atractiva alternativa, pero existe poca evidencia de su superioridad en los ensayos clínicos y ninguno ha tenido como objetivo la influencia sobre la mortalidad. Tres revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados y controlados comparando cristaloides frente a coloides en diferentes situaciones clínicas han evidenciado resultados conflictivos²⁻⁴. Estos meta-análisis tienen 2 importantes limitaciones que son, por un lado el uso de soluciones coloidales experimentales y soluciones salinas hipertónicas y por otro es que no han utilizado soluciones coloides actuales, que se utilizan de forma estandarizada en el manejo del paciente crítico especialmente en Europa.

Algunos estudios encontraron un aumento de la mortalidad asociada con la administración de albúmina humana y coloides semisintéticos, mientras que otros no^{5,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grocott MPW, Mythen MG, Gan TJ: Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg* 100: 1093-106 (review), 2005.
2. Schierhout G, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 316: 961-964, 1998.
3. Choi PT, Yip G, Quiñónez LG, Cook DJ: crystalloids vs colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 27: 200-210, 1999.
4. Velanovich V: Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 105: 65-71, 1989.
5. Boldt J, Muller M, Mentges D, Papsdorf M, Hempelmann G: Volume therapy in the critically ill: is there difference? *Intensive Care Med* 24: 28-36, 1998.
6. Schortgen F, Lacherade JC, Brunel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L: Effects of hydroxyethylstarch and gelatine on renal function in severe sepsis. A multicentre randomised study. *Lancet* 357: 911-916, 2001.

HIDRATACIÓN

El manejo actual del paciente crítico reconoce la importancia de la evaluación precisa del estado de hidratación y el uso de la fluidoterapia para optimizar la evolución clínica del paciente. Varios estudios sugieren que el exceso de fluido influye negativamente en la evolución clínica. Aunque existen protocolos específicos y guías clínicas para el manejo adecuado del aporte de líquidos en los pacientes críticos no son siempre aplicables a los pacientes con deterioro de la función renal.

Todo ello nos hace plantearnos 3 cuestiones importantes: a) Qué sistemas de monitorización deben usarse; b) Elección de soluciones IV; c) Influencia del estado de hidratación sobre la evolución del FRA.

¿Qué procedimientos deben usarse para detectar el déficit o exceso de volumen?

El riñón es muy sensible a los descensos del volumen intravascular, respondiendo rápidamente con la retención de Na⁺ y agua. Baja excreción fraccional de Na⁺ (EFNa), incremento en el índice urea/creatinina y oliguria son signos precoces de depleción intravascular. Otros signos clínicos como hipotensión, taquicardia, oliguria, alteración de la permeabilidad capilar, gradiente de temperatura central, alteración del estado mental, son indicadores tardíos y por tanto de poco valor que solo se evidencian en la hipovolemia manifiesta¹⁻⁴. La presencia de estos signos indica la necesidad urgente de intervención. En menor grado de hipovolemia, si no se corrige, también compromete la perfusión tisular y puede originar la disfunción del órgano. Es importante reconocer que los déficits de volumen pueden ocurrir en ausencia de pérdida de volumen de forma evidente, a causa de la vasodilatación o alteraciones de la permeabilidad capilar. El reconocimiento de la hipovolemia oculta requiere un alto índice de sospecha, combinada con la monitorización con métodos más invasivos. La monitorización del volumen sanguíneo o plasmático aporta poca información ya que un adecuado volumen circulante puede diferir de acuerdo con el tamaño del espacio vascular y función cardíaca.

Si el objetivo de la terapia de reposición de líquido es asegurar una correcta perfusión tisular, el mantenimiento y reposición del volumen intravascular constituyen objetivos esenciales en el manejo del paciente crítico para alcanzar el óptimo funcionamiento orgánico y evitar el fallo multiorgánico⁵.

Las medidas deberán ser orientadas para alcanzar una precarga específica, volumen de llenado/gasto cardíaco más que una específica tensión arterial media (TAM). La Presión de llenado [(presión venosa central (PVC) y presión capilar pulmonar en cuña (PCPC)] son los más importantes indicadores de precarga a pesar que el uso del catéter en la arteria pulmonar ha sido motivo de extensas críticas^{6,7}. Bajas presiones de llenado son indudablemente indicadores de hipovolemia, pero altos valores no indican que el paciente está bien hidratado^{8,9}. La significación fisiología y fisiopatológica de la medición de la PVC deberá ir asociada con la correspondiente medición del gasto cardíaco¹⁰.

La relación entre las presiones de llenado y el volumen telediastólico está frecuentemente oscurecido por los cambios en la función ventricular, del pericardio o del tórax. Por tanto son de escasa ayuda en las situaciones en los pacientes severamente enfermos y por tanto evaluar solamente las presiones de llenado puede originar decisiones terapéuticas incorrectas. Los test dinámicos tales como requerimientos de volumen, o elevación de las piernas observando la tendencia en la presión de llenado y la respuesta del volumen-sistólico dan mayor información^{11,12}. El volumen administrado durante los requerimientos de volumen deberá tener en cuenta la presencia o sospecha de la disfunción miocárdica.

Los índices de precarga demuestran una mejor correlación con el volumen-sistólico¹³⁻¹⁵. El volumen ventricular telediastólico puede ser medido por ecocardiografía transesofágica, requiriendo por parte del evaluador experiencia y entrenamiento, pudiendo estar sujeta a variabilidad interobservador^{16,17}. El volumen ventricular telediastólico derecho puede ser medido mediante PCPC equipado con un sensor térmico de respuesta rápida¹⁸. El volumen sanguíneo intratorácico medido con los sistemas COLD o PICCO (termodilución transpulmonar) aportan una buena medida de la precarga, permitiendo además la medida del agua extravascular pulmonar¹⁹.

Una respuesta positiva al aporte de volumen o de la precarga pueden ser esperadas por la presencia de variaciones respiratorias de la presión sistólica, presión de pulso, volumen —latido, velocidad de flujo aórtico, que son en la actualidad los parámetros más fiables para diagnosticar el déficit de volumen²⁰⁻²⁷.

El objetivo último de la reposición de líquidos es mantener y restaurar la perfusión tisular y la función de los órganos. Los parámetros que globalmente indican la perfusión tisular incluyen lactato, pH, bicarbonato o Sat O₂. Sin embargo, estos parámetros como los de perfusión local o de disfunción orgánica son inespecíficos marcadores del estado de hidratación ya que la disfunción orgánica y sus con-

secuencias a nivel del metabolismo celular puede ocurrir en ausencia de anomalías del flujo tisular, especialmente en la sepsis. La mucosa intestinal es uno de los primeros tejidos en afectarse y es especialmente vulnerable a la hipoperfusión debido al flujo de contracorriente en la microcirculación.

La tonometría gástrica se ha evidenciado más específica y sensible que los parámetros globales hemodinámicos en la detección de hipovolemia oculta o incipiente^{28,29}. PCO₂ gap de la mucosa gástrica-arterial, es la variable de elección debido a que no se afecta por las anomalías ácido-base sistémicas³⁰.

El manejo de los líquidos en especial durante los estados críticos debe tener como objetivo primario la mejoría de la perfusión tisular pero puede tener la desventaja en situaciones de inflamación severa, gran parte del aporte pasa al espacio extracelular originando edema tisular a pesar de la depleción del volumen intravascular. En la actualidad no hay métodos que permitan determinar la presencia de fuga capilar, a excepción de la ausencia de respuesta a la infusión de fluido en el espacio intravascular. Por tanto, el exceso de volumen puede ser medido con los mismos métodos que el déficit. La monitorización de la presión capilar pulmonar, es importante si se quiere corregir o minimizar las fuerzas hidrostáticas causantes del edema pulmonar³¹.

El exceso de líquido intersticial puede también ser determinado clínicamente (peso, edema periférico, parámetros de intercambio de gases), radiológicamente (Rx Tórax) y por bioimpedancia eléctrica³². El peso corporal no se correlaciona con los cambios en el balance hídrico. La bioimpedancia (BIA) es una técnica novedosa, validada, en auge por su exactitud tanto en poblaciones sanas como en diversas patologías, de bajo coste, incruenta y no observador dependiente, que permite identificar cambios tanto en la composición corporal como en el agua total y sus compartimentos. El fundamento consiste en el análisis de las propiedades eléctricas de los tejidos al paso de una corriente eléctrica alterna. Sin embargo su uso todavía no está generalizado, aunque algunos autores han encontrado una buena correlación de los parámetros BIA con los parámetros clínicos de hidratación³³⁻³⁷ mientras que otros autores encontraron diferencias entre los parámetros BIA de hidratación y los obtenidos mediante dilución de isótopos^{38,39}.

FLUIDOTERAPIA

El objetivo de la fluidoterapia es la restauración de la perfusión tisular, a través de una específica pre-

carga, volumen-latido y gasto cardíaco, mejor que la TAM. La determinación cuidadosa de la respuesta hemodinámica al aporte de líquidos permite no solamente diagnosticar la hipovolemia además de administrar la cantidad óptima de fluido. Es incierto que elevar los parámetros hemodinámicos por encima de los valores normales tenga un efecto beneficioso en la evolución clínica. Tampoco está claro que los pacientes con FRA requieran objetivos hemodinámicos diferentes a otras situaciones clínicas debido a la limitación del manejo del exceso de líquido.

El aporte adecuado de volumen juega un papel muy relevante en los pacientes con FRA con los siguientes objetivos:

OBJETIVOS DE LA FLUIDOTERAPIA EN EL PACIENTE CON FRACASO RENAL AGUDO

- a) Mantener normovolemia y estabilidad hemodinámica.
- b) Optimizar aporte/consumo de oxígeno.
- c) Restaurar la homeostasis en los diferentes compartimentos hídricos.
- d) Conseguir una presión coloido-osmótica adecuada.
- e) Mejorar la perfusión a nivel microcirculatorio.
- f) Asegurar la respuesta inflamatoria adecuada y las interacciones endoteliales célula-leucocitos.

Elección del tipo de solución

En el paciente hipovolémico cualquier tipo de líquido es mejor que ninguno y aportar la cantidad adecuada es más importante que el tipo de solución a utilizar. La elección óptima del tipo de solución para restaurar y mantener el volumen intravascular en el paciente con FRA, todavía es incierta. Tampoco existe evidencia que sugiera que la elección del tipo de solución para la recuperación en los pacientes con o en riesgo de FRA deberá ser diferente a la de otros pacientes críticos.

El conocimiento de los efectos de las diferentes soluciones ha aumentado recientemente y la elección de una determinada solución en una gran variedad de situaciones clínicas, puede ser ahora racionalmente elegida mediante el conocimiento de las propiedades físico-químicas y biológicas de las soluciones coloides y cristaloides accesibles. Una revisión en profundidad ha sido publicada por Grocott MPV y cols., recientemente⁴⁰. Sin embargo, hay pocos estudios que ayuden en la elección entre coloides y cristaloides y todavía es motivo de controversia, ya que no hay establecida evidencia científica de la superioridad de unos sobre otros. La larga

controversia se centra sobre los argumentos sobre el edema asociado al uso de los cristaloides y los conocidos efectos adversos de anafilaxia, alteraciones de la coagulación asociados al uso de coloides.

Una agresiva hidratación con soluciones cristaloides como solución salina al 0,9% puede empeorar el edema intersticial y la función pulmonar. Las soluciones coloidales tanto las semisintéticas como las derivadas de la albúmina humana, podrían aparecer como atractiva alternativa, pero existe poca evidencia de su superioridad en los ensayos clínicos y ninguno ha tenido como objetivo la influencia sobre la mortalidad. Tres revisiones sistemáticas de estudios randomizados y controlados comparando cristaloides frente a coloides en diferentes situaciones clínicas han evidenciado resultados conflictivos⁴¹⁻⁴³. Estos meta-análisis tienen 2 importantes limitaciones que son, por un lado el uso de soluciones coloidales experimentales y soluciones salinas hipertónicas y por otro es que no han utilizado soluciones coloides actuales, que se utilizan de forma estandarizada en el manejo del paciente crítico especialmente en Europa.

Algunos estudios encontraron un aumento de la mortalidad asociada con la administración de albúmina humana y coloides semisintéticos, mientras que otros no^{44,45}.

Estudios experimentales en animales demostraron que la infusión de cristaloides se asocia a una significativa acumulación de líquido en los tejidos pero se desconoce si este efecto es mayor o menor que con el uso de infusiones coloidales^{46,47}.

Bien es sabido que los cristaloides carecen de efectos nefrotóxicos y son básicos en el relleno del espacio intravascular como aporte de agua y electrolitos en los pacientes críticos. En los casos severos de hipovolemia o sepsis su uso exclusivo no es adecuado debido a que no son capaces de restaurar suficientemente la microcirculación, que es el mayor factor patogénico en el desarrollo de fallo multiorgánico.

Por otro lado las soluciones coloidales por su contenido en macromoléculas se mantienen en el espacio intravascular mucho mejor y durante mayor tiempo por su concentración, peso molecular, estructura molecular, metabolismo y nivel de eliminación, que las soluciones cristaloides, ejerciendo un mayor efecto en el aumento del volumen intravascular⁴⁰.

En 1998, un importante meta-análisis, sugirió que la solución de albúmina aumentaba la mortalidad, aumentando la controversia entre el uso de cristaloides *versus* coloides. Más recientemente un importante estudio prospectivo randomizado y controlado evaluó la administración de una solución coloidal de albúmina *versus* solución salina en 7.000

pacientes críticos sin encontrar beneficio entre ellas. Específicamente, en el estudio SAFE (Saline *versus* Albumin Fluid Evaluation) no se demostró efecto sobre la mortalidad, función renal o frecuencia de terapia sustitutiva renal^{48,49}. De importancia notoria en este último estudio es que fueron excluidos los pacientes cirróticos, y los resultados limitados sugieren que la solución de albúmina es útil para prevenir el FRA en los pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea⁵⁰.

En la prevención del FRA por contraste la solución salina 0,9% es superior a la hiposalina 0,45%, y la de bicarbonato 1 M superior a la salina 0,9%.

Por otro lado, a pesar de la importancia de la fluidoterapia en la prevención y manejo del FRA, el tipo de solución óptima para uso protocolizado todavía sigue siendo un tópico en discusión⁵¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Metha RL, Clark WC, Schetz M: Techniques for assessing and fluid balance in acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 8: 535-543, 2002.
2. McGee S, Abernethy WB, Simel DL: The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 281: 1022-1029, 1999.
3. Stephan F, Flahault A, Dieudone N, Hollande J, Paillard F, Bonnet F: Clinical evaluation of circulating blood volume in critically ill patients —contribution of a clinical scoring system. *Br J Anaesth* 86: 754-762, 2001.
4. Palazzo M: Circulating volume and clinical assessment of the circulation. *Br J Anaesth* 86: 743-746, 2001.
5. Ragaller MJR, Theilen H, Koch T: Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 12: S33-S39, 2001.
6. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Wagner D, Desbiens N, Goldman L y cols.: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT investigators. *JAMA* 276: 889-897, 1996.
7. Cruz K, Franklin C: the pulmonary artery catheter: uses and controversies. *Crit Care Clin* 17: 271-291, 2001.
8. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care* 17: 78-83, 1999.
9. Bindels AJ, Van der Hoeven JG, Graafland AD de Koning J, Meinders AE: Relationships between volume and pressure measurements and stroke volume in critically ill patients. *Crit Care* 4: 193-199, 2000.
10. Magder S: Central Venous Pressure: a useful but not simple measurement. *Crit Care Med* 2006; 34 (online publication).
11. Marik PE. Assessment of intravascular volume: a comedy of errors. *Crit Care Med* 29: 1635-1636, 2001.
12. Webb A: The fluid challenge. En: Oxford textbook of Critical Care. Edited by Webb AS, Singer M, Suter P: Oxford University Press 32-34, 1999.
13. Litchwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pleiffer UJ. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 18:142-147, 1992.

S. CIGARRÁN GULDRÍS

14. Diebel LN, Wilson RF, Tagett MG, Kline RA: End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg* 127: 817-821, 1992.
15. Neumann P: Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double versus single indicator dilution technique. *Intensive Care Med* 25: 216-219, 1999.
16. Brown JM: Use of echocardiography for hemodynamic monitoring. *Crit Care Med* 30: 1361-1364, 2002.
17. Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD: The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg* 90: 351-355, 2000.
18. Cheatman ML, Nelson LD, Chang MC, Safcsak K: Right ventricular end-diastolic volume index as a predictor of preload status in patients on positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 26: 1801-1806, 1998.
19. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Rodijg G: Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15: 584-588, 2001.
20. Szold A, Pizov R, Segal E, Perel A: The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure in ventilated dogs. *Intensive Care Med* 15: 368-371, 1989.
21. Marik PE: The systolic blood pressure variations as an indicator of pulmonary capillary wedge pressure in ventilated patients. *Anaesth. Intensive Care* 21: 405-408, 1993.
22. Preisman S, Pfeiffer U, Lieberman N, Perel A: New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med* 23: 651-657, 1997.
23. Perel A: Assessing fluid responsiveness by the systolic pressure variations in mechanically ventilated patients. Systolic pressure variations as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 89: 1309-1310, 1998.
24. Gunn SR, Pinsky MR: Implications of arterial pressure variations in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 7: 212-217, 2001.
25. Pinsky MR: Functional hemodynamic monitoring. *Intensive Care Med* 28: 386-388, 2002.
26. Feissel M, Michard F, Manging I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL: Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 119: 867-873, 2001.
27. Michard F, Teboul J-L: Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 121: 2000-2008, 2002.
28. Hamilton Davies C, Mythen MG, Salmon JB, Jacobson D, Shukla A, Webb AR: Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med* 27: 276-281, 1997.
29. Guzmán JA, Lacoma FJ, Kruse JA: Relationship between systemic oxygen supply dependency and gastric intramucosal PCO2 during progressive hemorrhage. *J Trauma* 44: 696-700, 1998.
30. Hamilton MA, Mythen MG: Gastric tonometry: where we do stand? *Curr Opin Crit Care* 7: 122-127, 2001.
31. Levy MM: Pulmonary capillary pressure. Clinical implications. *Crit Care Clin* 12: 819-839, 1996.
32. Kavouras S: Assessing Hydration status. *Curr Opin Nutr Metab Care* 5: 519-524, 2002.
33. Kushner RF: Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr* 11: 199-209, 1992.
34. Kyle UG, Piccoli A, Pichard C: Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6: 387-393, 2003.
35. Piccoli A: Patterns of bioelectrical impedance vector analysis: learning from electrocardiography and forgetting electric circuits models. *Nutrition* 18: 520-527, 2002.
36. Piccoli A, Pittoni G, Facco E, Favaro E, Pillon L: relationship between central venous pressure and bioimpedance vector analysis in critically ill patients. *Crit Care Med* 28: 132-137, 2000.
37. Brown CV, Shoemaker WC, Wo ChC, Chan L, Demetriades D: Is non-invasive hemodynamic monitoring appropriate for the elderly critically injured patient? *J Trauma* 58: 102-107, 2005.
38. Koulmann N, Jimenez C, Regal D, Bolliet P, Launay JC, Savourey G, Melin B: Use of bioelectrical impedance analysis to estimate body fluid compartments after acute variations of the body hydration level. *Med Sci Sports Exerc* 32: 857-864, 2000.
39. Ward LC, Doman D, Jebb SA: Evaluation of a new bioelectrical impedance instrument for the prediction of body cell mass independently of height or weight. *Nutrition* 16: 745-750, 2000.
40. Grocott MPW, Mythen MG, Gan TJ: Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg* 100: 1093-106 (review), 2005.
41. Schierhout G, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 316: 961-964, 1998.
42. Choi PT, Yip G, Quiñónez LG, Cook DJ: crystalloids vs colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 27: 200-210, 1999.
43. Velanovich V: Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 105: 65-71, 1989.
44. Boldt J, Muller M, Mentges D, Papsdorf M, Hempelmann G: Volume therapy in the critically ill: is there difference? *Intensive Care Med* 24: 28-36, 1998.
45. Schortgen F, Lacherade JC, Bruncel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis. A multicentre randomised study. *Lancet* 357: 911-916, 2001.
46. Moon PF, Hollyfield-Gilbert MA, Myers TL, Kramer GC: Effects of isotonic crystalloid resuscitation on fluid compartments in haemorrhaged rats. *Shock* 2: 355-361, 1994.
47. Rackow EC, Astiz ME, Schurer W, Weil MH: Lung and muscle water after crystalloid and colloid infusion in septic rats: effect on oxygen delivery and metabolism. *J Lab Clin Med* 113: 184-9, 1989.
48. Cochrane Injuries Group Albumin reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 317: 235-240, 1998.
49. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R: SAFE study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New Engl J Med* 350: 2247-2256, 2004.
50. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginés P, Rodés J: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *New Engl J Med* 341: 403-409, 1999.
51. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Pavlesky P and the ADQI group: Acute renal failure —definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Critical Care* 8: 204-212, 2004.



CAPÍTULO 3.2

Prevención de la nefropatía por contraste (NC)

C. Bernis Carro

Hospital de La Princesa. Madrid.

RESUMEN

Los pacientes con función renal normal y sin factores de riesgo reconocidos no requieren cuidados especiales con motivo de la exposición a contrastes. En el paciente con posible reducción de la función renal y/o factores de riesgo (edad, diabetes, enfermedad cardiovascular) se debe realizar cr basal y estimar Ccr mediante fórmula. Siempre que exista Ccr < de 60 mL/m se debe intentar evitar el contraste evaluando el riesgo beneficio y los estudios alternativos disponibles.

Si hay que realizar una exploración radiológica en pacientes con riesgo debe utilizarse un contraste de baja osmolaridad con mediciones seriadas de cr a las 24, 48 h y si hay alteración hasta que la creatinina vuelva a la basal. El gadolinio está contraindicado en pacientes con Ccr > 30 mL/m por el riesgo de inducir Dermopatía Fibrosante Nefrogénica. La nefropatía por contraste se define como un aumento de la creatinina respecto a la basal bien absoluto, de al menos 0,5 mg/dl, bien porcentual de al menos un 25%.

Los AINES y los diuréticos deben suspenderse las 24 h antes y después. La morfina debe suspenderse 24 h antes y 48 después proporcionando un tratamiento adecuado de la diabetes. La profilaxis mejor es la administración de líquidos. La administración IV es más eficaz que la oral. El salino isotónico se ha demostrado más eficaz que el hipotónico. Aunque las pautas varían la más utilizada y evaluada es la administración de salino a dosis pequeñas 1 mL/kg/h desde 12 h antes a 12 h después.

Recientemente la administración de bicarbonato (154 Na) a 3 mL/h desde 1 hora antes de la exploración seguida de 1 mL/h 6 horas después se ha demostrado muy eficaz y mejor que el salino a la misma dosis. No obstante es el único estudio controlado disponible y la hidratación enérgica a 3 mL/h en la primera hora puede no ser adecuada en algunos pacientes. La profilaxis farmacológica con diuréticos, dopa, factor natriurético, fenoldopan, antagonistas de la endotelina esta contraindicada. El ac ascórbico, la teofilina, la PGE no se han demostrado claramente eficaces. Con la NAC existen resultados contradictorios en los ensayos y en los meta-análisis, si bien el último publicado encontró un efecto protector. Dado su bajo coste y los nulos efectos secundarios se aconseja para los pacientes en riesgo la administración de 600 mg/12 h el día previo y el siguiente a la exploración.

La diálisis profiláctica no debe utilizarse. La hemofiltración continua periprocedimiento puede ser útil en pacientes de alto riesgo en UCI, pero precisa ser confirmada por nuevos estudios.

Recomendaciones de Evidencia en Prevención de NC

La insuficiencia renal (Ccr < 60) es un factor de riesgo para NCI	Nivel A
Los CI de alta osmolaridad tienen más riesgo que los de baja	Nivel A
La hidratación previa con líquidos IV es eficaz	Nivel A
La hidratación con salino isotónico es superior al hipotónico	Nivel A
La hidratación con bicarbonato (154 meq/L) superior al salino	Nivel B
La hidratación oral en las 24 h previas al procedimiento es inferior a la IV pero útil y debe realizarse	Nivel C
La profilaxis con diuréticos, manitol, PNA, dopamina, Ac anti-endotelina, fenoldopan, contraindicada en NCI	Nivel A
La profilaxis con NAC previo y en el día del CI puede ser útil	Nivel B
La hemofiltración pre y post-procedimiento puede considerarse en pacientes de alto riesgo ingresados en UCI	Nivel B

BIBLIOGRAFÍA

- Solomon A, Deraý G: How to prevent contrast induced nephropaty and manage risk patients: practical recommendations. Proceeding of the Contrast-Induced Nephropaty Consensus Panel. *Kidney Int* 69 (Supl. 100): 551-53, 2006.

DEFINICIÓN

La nefropatía por contraste se define como una alteración de la función renal, que tiene lugar en las 48 h siguientes a la administración de contraste radiológico caracterizada por un aumento de la creatinina respecto a la basal bien absoluto, de al menos 0,5 mg/dl, bien porcentual de al menos un 25%¹⁻¹⁰.

Tabla I. Factores de riesgo para Nefropatía contraste

No modificables	Modificables
Edad avanzada	Volumen, tipo de CR
Diabetes	Hipotensión
I. Renal (Ccr < 60)	Anemia
S. Nefrótico	Deshidratación
Trasplante renal	Hipoalbuminemia
Cirrosis	Anti-inflamatorios
ICC	Antibióticos nefrotóxicos
Baja FEVI	Diurético
IAM	Menformin
Shock cardiogénico	ACE?
Mieloma	

INCIDENCIA

La NC es la tercera causa de FRA hospitalario en EE.UU. y Europa^{1,2}.

A pesar de los nuevos contrastes radiológicos menos tóxicos no tiene tendencia a disminuir. Tres de los factores de riesgo más caracterizados, la edad, la insuficiencia renal con Ccr < de 60 y la diabetes aumentan de forma vertiginosa en nuestras poblaciones^{10,11}. Por otra parte en las dos últimas décadas las exploraciones radiológicas como la tomografía axial computarizada TAC se han multiplicado por un 800% y los cateterismos cardíacos en un 390% en EE.UU. y un 112% en Europa^{12,13}.

En la población general con función renal normal el riesgo es pequeño, oscila entre 0,6-2,3, con evolución clínica es excelente según las estadísticas basadas en efectos secundarios de drogas en EE.UU.¹⁴. Según aumentan los factores de riesgo aumenta su incidencia, Así en el registro de cardiología intervencionista de la Clínica Mayo de 7.586 pacientes la incidencia de NC es de 3,3% con necesidad de diálisis en un 0,7%¹⁵, otra serie también de cardiología intervencionista encuentra en 1.826 pacientes un 14,5% de NC con diálisis en un 0,3%¹⁶. Una de las situaciones de más riesgo (19% de incidencia de NC) son las exploraciones durante un infarto¹⁷⁻¹⁹.

FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS

Se resumen en la tabla I

Enfermedad renal previa: Cuando existe alteración de función renal la NC puede producirse del 14 hasta 50%^{15,16,18}. El riesgo aumenta paralelamente al

Tabla II. Evaluación en Nefropatía de contraste NC

- Valorar riesgo/beneficio de la exploración.
- Determinar cr, Ccr estimado basal.
- Determinar cr a las 24 y 48 h.
- Controlar la diuresis.
- Se produce NC si:
 1. Aumento 0,5 creatinina o
 2. Aumento de cr un 25% sobre la basal.
- Controlar cr hasta que vuelva a la basal.
- Evitar nuevos contrastes y nefrotóxicos

aumento de creatinina¹⁵. Así es del 2% para cr < 1,2, se eleva a 10,4 para cr entre 1,4-1,9 y hasta 62% en superiores a 2 mg. Aunque la mayoría de los trabajos han utilizado creatinina, lo recomendable para estimar función renal basal es calcular Ccr mediante fórmula Cockcroft o MDRD. Un Ccr < de 60 mL/m supone un riesgo. El síndrome nefrótico puede sumar a la insuficiencia renal, hipoalbuminemia y mala perfusión. Los trasplantados son también una población de alto riesgo (añaden a la insuficiencia renal nefrotóxicos y a veces diabetes) con una incidencia de NC del 21%²¹.

Diabetes: La incidencia de NC en diabéticos varía entre 5 y 29,4%²²⁻²⁴. Los diabéticos sin nefropatía ni enfermedad vascular parecen tener un riesgo similar a los sujetos normales¹⁴, sin embargo en diabéticos sometidos a coronariografía los insuficientes renales presentaron una incidencia considerablemente mayor (27,4%) que los que no tenían IR (15,1%)²³

La edad se asocia aumento de la NC en diversos estudios^{3,4,24,25}, en parte por la comorbilidad asociada, en parte por la mala adaptación del riñón añoso a la isquemia²⁴

Anemia: Nikosky y cols.²⁶ analizan la incidencia de NC para diferentes grados de Hto y función renal, encontrando una importante asociación con la anemia. Por análisis multivariante el Hto bajo se identificó como predictor de NC independientemente de la presencia o ausencia de IR. Por cada disminución de 3% del Hto se observó un aumento de la NC del 11% en los pacientes sin IR y del 23% en los pacientes con IR.

Compromiso cardiovascular: Una mala situación cardiovascular, la ICC, la fracción de eyección disminuida, y especialmente la hipotensión mantenida

y la necesidad de, balón de contra-pulsación actúan aumentando el riesgo de CN^{4,5,6,26,27}.

Fármacos concomitantes que pueden aumentar la incidencia de NC. Los diuréticos y el manitol deben evitarse ya que pueden aumentar el riesgo de IR²⁸⁻²⁹.

– Los AINES son fármacos a evitar cuando se realiza una exploración radiológica. Actúan aumentando el riesgo de FRA por la disminución de prostaglandinas y a nivel experimental agravan las alteraciones inducidas por el contraste, aumentando la vasoconstricción y la acción de la adenosina³⁰. Estudios epidemiológicos demuestran que los ancianos consumidores de AINES tienen un 54% más de incidencia de FRA, representando el 37% de todos los FRA por drogas³⁰. Los nuevos anti-inflamatorios inhibidores de la cox-2 no suponen ninguna ventaja a nivel renal³¹.

El *dipiridamol* es un bloqueador del nucleótido que induce un aumento de la adenosina renal. Dado que el aumento de adenosina como consecuencia de la hidrólisis del trifosfato de adenosina es uno de los mayores determinantes de la NC se aconseja evitar este fármaco antes de una exploración con contraste, aunque no existen series clínicas que sobre su implicación en la NC⁷.

La *metformina*, un fármaco cada vez más utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo II, ha sido implicado en el desarrollo de acidosis láctica y fracaso renal agudo. Un meta-análisis Cochrane de 176 estudios no encontró casos de acidosis láctica en 35.619 años-paciente tratados con metformin; ni en 30.002 años paciente tratados con otros antidiabéticos orales³². Un trabajo reciente de Parra³³ en 97 diabéticos con función renal rigurosamente normal, sometidos a exploración con pequeñas cantidades de contraste objetiva un 4% de FRA y un 8% de ácidos láctica; cifras a tener en cuenta, sobre todo cuando la acidosis es una situación muy desfavorable en el contexto de la administración de contraste. No existen estudios controlados de la incidencia de la NC en pacientes tratados con Metformin, ni parece sensato hacerlos. La *Food and Drugs Administration*, y la mayoría de documentos de consenso aconsejan^{5,7,8} suspender la metformina 24 h antes de la exploración y reintroducirla 48 h después si la analítica es normal. Esta recomendación que es muy sencilla en pacientes ingresados resulta más complicada de poner en práctica en pacientes ambulatorios y supone un importante aumento de trabajo para los médicos de atención primaria. La suspensión de la metformina tiene que ir acompañada de un tratamiento adecuado de la diabetes, ya que si no podemos inducir hiperglucemia, diuresis osmótica, depleción y con motivo de evitar un riesgo someter al paciente a uno mayor.

Antibióticos y drogas Nefrotóxicas: Este aspecto se revisa con más detalle en otro apartado, no obstante dado el mecanismo común de daño renal, y el efecto aditivo de nefrotoxicidad cuando se suman varios agentes se deben evitar en lo posible las drogas nefrotóxicas^{5,3}.

Los IECA y ARA: la mayoría de los trabajos le atribuyen un papel negativo por su especial mecanismo de acción en la presión a nivel de la arteriola eferente y posible disminución del filtrado en situaciones de compromiso hemodinámica; un sólo estudio aislado les ha atribuido efecto protector por su acción anti-renina y las recomendaciones del último consenso sobre nefropatía de contraste sugieren no iniciarlos previo al contraste, pero mantenerlos si el paciente está crónicamente tratado con ellos y estable⁷.

RIESGOS RELACIONADOS CON LA VÍA, DOSIS Y EL TIPO DE CONTRASTE

La vía de administración utilizada en concreto la, arterial frente a la venosa y la localización infrarenal *versus* supra renal se han considerado potencialmente más tóxicas³⁴. Las exploraciones arteriales tienen en contra el uso de mayores cantidades de contraste. La toxicidad directa se produce fundamentalmente en la administración infra-renal arterial. La administración endovenosa se ha asociado a 20% de NC en el CT abdominal realizado con 75 mL de contraste no iónico sin profilaxis en pacientes con IR, un 3% en urografía, un 12% en TAC craneal por lo que aunque posiblemente menos tóxico el uso intravenoso no está exento de riesgos³⁵.

El Volumen administrado se relaciona con la NC, sobre todo en los estudios muy numerosos de los registros^{15,16,18} y se considera debe ser el mínimo posible³⁶, evitando la repetición de la administración en menos de 48 h^{5,7,8}. La media de contraste en las exploraciones cardiológicas está en 130 mL para la angiografía y en 191 para las intervencionistas. La definición de dosis adecuada varía según los autores. Se ha sugerido que por encima de 140 mL de contraste el riesgo aumenta mucho³⁵.

Los contrastes pueden ser iónicos o no iónicos; monómeros o dímeros; y de diferentes osmolaridades. Esta última propiedad se ha utilizado en su clasificación, aunque no es la única que influye en la toxicidad (CAO contraste de alta osmolaridad, CBO contraste de baja osmolaridad y CIO contraste iso-osmolar).

La primera generación de contrastes, de alta osmolaridad (1.500-2.000 mOsm/kg) CAO, se asocian a más reacciones adversas y en concreto a mayor

NC que los de segunda generación CBO (600-1.000 mOsm/kg). Aunque los CAO son bastante seguros en pacientes con función renal normal, en presencia de insuficiencia renal (Ccr < 60) el meta-análisis de Barrett y cols.³⁷ demostró en 45 estudios controlados una menor nefrotoxicidad de los CBO de baja osmolaridad frente a los de alta (Odds ratio 0,50; 90% de intervalo de confianza 0,36-0,68. Por sus menores efectos nefrotóxicos y reacciones adversas³⁷ sin diferencias en la calidad de la imagen los CBO están reemplazando a los de alta a pesar de su mayor coste en los países desarrollados.

Existen numerosos CBO. No existen datos concluyentes de que unos sean mejores que otros. En el estudio prospectivo más amplio con un solo agente, iopaminol en 1.077 pacientes con cr de 1 mg con cateterismo cardíaco con 203 mL encontraron aumento de 0,5 de creatinina en un 6% a las 48 h, sin embargo en el subgrupo con cr > 1,2 aumenta a 11%³⁸. Para los CBO la incidencia de NC en pacientes sin IR es baja, en general entorno al 5%. En presencia de IR (cr ente 1,3-3 mg la incidencia media de NC (17 estudios aleatorizados prospectivos, 1.370 pacientes) es del 17%³⁵.

Los contrastes iso-osmolares (CIO) (280-290 mos/kg) son los desarrollados más recientemente, algunas clasificaciones los incluyen entre los de baja osmolaridad; tienen en contra curiosamente la propiedad de una alta viscosidad. Briguori y cols., revisan la NC en dos estudios prospectivos en pacientes no seleccionados con iodixanol (CIO) más NAC (2,7%) sin diferencias significativas con los CBO, iobitridol más NAC (3,5%). Sin embargo, un estudio prospectivo reciente randomizado que compara iodixanol con ioversol en pacientes de riesgo (Ccr < 30 y/o diabetes) encuentra incidencia de nefropatía significativamente menor con iodixanol [7,9 vs 17% p < 0,021 con odds ratio 0,4 (IC 0,09 a 0,889)]³⁹.

El Gadolinio se usa a dosis de 32-64 ml para resonancia magnético y angiorresonancia. Se sugirió no tóxico a pesar de su alta osmolaridad 2.000 mOsm/kg. Sin embargo se ha implicado en nefrotoxicidad similar a la de los contrastes iodados si se utiliza en la misma cantidad de volumen. El uso de gadolinio en el TAC, a la dosis habitual de la resonancia daría mala imagen. Para obtener la misma imagen que con 100 de CBO se necesitarían 555 de una solución al 0,5 mmol de gadolinio. La sociedad europea recomienda en contra de su uso, por ser más nefrotóxico para dosis radiológicamente equivalentes que los CBO⁸. Más preocupante es la implicación del gadolinio en la producción de la Dermopatía Fibrosante Nefrogénica, caracterizada por la formación de tejido conectivo en piel que puede afectar a otros órganos con un 5% de evolución rápida, progresiva y fatal. Esta en-

fermedad se presente en pacientes con insuficiencia renal (la mayoría de los casos comunicados) y en pacientes con trasplante hepático. El compuesto de gadolinio más frecuentemente implicado es la gadodiamida, pero tanto este como otros quelatos de gadolinio están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal grave con Ccr > 30 ml/m⁴⁰.

PRONÓSTICO A CORTO, MEDIO Y LARGO PLAZO

Diversos estudios, la mayoría a partir de cohortes de pacientes con coronariografías^{15,16,24} encuentran relación entre la NC y un aumento de la estancia hospitalaria, el coste, la aparición de accidentes cardiovasculares adversos, la mortalidad inmediata y tardía. Así Rihal y cols.¹⁵ en un registro retrospectivo de 7.586 pacientes de la Clínica Mayo encuentra 0,26% diálisis, RR de infarto de 4,1, mortalidad precoz en el ingreso del 22% y tardía a 5 años del 44% en los que desarrollan NC frente 1,4% precoz y un 16% tardía en los que no desarrollan NC.

Esto puede explicarse por el empeoramiento del daño vascular durante la NC, pero también por funcionar la NC como un marcador de mayor número de comorbilidades. Por otra parte no se puede descartar que la NC este mezclada con casos de ateroesclerosis de bastante peor pronóstico.

La gravedad del FRA en la NC también influye en el pronóstico. De las dos definiciones de la NC el aumento de 0,5 mg supone un daño peor definido que el aumento del 25% sobre la basal. Por la relación logarítmica la creatinina plasmática y el aclaramiento un paciente que sube de 1 a 1,5 mg de cr pierde Ccr de 100 a 67; pierde 3 veces más filtrado que el que sube de 2 a 2,5 (de 67 a 50). Este problema se reduce aunque no se elimina con la definición de un aumento del 25% sobre la basal. Gruberg y cols.¹⁹ objetivan en su serie un peor pronóstico de los que empeoran un 25% sobre los que aumentan 0,5 la creatinina. El cálculo con fórmula útil para la función renal basal no está validado ni recomendado durante un episodio agudo³⁵.

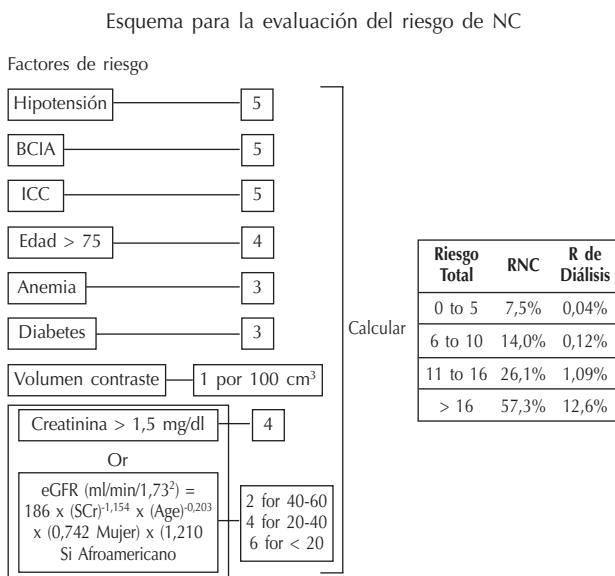
El diagnóstico se basa en la medición de cr en las 24-48 h post-exploración. La primera recomendación es medir cr basal en todos los pacientes de riesgo, antes de las maniobras de expansión y a las 24 h y 48 h. Un aumento relativo de más de un 25% a las 24 h identifica al subgrupo de peor pronóstico. La mayoría de los pacientes con NC tienen un aumento > 25% a las 24 h, con muy pocos llegando a este nivel a las 48 h. Es excepcional que evolucionen mal los que no han cumplido este criterio. Aunque es posible que un futuro la cistatina u otros

marcadores de función renal sean útiles no están actualmente validados.

En los que desarrollan NC debe monitorizarse la creatinina diariamente hasta que vuelve a la basal. Deben evitar cualquier insulto renal adicional como repetir contraste, nefrotóxicos, cirugía con anestesia general, y drogas que inducen alteraciones del filtrado (ACE, ARA Diuréticos) así como drogas excretadas por filtración glomerular como la menformina. Además estos pacientes deben considerarse de alto riesgo para eventos cardiovasculares futuros e intensificar el control de su glucosa, hipertensión y lípidos⁷.

Dada la complejidad de los enfermos que son sometidos a exploraciones radiológicas y la diversidad de estas es básico evaluar la suma de factores. Rich y cols.²⁴ encuentran un 1,2% de NC en pacientes sin riesgo, un 11% en pacientes con 1 factor de riesgo y hasta un 20% en pacientes con dos o más factores de riesgo.

Tabla III. Cuantificación del riesgo en la NC



Modificado de Menhran R. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 44: 1393-1399, 2004. (BCIA balón contrapulsación, ICC Insuficiencia cardiaca congestive).

Basado en Odds ratio de un modelo de análisis multivariante de regresión logística Barret propone una puntuación del riesgo simple⁹. En la tabla II puede verse el modelo que propone Mehran⁴¹. Sería muy útil tanto en evaluación clínica como para estandarizar la gravedad de cada paciente en la investigación.

PATOGENIA DE LA NC

A pesar de la numerosa literatura no está completamente aclarada y no hay modelo experimental satisfactorio⁴². La reducción de la perfusión renal y el efecto tóxico del contraste en las células tubulares son los factores más reconocidos⁴³.

El contraste puede aumentar la formación del superóxido y otras radicales libres (ROS)- vía aumento de adenosina y endotelina. Se ha descrito efecto tóxico directo, inducción de apoptosis, la alteración de la polaridad de la superficie epitelial, y la rotura de las uniones intercelulares. Estas alteraciones son menores en los contrastes con baja osmolaridad que en los de alta^{50,51}.

El contraste induce hipoxia en la región a más riesgo del riñón, la médula en la zona de los vasos rectos que irrigan la porción gruesa del Asa de Henle. El mecanismo es un aumento de la resistencia que depende de la osmolaridad, pero también de la viscosidad. Los agentes iso-osmolares parecen alterar el flujo más que los de baja-osmolaridad en función de su mayor viscosidad. En condiciones normales el líquido del túbulo tiene una viscosidad menor que la del plasma, los iso-osmolares aumentan mucho la viscosidad y la resistencia al flujo. La presión renal intersticial puede subir hasta 50 mmm. Esto disminuye el flujo medular, la tasa de filtración y ocasiona la alteración de la hemodinámica renal con generación de hipoxia regional, liberación de mediadores endógenos (adenosina, endotelina, ROS) y efectos citotóxicos directos. Desde el punto de vista experimental se puede recomendar evitar contrastes de primera generación (CAO), pero no hay evidencias suficientes para recomendar un determinado contraste entre los de segunda generación (CBO)⁵¹.

PROFILAXIS

La expansión de volumen antes de la exposición al contraste sigue siendo la principal medida preventiva. La expansión de volumen es efectiva para evitar la NC, ya que disminuye la permeabilidad de los tubos colectores y favorece una mayor dilución del contraste lo que implica disminución de la viscosidad, mejoría del flujo y reducción de la toxicidad directa. La administración de suplementos de volumen suprime el SRA, tiene un efecto favorable a través de la retroalimentación *feed back* tubuloglomerular⁴⁶⁻⁴⁸.

Solomon y cols.³⁶ demostraron que la infusión de 0,45 salino a 1 mL/kg/h empezada 6 horas antes hasta 24 horas después de la exploración disminuía el ries-

go frente a manitol y furosemida (NC del 11%, 28% y 48% respectivamente). Recientemente Muller y cols.⁴⁹ han encontrado en pacientes con bajo riesgo y función renal normal (Cr media 0,9) que el salino isotónico (1 mg/kg/h) es superior al salino hipotónico (1 mg/kg/h) desde las 8 horas del día del procedimiento hasta 12 h después en un estudio randomizado de 1.620 pacientes sometidos a coronariografía (0,7% (IC 0,1-1,4) frente a 2% (IC 1-3,19 $p < 0,04$).

En un meta-análisis reciente⁵⁴ la incidencia de NC oscilaba entre 2 y 26% en pacientes con NAC e infusión salina; y entre 11 y 45% en los que sólo recibían infusión salina.

La NC es producida por generación de radicales libres. Esta producción aumenta en un entorno ácido como es el del túbulo urinario, pero se inhibe a pH más alto. Merten y cols.⁵⁰ comparan en 119 pacientes la administración de solución salina de 154 mEq/L de NaCl o de 154 mEq/L de bicarbonato administrada 3 mL/kg/h 1h antes de la exploración con iopaminol seguida de 1 mL/kg/hora durante 6 horas. El grupo tratado con bicarbonato tuvo una menor incidencia de NC (1,7% vs 13,2%). La reducción absoluta del riesgo definida como aumento de más del 25% de cr sérica fue del 11,9%, así es necesario tratar 8,4 pacientes para evitar un caso de IR. Analizando por separado los 49 pacientes con IR el beneficio del bicarbonato fue mayor 2% NC en tratados frente 16% en no tratados. Un registro posterior de 191 pacientes tratados con bicarbonato encontró una incidencia de NC del mismo orden, 1,6%. Se produjo una discreta alcalinización de la orina, con elevación del bicarbonato en sangre de 2 mEq sin alteraciones del K ni arritmias. Hubo un caso de crisis HT y ninguno de ICC. Este estudio con bicarbonato, el único hasta la fecha, ha recibido algunas críticas metodológicas. Se finalizó pronto, antes de lo programado por los buenos resultados del grupo con bicarbonato, pero las normas y razones de la terminación no son claras; ya que la diferencia entre el número de eventos es significativa a un nivel de p ($p < 0,02$) que no es el aceptado habitualmente para suspender precozmente un ensayo.

La administración oral de líquidos es muy atractiva, pues la mayoría de las exploraciones se hacen de forma ambulante. En las comparaciones iniciales la administración oral frente a IV fue menos eficaz^{46,47}. Una estrategia intermedia de Taylor y cols.⁴⁸ administra 1 litro de agua oral en las 12 h precaterismo y 6 h de salino IV a 300 cc/h comenzando 1 h antes del inicio del cateterismo sin encontrar diferencias con los controles sometidos a una infusión clásica de salino hipotónico 12 antes y 12 después.

Es claro que en los pacientes ambulatorios se debe intentar aumentar la ingesta de líquidos previo a la prueba^{7,8}. Generalmente las exploraciones se hacen en ayunas de sólidos, pero no se aconseja la no administración de líquidos que puede y debe ser incrementada.

Profilaxis con fármacos

Los diuréticos³⁵, manitol³⁶, furosemida³⁶ han resultado inadecuados y contraproducentes. Este aspecto se trata con más detalle en el siguiente capítulo.

Antioxidantes: La N-acetil cisterna (NAC)

Por su efecto en los radicales libres y su inocuidad se ha utilizado con resultados renoprotectores en algunos estudios pero no en otros. Tepel y cols.⁵¹ describieron en un estudio prospectivo con asignación aleatoria el efecto renoprotector de 600 mg NAC más hidratación en el día previo y en el de la prueba en 83 pacientes (NC en un 2% vs 21% ($p < 0,01$).

Aunque un falso efecto protector se ha querido atribuir a interferencias de la NAC con el sistema de determinación de creatinina⁹, no parece que existan problemas, al menos con los sistemas habitualmente utilizados.

Los efectos podrían ser dosis dependiente⁵² ya que en un trabajo el grupo que duplica la dosis profiláctica disminuye la NC de pacientes con IR sometidos a coronariografía de 11% a 3,5%. También la diferencia de resultados podría deberse a los diferentes volúmenes de contraste utilizado, desapareciendo el efecto protector por encima de una cantidad.

El meta-análisis de Birck y cols.⁵³ con 885 pacientes y 8 estudios controlados encuentra una OR favorable en IR con NAC más hidratación OR 0,41 (95% 0,22-0,79). Kshirsagar y cols.⁵⁴ en el meta-análisis más extenso incluyen 16 estudios y 1.538 pacientes encuentran difícil demostrar nada por la heterogeneidad de estudios y pacientes. Sin embargo, un meta-análisis de Isenbarger⁵⁵ que incluye 805 pacientes y 19 estudios. (excluye los no randomizados y los publicados en abstracts) observa en el grupo con NAC una OR de 0,37 (95% intervalo de 0,16-0,84) con una diferencia de riesgo de -0,11 (95% CI -0,19 a -0,03) que corresponde a un número necesario de pacientes a tratar de 9 (CI 95% CI 3-33). El último meta-análisis publicado⁵⁶ encuentra ventajas en su uso. Es muy destacable que ningún trabajo refiere efectos indeseables.

El ácido ascórbico tiene un efecto antioxidante que puede ser protector de la NC. Un estudio alea-

torizado en 231 pacientes con $cr > 1,2$, con 3 g de ácido ascórbico 2 h antes de la exploración y 2 g en la noche y en el desayuno del día siguiente e hidratación 50-125 mL/h de 1 h antes a 6 horas después con salino isotónico encontró 9% de NC en los tratados y 20% en el control. La definición de NC se hace por la alteración de cr medida de 2 a 5 días después de la exploración⁵⁷.

Drogas vasoactivas

La dopamina no ha demostrado ninguna utilidad para prevenir la NC y puede ser contraproducente^{5,6,8}.

El fenoldopan, un agente dopaminérgico selectivo parecía interesante, pero sólo estudios retrospectivos pudieron demostrar un efecto beneficioso⁵⁸. El estudio con fenoldopan frente a NAC y contraste ha demostrado un mayor número de NC en los tratados con fenoldopan, 13,7%, que en los no tratados, 4,2%, como mayor estancia hospitalaria, 3 hipotensiones severas, una necesidad de diálisis y un exitus⁵⁹.

En teoría a nivel experimental el bloqueo del receptor de la endotelina, especialmente el A podría ser beneficioso. La evaluación de un antagonista no selectivo (bloqueador A y B) del receptor de la endotelina en un estudio randomizado, doble ciego, de enfermos de alto riesgo con coronariografía encontró más NC en los tratados (56%) que en los controles (29%)⁶¹.

La Prostaglandina E por su efecto vasodilatador parece atractiva para la prevención. En un estudio controlado de 130 pacientes cirróticos con dosis de 10, 20 y 40 ng/m durante 6 h no se encontraron ventajas en su utilización. Algunos autores han sugerido el uso de misoprostol 4 veces al día desde 3 días antes a 2 después⁶².

Los antagonistas del calcio verapamil, diltiacen, amlodipino parecen atenuar la vasoconstricción inducida por el contraste a nivel experimental, pero los estudios clínicos con antagonistas de calcio dihidropirimínicos (nitrendipino, felodipino, amlodipino) no han sido concluyentes⁶³. Ningún antagonista de calcio no hidropiridimidínico ha sido evaluado en clínica humana. Actualmente no se indican, pero su suspensión previa a la exploración en pacientes tratados no es necesaria.

Los antagonistas de la adenosina; aminofilina y teofilina se han evaluado en La NC. Son en general estudios con diferentes dosis, vías de administración y definiciones. De los dos estudios randomizados controlados uno resultó eficaz y otro no. Un meta-análisis⁶⁴ sugiere que puede ser útil, pero se necesitan nuevos estudios para determinar su eficacia, seguridad y utilidad.

Varios

L arginina se ha intentado por su efecto generador de ON sin éxito⁴².

Las estatinas a nivel experimental confieren un aumento de la disponibilidad de NO mejorando la dinámica renal y protegiendo contra la agresión. Al evaluar retrospectivamente 29.409 pacientes en cateterismo cardíaco de los cuales 38% estaban con estatinas y 62% no, los tratados tuvieron menos NC (4,3 vs 5,93 $p < 0,0001$) con menos necesidad de diálisis (0,32% vs 0,49% $p < 0,03$)⁶⁵.

Profilaxis de la NC con técnicas de depuración extrarrenal

El contraste se elimina por filtración glomerular, con cierto retraso en los pacientes con IR. La mayoría de los contrastes tienen un tamaño molecular medio y pueden ser dializados tanto mediante hemodiálisis como por diálisis peritoneal, sin embargo la utilización de la diálisis profiláctica para contraste en pacientes de alto riesgo no ha tenido éxito⁶⁶⁻⁶⁹ o ha sido contraproducente⁶⁷. Manrezi y cols.⁷⁰ aleatorizan 114 pacientes con IRC a hemofiltración pre y post-coronariografía y los compara con hidratación con salino isotónico. Encuentra menos NC (9% vs 52%) en tratados con efectos en la mortalidad a corto (1% vs 2%) y a largo plazo (105 vs 30%). Este

Tabla IV. Niveles de evidencia en nefropatía contraste

La insuficiencia renal (Ccr < 60) es un factor de riesgo para NC	Nivel A
Los contrastes de alta osmolaridad tienen más riesgo que los de baja	Nivel A
El gadolinio está contraindicado en Ccr < 30 por el riesgo de inducir Dermopatía Fibrosante Nefrogénica	Nivel B
La hidratación previa con líquidos IV es eficaz	Nivel A
La hidratación con salino isotónico es superior a la hidratación con hipotónico	Nivel A
La hidratación con bicarbonato 154 meq es superior a la hidratación con salino 154 meq	Nivel B
La hidratación oral en las 24 h previas al procedimiento es inferior a la IV pero útil y debe realizarse	Nivel C
La profilaxis con diuréticos, manito, péptido natriurético, dopamina, AC anti-endotelina, fenodelpán, dopa esta contraindicada	Nivel A
La profilaxis con NAC a 600 mg el día previo y el día de la prueba puede ser útil	Nivel B
La ultrafiltración pre y post procedimiento puede considerarse en pacientes de alto riesgo	Nivel B

estudio ha despertado interés y dudas. Resulta difícil entender el mecanismo de protección de la ultrafiltración por depuración del contraste si la diálisis no la induce. Los efectos beneficiosos puede relacionarse con la infusión bicarbonatada asociada a la técnica de ultrafiltración, y/o a la infusión de heparina. La definición de NC no es comparable entre ambos grupos, ya que la infusión de líquidos IV en la ultrafiltración disminuye artificialmente la creatinina. Aceptando los resultados, se ha criticado el coste-eficacia comparándolo con infusión de bicarbonato. Con todas sus dudas es un estudio provocativo deseable de confirmar que los mismos autores comentan como una estrategia solo aplicable a pacientes de altísimo riesgo ingresados en UCI.

BIBLIOGRAFÍA

- Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 39: 930-936, 2002.
- Briguori C, Tavano D, Colombo A: Contrast agent associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 45: 493-503, 2003.
- McCullough PA, Sandberg KR: Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 4 (Supl. 5): S3-S9, 2003.
- Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int* 69: (Supl. 100) S11-S15, 2006.
- Gibney RTN, Kellum JA, Leblanc M, Lieberthal W, Tumlin J: Acute Dialysis Quality Initiative. 4th International Consensus Conference. Primary Prevention of Acute Renal Failure.
- Bellomo R, Bonventre J, Macías W, Pinsky M: Acute Dialysis Quality Initiative. 4th International Consensus Conference. Secondary Prevention of Acute Renal Failure.
- Solomon R, Deray G: How to prevent contrast induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. Proceedings of the Contrast-Induced Nephropathy Consensus Panel. *Kidney Int* 69 (Supl. 100): S51-S53, 2006.
- Morcos SK, Thomsen HS: European Society of Urogenital Radiology. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media. *Abdom Imaging* 28 (2): 187-90, 2003.
- Barret B, Parfrey P: Preventing Nephropathy induced by contrast medium. *N ENG J Med* 354: 379-86, 2006.
- Coresh J, Brad CA, Greene T y cols.: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 41: 1-12, 2003.
- Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int* 68 (99): S16-S19, 2005.
- Maitino AJ, Levin DC, Parker L y cols.: Nationwide trends in rates of utilization of non-invasive diagnostic imaging among the Medicare population between 1993 and 1999. *Radiology* 227: 113-117, 2003.
- Togni M, Balmer F, Pfiffner D y cols.: Percutaneous coronary interventions in Europe 1992-2001. *Eur Heart J* 25: 1208-1213, 2004.
- Lasser EC, Lyon SG, Berry CC: Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the US. *Food and Drug Administration Radiology* 203: 604-610, 1997.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE y cols.: Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 105: 2259-2264, 2002.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL y cols.: Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 103: 368-375. inci 14%, 1997.
- Marenzi G, Lauri G, Assanelli E y cols.: Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 44: 1780-1785, 2004.
- Freeman RV, O'Donnell MO, Share D y cols.: Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 90: 1068-1073, 2002.
- Gruberg L, Mehran R, Dangas G y cols.: Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 52: 409-416, 2001.
- Hall KA, Wong RW, Hunter GC y cols.: Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res* 53: 317-320, 1992.
- Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M: Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 54: 11-14, 2000.
- Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BRC: Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 45: 259-265, 1994.
- Nikolsky E, Mehran R, Turco D y cols.: Impacto of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 94: 11-14, 2004.
- Rich MW, Crecelius CA: Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study. *Arch Intern Med* 150: 1237-1242, 1990.
- Kini AS, Mitre CA, Kim M y cols.: A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 55: 169-173, 2002.
- Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z y cols.: Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 67: 706-713, 2005.
- Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E y cols.: Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 95: 13-19, 2005.
- Weinstein JM, Heyman S, Brezis M: Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 62: 413-415, 1992.
- Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P: Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331: 1416-1420, 1994.
- Griffin MR, Ray WA: Nonsteroidal ant inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 151: 488-496, 2000.
- Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC y cols.: Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low salt diet: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 133: 1-9, 2000.
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of systematic reviews arts No CD002967 doi: 10.1002/14651858CD002967(3) 2003.
- Parra D, Legreid AM, Beckey NP, Reyes S: Metformin monitoring and change in serum creatinine levels in patients undergoing radiologic procedures involving administration of intra-

- venous contrast media. *Pharmacotherapy*. 2004 Aug; 24(8): 987-93. Erratum in: *Pharmacotherapy*. 2004 Oct; 24(10): 1489.
34. Solomon R: Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 53: 230-242, 1998.
 35. Solomon R, Biguori C, Bettmann M: Selection of contrast media. *Kidney Int* 69: s39-s45, 2006.
 36. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD: Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 86: 649-652, 1989.
 37. Barrett BJ, Carlisle EJ: Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 188: 171-178, 1993.
 38. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB y cols.: Randomized trial of contrast media utilization for high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation* 101: 2172-2177, 2000.
 39. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS y cols.: Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardio* 48: 924-30, 2006.
 40. Mackmann P, Skov L, Rossen K y cols.: Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadolinamide used for contrast-enhanced magnetic imaging. *J Am Soc Nephrol* 17: 2359-62, 2006.
 41. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E y cols.: A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardio* 44: 1393-1399, 2004.
 42. Persson PB, Hansell P, Liss P: Pathophysiology of contrast medium induced nephropathy. *Kidney Int* 68: 14-22, 2005.
 43. Itoh Y, Yano T, Sendo T, Oishi R: Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* (4): 473-88.4, 2005.
 44. Haller C, Hizoh: The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells *in vitro*. *Invest Radiol* 39 (3): 149-54, 2004.
 45. Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GL y cols.: Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 32: 64-71, 1998.
 46. Trivedi HS, Moore H, Nasr S y cols.: A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 93: C29-C34, 2003.
 47. Bader BD, Berger ED, Heede MB y cols.: What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 62: 1-7, 2004.
 48. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J: Prepared: preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial on inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 114: 1570-1574, 1998.
 49. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ y cols.: Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1,620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 162: 329-336, 2002.
 50. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV y cols.: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 2328-2334, 2004.
 51. Tepel M, Van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343: 180-184, 2000.
 52. Briguori C, Colombo A, Violante A y cols.: Standard versus double dose of Nacetylcysteine to prevent contrast agent nephrotoxicity. *Eur Heart J* 206-211-215, 2004.
 53. Brick C, Krzossok S, Markowitz F y cols.: Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 362: 206-211, 2003.
 54. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A y cols.: N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 15: 761-769, 2004.
 55. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley A y cols.: Nacetyl-cysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol* 92: 1454-1458, 2003.
 56. Zager A, Azadpour M, Mercado C y cols.: N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 151: 140-145, 2006.
 57. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S y cols.: Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 110: 2837-2842, 2004.
 58. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS: Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 31: 674-680, 1998.
 59. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA y cols.: Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 290: 2284-2291, 2003.
 60. Briguori C, Colombo A, Airoldi F y cols.: N-acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardio* 44: 762-765, 2004.
 61. Wang A, Holclaw T, Bashore TM y cols.: Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 57: 1675-1680, 2000.
 62. Sketch MH Jr, Whelton A, Schollmayer E y cols.: Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E₁: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Ther* 8: 155-162, 2001.
 63. Khoury Z, Schlicht JR, Como J y cols.: The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy* 15: 59-65, 1995.
 64. Bagshaw SM, Ghali WA: Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 165: 1087-1093, 2005.
 65. Canal S, Attallah N, Smith DE y cols.: Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 118: 843-849, 2005.
 66. Schindler R, Stahl C, Venz S y cols.: Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1471-1474, 2001.
 67. Younathan CM, Kaude JV, Cook MD y cols.: Dialysis is not indicated immediately after administration of non-ionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis. *Am J Roentgenol* 163: 969-971, 1994.
 68. Hamani A, Petitclerc T, Jacobs C, Deray G: Is dialysis indicated immediately after administration of iodinated contrast agents in patients on haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 13: 1051, 1998.
 69. Frank H, Werner D, Lorusso V y cols.: Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 60: 176-182, 2003.
 70. Marenzi G, Marana I, Lauri G y cols.: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 349: 1333-1340, 2003.



CAPÍTULO 3.3

Nefrotoxicidad por xenobióticos y agentes biológicos

A. Otero González

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Ourense.

La proliferación de nuevos fármacos antimicrobianos y anticancerígenos que han aparecido en los últimos años, ampliaron de forma manifiesta la posibilidad de la aparición de lesiones nefrotóxicas.

El riñón, recibe el 25% del gasto cardíaco y tiene una alta capacidad para concentrar toxinas en el intersticio medular y en las células epiteliales renales y además, es un órgano muy importante para el metabolismo xenobiótico pudiendo transformar compuestos inicialmente inocuos en agentes potencialmente tóxicos¹.

La mayoría de los xenobióticos son liposolubles, por lo que atraviesan membranas biológicas muy fácilmente y se acumulan en tejidos adiposos y cuando lo hacen en suficiente cantidad pueden interferir con los procesos metabólicos normales y su metabolismo se produce en el Retículo Endoplasmático (RE).

El RE cumple dos misiones esenciales. La primera es la colaboración en las síntesis de proteínas destinadas a la membranas. En la superficie citosólica del RE, se fija la cadena polipeptídica procedente de los ribosomas, transloca al lumen y el plegamiento de la cadena polipeptídica se realiza por proteínas tipo «chaperonas». La segunda misión es mantener la homeostasis del Calcio intracelular. Este se mueve a través de canales tipo IP3 (inositol trifosfato) y puede estar libre o unido a proteínas de alta o baja capacidad. En consecuencia, la existencia en el citosol de «proteínas desplegadas» o elevada tasa de Calcio, produce la reacción conocida como «ER-stress response» y dependiendo de la severidad y la duración del «insulto» se produce una recuperación o muerte, por necrosis o apoptosis.

El papel que desempeña el RE en la toxicidad por drogas es la bioactivación y detoxificación de los xenobióticos, mediante dos fases:

Fase I. El objetivo es aumentar la polaridad de las moléculas introduciendo nuevos grupos funcionales a través de reacciones de oxidación. Se realiza esencialmente gracias a la actividad de citocromo P 450 (hemoproteína de 35-45 KDa, asociado a componentes de membrana del ER, con actividad monooxigenasa) y la subfamilia CYP 1B1 que se expresa de forma inductible en el riñón.

Fase II. Su finalidad es aumentar la solubilidad en agua mediante reacciones de conjugación con moléculas endógenas de las células.

Ambas reacciones deben estar acopladas, como mecanismo óptimo de defensa celular, pero no todos los tipos celulares de riñón poseen ambos sistemas metabólicos y por ello la susceptibilidad celular es diferente.

Los mecanismos de nefrotoxicidad, pueden realizarse por citotoxicidad directa o indirecta mediante la producción de sustancias vasoconstrictoras.

El *efecto tóxico directo* se conocen dos vías, no necesariamente independientes, de respuesta celular ante los tóxicos (fig. 1).

** Hipótesis del calcio:*

El «release» de Ca⁺⁺ por el ER, provoca un aumento de Ca citosólico, cuyas consecuencias son:

Activación de proteasas responsables de la degradación de proteínas citosólicas (Calpaínas).

Activación de kinasas y fosfatasa.

Captación de Ca por mitocondrias induciendo la muerte celular por necrosis o apoptosis.

** Hipótesis de la Apoptosis:*

La apoptosis es un proceso complejo, provocado por dos vías:

Vía ER, activando la caspasa 12.

Vía dependiente de mitocondrias, en la que el «RE-stress» es el inductor.

Existen claras evidencias del papel que desempeña el RE en la nefrotoxicidad, así los aminogluco-sídeos inhiben las «chaperonas»² o el Cisplatino puede activar la vía de la Caspasa 12³.

El mecanismo indirecto está mediado por agentes vasoconstrictores tipo Angiotensina II, endotelina... o por inhibición de la síntesis de óxido nítrico como sucede con la Ciclosporina.

NEFROTOXICIDAD POR AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminogluco-sídeos son agentes bactericidas de espectro limitado a bacilos aerobios Gram negativos.

Son sustancias de carácter básico con un PM entre 450 y 600 Da, su actividad microbiana es inhibida por pH ácido y cationes divalentes, por lo que son de dudosa eficacia en las secreciones bronquiales, abscesos o necrosis tisular.

Su mecanismo de acción es alterando la función ribosomal. Se unen a la subunidad 30S a nivel de las proteínas S12, S3, S4, S5, bloqueando el inicio de la síntesis proteica al fijar el complejo 30S-50S al codón de inicio del ARN mensajero e induce la síntesis de proteínas anormales en la bacteria. Las proteínas anormales se insertan en la membrana alterando la permeabilidad favoreciendo el ingreso de más agente bactericida.

Se clasifican en función del grupo aminociclitol.

Clasificación

1. Estreptomina
2. Familia kanamicina:
 - Kanamicina
 - Amikacina
 - Tobramicina
 - Dibekacina
3. Familia Gentamicina
 - Gentamicina
 - Metilmicina
 - Sisomicina
 - Isepamicina
4. Otros:
 - Neomicina
 - Paramomicina

Los efectos secundarios más notorios, son la nefrotoxicidad, ototoxicidad y de forma excepcional, aunque grave, es la aparición de depresión neuromuscular.

Los aminogluco-sídeos muestran un patrón de actividad bactericida que es dependiente de su con-

centración y no del tiempo de exposición de las bacterias y por tanto, el objetivo del tratamiento debe ser incrementar al máximo la Cmáx (concentración máxima) administrando la dosis más alta posible hasta el límite de toxicidad.

La incidencia de nefrotoxicidad, definida como un incremento de más de 0,5 mg/dl de creatinina plasmática en relación a su tasa basal, es del 20%, pero alcanza el 50% en pacientes adultos tratados durante 10 a 14 días⁵.

La depresión neuromuscular, merece una especial consideración por su gravedad debido a la depresión respiratoria que puede provocar. El mecanismo patogénico es por depresión de la actividad de acetilcolina en las membranas postsinápticas y los factores de riesgo inductores son: depresión respiratoria preexistente, hipomagnesemia, hipocalcemia o la administración intraperitoneal.

El mecanismo patogénico del espectro lesional varía desde la muerte por apoptosis, necrosis o lesión subletal y el mecanismo está condicionado por la gravedad de la agresión, de forma que aquellas que son muy graves, provocan necrosis y las menos graves, apoptosis o lesión subletal⁶. Los aminogluco-sídeos atraviesan la membrana mediante picnocirosis, se unen a los fosfolípidos de membrana (PIP2) e inhibe la actividad de las fosfolipasas en los lisosomas⁷ como se muestra en el mecanismo gral (fig. 1).

Factores de riesgo

Tiempo y frecuencia de administración

Los aminogluco-sídeos se administraron clásicamente mediante la pauta de multidosis a pacientes con función renal normal, pero diversos estudios han demostrado en las dos últimas décadas que también es eficaz la pauta de monodosis, que utiliza intervalos de 24 horas.

Durante largo tiempo se pensó que la utilización de normogramas o fórmulas para el ajuste al FG podrían disminuir la nefrotoxicidad, pero no se demostró su eficacia⁵. No hay datos que apoyen la teoría de que la nefrotoxicidad sea dependiente de la concentración sanguínea, y tampoco existen estudios prospectivos que demuestre que los niveles «máximo» o «mínimo» se asocien a nefrotoxicidad⁵.

Barza y cols.⁸ y Bennet y cols.⁹ demostraron como una única dosis elevada de aminogluco-sídeo e inducción de un «pico máximo» muy elevado, es menos nefrotóxica que la administración convencional de la misma dosis con lo que se alcanza tasas máximas menores. En pacientes ancianos es posible que una dosis

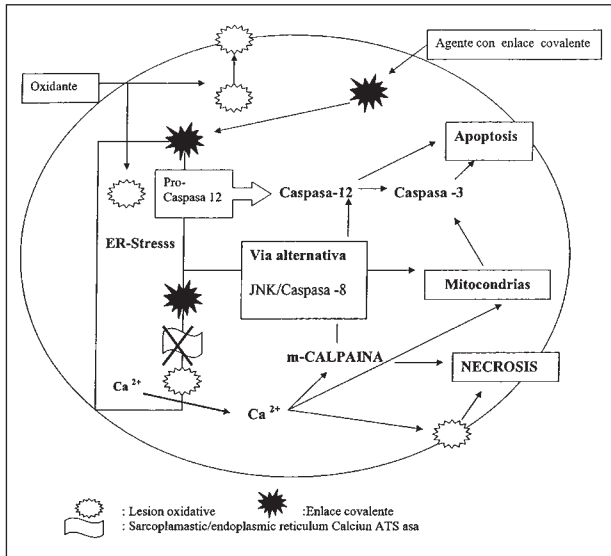


Fig. 1.—Vía de activación celular⁴.

única diaria, puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad¹⁰. No obstante, se describe la metodología de administración en multidosis o monodosis.

Disfunción Hepática

La coincidencia de Cirrosis Hepática o Ictericia obstructiva, se asocia con una mayor toxicidad por aminoglucósidos, el mecanismo no es conocido¹³.

Endotoxemia. La asociación de endotoxemia-sepsis, aumenta la probabilidad de nefrotoxicidad, presumiblemente debido a que la situación de vasoconstricción renal puede aumentar la tasa de aminoglucósido en el tubuloproximal y/o mayor producción de citocinas¹⁴.

Concurrencia de otros agentes nefrotóxicos (anfotericina, cisplatinato o material de contraste) o antibióticos como vancomicina o la situación de shock, uso de furosemida, deshidratación o la edad avanzada, potencian la nefrotoxicidad.

Prevención

Habida cuenta que la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos depende de la dosis y tiempo de administración del fármaco, es necesario establecer una serie de consideraciones básicas para evitar la lesión renal:

1. Se debe restringir el uso de aminoglucósidos como tratamiento empírico, y de hacerlo, cuando se demuestra que el agente microbiano es una BGN aerobio, se deberá cambiar a

otro agente antimicrobiano, aunque la evolución clínica del paciente sea satisfactoria.

2. Evitar la asociación con otros agentes potencialmente nefrotóxicos (Diuréticos, cisplatinato, contrastes yodados) y mantener una adecuada hidratación.
3. Uso de calcioantagonistas ya que compiten con los aminoglucósidos en su unión con los lípidos de membrana o IECAS tipo captopril¹⁵.
4. Modificar la dosificación clásica (Multidosis) a dosis única diaria¹⁶ como se muestra a continuación.

Administración Multidosis

El objetivo es conseguir rápidamente niveles máximos terapéuticos. La dosis de carga es independiente de la función renal y la Cmáx sérica obtenida depende del volumen de distribución (VD). Este está aumentado en situación de sepsis, pacientes con politraumatismos, grandes quemados o en anasarca y por contrario, está disminuido en la obesidad, deshidratación y desnutrición severa. Las dosis de carga y de mantenimiento y los niveles séricos deseables en pacientes con función renal normal se muestran en la tabla I.

Control: Se recomienda determinar niveles «pico» aminoglucósido (a los 30 min de finalizar la perfusión intravenosa) y «valle» después de la segunda dosis de mantenimiento, y reajustar la dosis según los resultados.

Administración monodosis

Existen dos métodos de cálculo:

1º. Sumar la dosis diaria recomendada en la pauta de multidosis. Es decir, para el caso de gentamicina y tobramicina sería 1,7 mg/kg por dosis que, multiplicado por 3 dosis diarias, sumaría 5,1 mg/kg como dosis diaria.

2º. Elevar la dosis diaria de gentamicina o tobramicina a 7 mg/kg/día para incrementar el nivel pico y cuantificar la tasa pico de 16-24 ng/ml a las 18-24 h y reducir si es preciso a 5,1 mg/kg/día.

Control: No está estandarizado el momento para la obtención del nivel valle pero es razonable hacerlo entre 18 y 24 h tras la dosis y el objetivo es conseguir un nivel menor de 1 ng/ml en pacientes con GFR normal.

En las tablas II y III se muestran las dosificaciones y niveles séricos óptimos para la pauta de monodosis.

Tabla I. Administración multidosis. Dosis de carga (DC) y mantenimiento (DM) en pacientes con función renal normal¹¹

Fármaco	DC mg/kg	DM mg/kg	Niveles séricos óptimos			
			Bajo riesgo		Riesgo alto	
			Pico ng/ml	Valle ng/ml	Pico ng/ml	Valle n/ml
Gentamicina	2	1,7/8 h	6-8	0,5-1	8-10	1-2
Tobramicina	2	1,7/8 h	6-8	0,5-1	8-10	1-2
Netilmicina	2	2/8 h	6-8	0,5-1	8-10	1-2
Amikacina	7,5	7,5/12 h	20-25	1-4	25-30	4-8

Algunos autores han sugerido que no hay necesidad de monitorizar los niveles de aminoglucósido en los pacientes que reciben menos de 5 días de tratamiento y tienen un ClCr > 60 ml/min¹².

Por el contrario, sí es necesario realizar controles en caso de edad avanzada, infecciones graves o en situaciones de mayor riesgo de nefrotoxicidad, y mayor duración del tratamiento.

Manejo: determinar el nivel sérico (valle) a las 13,2 h de inicio de la perfusión (duración de 60 min) y ajustar en función de la tasa sérica: Si el

nivel de gentamicina es 4 ng/ml hay que pasar a dosificación de c/36 h, si el nivel es 2 ng/ml, aumentar la dosificación cada 24 h y si el nivel es 8 ng/ml, pasar a multidosis.

NEFROTOXICIDAD POR ANTIFÚNGICOS

En las últimas décadas la incidencia de infecciones fúngicas se incrementó sustancialmente y la más prevalente es la infección por *Candida*¹⁷ y

Tabla II. Administración monodosis. Dosificación y niveles séricos óptimos en pacientes con función renal normal¹¹

Fármaco	Dosis mg/kg	ClCr ml/min	Nivel sérico estimado			
			1 h	12 h	18	24 h
Gentamicina	5 (7*)	100	20 (28)	1,0 (1,4)	< 1	< 1
		90	20 (28)	2,0 (2,3)	< 1	< 1
		80	20 (28)	2,5 (2,9)	< 1	< 1
Tobramicina	5 (7)	100	20 (28)	1,0 (1,4)	< 1	< 1
		90	20 (28)	2,0 (2,3)	< 1	< 1
		80	20	2,5 (2,9)	< 1	< 1
Netilmicina	6	90	26	2	< 1	< 1
Amikacina	1,5	90	60	6	< 1	< 1

(7*): La dosis de 7 mg/kg se recomienda para pacientes con un volumen de distribución elevado.

Tabla III. Valores para monitorización de niveles séricos de aminoglucósidos en administración de monodosis¹¹

	Nivel sérico			Pasar a multidosis	Nivel valle esperado antes de la próxima dosis
	Cada 24 h	Cada 36 h	Cada 48 h		
Gentamicina	< 3	3-5	5-7	> 7	< 0,5-1
Tobramicina	< 3	3-5	5-7	> 7	< 0,5-1
Netilmicina	< 3	3-5	5-7	> 7	< 0,5-1
Amikacina	< 8	9-15	16-26	> 26	< 5

los factores favorecen el incremento de la infección son:

El uso de inmunosupresores debido al aumento de trasplante de órganos sólidos.

Aumento del uso de antibióticos de amplio espectro.

Clasificación

- 1º. Antibióticos fungistáticos:
 - Anfotericina B-desoxicolato (ABD)
 - Anfotericina B-Liposomal (ABDL)
 - Anfotericina B-Complejo lipídico (ABL)
- 2º. Derivados imidazólicos:
 - Ketoconazol
 - Itraconazol
 - Fluconazol
 - Voriconazol
- 3º. Pirimidinas fluoradas:
 - Fluorocitosina
- 4º. Equinocandinas:
 - Caspofungina

1.º Antibióticos fungistáticos

Anfotericina B

Es un macrólido heptareno que puede comportarse como fungistático o fungicida dependiendo de la sensibilidad del hongo.

Se fija a los esteroides de la membrana de las células eucariotas, provoca la despolarización de la membrana y en consecuencia un aumento de la permeabilidad de protones y cationes monovalentes.

La absorción por vía oral es menos del 5% y administrado por vía intravenosa se fija en un 95% a proteínas y alcanza concentraciones óptimas en hígado, pulmón, riñón, bazo, líquido pleural y peritoneal, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica. Se metaboliza en el hígado y se elimina menos de 5% por vía renal.

No es preciso el ajuste de dosis a la función renal ni administrar dosis suplementarias en Hemodiálisis (HD) ni Diálisis peritoneal (DP).

Nefrotoxicidad: Ocurre en el 50% de los pacientes cuando se utiliza Anfotericina convencional, máxime si coexisten otros nefrotóxicos¹⁸. Es dosis dependiente y puede aparecer con dosis menores de 0,5 mg/kg/día. El mecanismo no es conocido, pero se piensa que es una acción directa

de la anfotericina B sobre vasculatura preglomerular provocando vasoconstricción, y se puede prevenir con el uso de calcioantagonistas¹⁹.

Otras alteraciones, son debidas a un aumento de la permeabilidad de la membrana y, puede provocar diferentes alteraciones hidroelectrolíticas como acidosis metabólica hiperclorémica, hipopotasémica, resistencia a la hormona antidiurética e hipomagnesemia, provocando síndrome de poliuria.polidipsia²⁰.

Prevención: Adecuada rehidratación y determinación periódica de K + y Mg, administración de calcioantagonistas.

El uso de formas tipo ABCL y ABL, son menos nefrotóxicas y permite utilizar dosis más elevadas y en mayor tiempo de administración.

2.º Derivados imidazólicos

Antifúngicos sintéticos caracterizados por la presencia en su estructura de un anillo azólico de 5 átomos, unido a otros anillos aromáticos. Son fármacos de segunda elección, tras la anfotericina B, en el tratamiento de micosis sistémicas.

Mecanismo de acción: Interfieren con la síntesis de ergosterol, al inhibir la C14-alfadesmetilasa, enzima acoplada al citocromo P-450. Esta inhibición del citocromo P-450 es responsable de los efectos adversos que los azoles pueden causar en humanos. No son nefrotóxicos.

Ketoconazol

Se administra vía oral, absorbiéndose mejor en medio ácido. Se distribuye bien, salvo en SNC y se elimina por vía hepática con una vida media de 8 horas. El efecto adverso más grave es la aparición de hepatotoxicidad que puede ser fatal. Interacciona con un gran número de fármacos que utilizan el sistema del citocromo P 450 para su metabolismo (ciclosporina, antidiabéticos orales, etcétera).

Fluconazol

Se puede administrar por vía oral y parenteral. Penetra bien en SNC y globo ocular. Tiene una vida de 22 horas y se elimina por vía renal, principalmente metabolizar. Produce efectos adversos con menor frecuencia que ketoconazol (2%) y son menos

graves. El fluconazol puede ser una buena alternativa a la anfotericina.

Itraconazol

Sólo se puede administrar por vía oral. Vida media larga. No penetra bien en SNC, aunque puede ser útil asociado a flucitosina en el tratamiento de meningitis. Parece que tiene pocos efectos adversos y que no afecta al citocromo P-450.

3.º Pirimidias fluorodas

Flucitosina

Es un derivado fluorado de la citosina, se transforma en el organismo en 5-fluorouracilo (5-FU), un inhibidor no competitivo de la timidilatosintetasa y de la síntesis de DNA. No debe utilizarse en monoterapia porque los hongos pueden mutar y hacerse resistentes de forma rápida.

La biodisponibilidad por vía oral es del 8%, se une escasamente a proteínas plasmáticas, tiene una amplia distribución tisular y una vida media de 3-4 horas. El 85% del fármaco se elimina sin metabolizar por vía renal.

La dosis usual es 37,5 mg/kg/6 horas por vía oral, es dializable, por lo que es preciso administrar una dosis post-Diálisis y ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica según:

- IRC Grado 3: reducir dosis a la mitad
- IRC Grado 4: reducir dosis 1/4

No es nefrotóxica. Aunque existen datos experimentales que demuestran que la administración aguda de Flucitosina produce un aumento del FPR por vasodilatación de la arteriola. No se puede afirmar categóricamente que tiene un efecto renoprotector evidente, pero se aconseja su uso en aquellas situaciones que se precise la administración de Anfotericina B²¹.

NEFROTOXICIDAD POR QUIMIOTERÁPICOS (tabla IV)

La nefrotoxicidad por quimioterápicos es muy amplia y varía desde alteraciones hidroelectrolíticas, nefritis tubulointersticial (NTI) o síndrome hemolítico urémico (SHU). Desgraciadamente no se puede determinar la tasa plasmática de los quimioterápicos por lo que el control debe hacerse por la observación

Tabla IV. Agentes quimioterápicos

1.º Agentes alquilantes:	4.º Agentes biológicos
Cisplatino	Interleukina-2
Carboplatino	Interferones
Ciclofosfamida	Rituximab
Ifosfamida	
2.º Nitrosureas	5.º Antimetabolitos
Carmustine (BCNU)	Metrotexate
Lomustine (CCNU)	Pemetrexed
Semustine (Metyl –CCNU)	Capecitabine
Streptozocin	
3.º Antibióticos antitumor	6.º Alcaloides
Mitomycina C	Vincristina
Bleomicina	Topotecan
	Etoposide
	Taxanes

clínica de otros efectos secundarios como por ejemplo la aparición de trombopenia.

Clasificación

1º. Agentes alquilantes

Cisplatino

Es uno de los agentes antineoplásicos más usado en el tratamiento de tumores sólidos como Carcinoma ovárico, carcinoma microcítico pulmonar y de testículo.

Nefrotoxicidad: El 25-40% de los pacientes desarrollan nefrotoxicidad, está relacionada con la dosis acumulativa (Dosis tóxica: 23-33 ng/m²), aparece de forma gradual, y la traducción morfológica es de Nefritis tubulointersticial, usualmente irreversible.

El mecanismo patogénico no está claro. En datos experimentales, se demostró que a las tres horas de administración alcanza una alta concentración en tubuloproximal, se activa con bajas concentración de cloro intracelular, presumiblemente debido a que la alta concentración de Cloro, reduce la conversión de Cisplatino a metabolitos tóxicos²² y la forma activa de Cisplatino inicia la lesión celular²³ produciendo apoptosis de la célula tubular proximal vía Caspasa 3²⁴ o activación de la vía alternativa por JNK²⁵ lo que parece indicar que la

A. OTERO GONZÁLEZ

lesión tubular es por peroxidación lipídica²⁶. Otra forma de afectación renal, por cisplatino, y cuando se asocia a bleomicina es el desarrollo de SHU²⁷.

Prevención: Reducción de la dosis y administración durante periodos más prolongados.

Hidratación: Salino Fisiológico 0,9% (250 ml/hora) 12 horas pre y post-administración de Cisplatino. Coadministración de Manitol o Furosemida.

Administración de Cisplatino:

- AMIFOSTINE: Thiophosfato inorgánico, cuyo mecanismo protector es captando radicales libres. Dosis de 910 mg/m² (iv) 30 min antes de la quimioterapia. El efecto secundario más relevante es la hipotensión²⁹ cuando la dosis es > 750 mg/m².

- Corrección de la Hipomagnesemia.

- Evitar la coadministración de drogas nefrotóxicas como aminoglucosidos, o antiinflamatorios no esteroideos.

- Alternativa a Amifostine: Teofilina: 4 mg/kg 30 min antes de la administración de Cisplatino, seguido de 0,4 mg/h durante 6 horas, y posteriormente 350 mg (vía oral) dos veces al día durante 5 días³⁰.

Carboplatino

Indicación: Carcinoma ovárico, carcinoma micrócico pulmonar y de testículo.

Dosis tóxica: 900 mg/m².

Nefrotoxicidad: Menor toxicidad renal que el Cisplatino, pero mayor toxicidad medular. La toxicidad renal más frecuente es la hipomagnesemia y la NTL en aquellos pacientes que previamente recibieron altas dosis de cisplatino.

Prevención: Rehidratación, corrección de Hipomagnesemia, y administración concomitante de Amifostina.

Ciclofosfamida

Indicación: Linfomas.

Dosis tóxica: 50 mg/kg.

Nefrotoxicidad: Hiponatremia por disminución de Cl de agua libre³¹ por acción antidurética directa en túbulo usualmente con dosis superiores a 50 mg/kg o 1 g/m² y raramente NTA. La complicación más usual es el desarrollo de cistitis hemorrágica.

Se debe ajustar al FG:

– Clcr > 10 mL/minute: Administrar 100% de dosis normal.

– Clcr < 10 mL/minute: Administrar 75% de dosis normal.

En depuración extrarrenal:

Hemodiálisis: Dializable (20-50%): administrar dosis post-HD.

En DPA no se modifica.

Prevención: Expansión de volumen.

Ifosfamida

Indicación: Carcinoma testicular.

Dosis tóxica: > 6 gm/m².

Dosis usual: 50 mg/kg/day por 700-2.000 mg/m² c/ 5 days c/ 3-4 semanas.

Alternativa: 2.400 mg/m²/day cada 3 días por 5.000 mg/m² dosis única cada /3-4 semanas.

Nefrotoxicidad: Más nefrotóxico que Ciclofosfamida. Los efectos más usuales son:

– Síndrome de Fanconi³².

– Acidosis metabólica hiperclorémica.

– Hipomagnesemia.

– Diabetes insípida.

El factor de riesgo más importante es la existencia de enfermedad renal previa, por lo que se debe ajustar a FG.

Reducción del 25% en pacientes con Clr < 10 ml/min.

2.º Nitrosureas

El mecanismo de nefrotoxicidad no es conocido, y una particularidad de la lesión renal es que puede aparecer varios meses después de suspender la droga.

Estreptozotocina

Indicación: Carcinoma pancreático y tumores carcinoides.

Dosis tóxica: > 4 g/m².

Nefrotoxicidad: Nefritis tubulointersticial³³ e hiperruricosuria³⁴.

Prevención: < 1,5 g/m².

Semustina

Indicación: Melanoma Maligno.

Dosis tóxica: > 1.400 mg/m² es dosis dependiente.

Nefrotoxicidad: Fibrosis intersticial³⁵.

Prevención: Ajuste de dosis ClCr < 10 ml/min: administrar 50% de la dosis.

3.º Antibióticos antitumor

Mitomicina C

Indicación: Carcinoma gastrointestinal.

Dosis tóxica: < 30 mg/m² la incidencia es menor del 1% y con dosis > 60 mg/m² se han descrito Síndrome Hemolítico Urémico³⁶.

Nefrotoxicidad: Fibrosis intersticial o Síndrome Hemolítico Urémico.

Prevención: Ajuste de dosis ClCr < 10 ml/min: administrar 50% de la dosis.

Bleomicina

Indicación: Linfomasarcoma. Sarcoma de células reticulares, carcinoma de células escamosas, carcinoma testicular.

Dosis tóxica: 40 u/m².

Nefrotoxicidad: No está descrita, pero se debe ajustar la dosificación a la función renal.

- ClCr 10-50 ml/min: 75% de la dosis normal.
- ClCr < 10 ml/min: 50% de dosis normal.

4.º Agentes Biológicos

Interleucina 2 Recombinante

Indicación: Carcinoma de células renales. Melanoma³⁷.

Dosis tóxica:

Nefrotoxicidad: El mayor efecto secundario es un incremento de permeabilidad capilar y descenso de la resistencia vascular, provocando hipotensión, edema pulmonar, e insuficiencia renal funcional.

No es preciso ajustar la dosis a la función renal.

Interferón

Citokinas inmunomoduladoras con actividad antiviral, inhibición de angiogénesis y regulación de la diferenciación celular:

- Interferón alfa (Interferón leucocitario).
- Interferón Beta (Interferón fibroblástico).
- Interferón Gamma (Interferón immune).

Indicación: Tratamiento de HVC.

Nefrotoxicidad:

Interferón alfa: se han descrito aparición e nefropatía de cambios mínimos³⁸ y Microangiopatía de trombótica³⁹ Interferón Beta se describió como efecto secundario, el desarrollo de necrosis tubular aguda.

Prevención: Sustituir el interferón estándar por la forma pegilada, ya que su metabolismo es esencialmente hepático.

Rituximab

Anticuerpo monoclonal Anti CD20.

Indicación: Linfomas.

Nefrotoxicidad: La nefrotoxicidad está asociada al Síndrome de Lisis Tumoral (SLT). Se caracteriza por el desarrollo de Hiperuricemia (> 15 mg/dl) hiperfosfatemia (> 8 mg/dl), hipocalcemia (< 8 mg/dl), hiperkaliemia, fracaso renal agudo y ocasionalmente arritmia y muerte súbita.

Su incidencia no es conocida y suele asociarse a linfomas pobremente diferenciados, y leucemias como leucemia linfoblástica aguda. También se describió asociado a Mieloma Múltiple, carcinoma ovárico sarcomas o carcinoma pulmonar de células pequeñas. Puede aparecer espontáneamente, previa al inicio de la terapia antineoplásica⁴⁰.

Prevención:

1. Pacientes de bajo riesgo de SLT: Linfoma de Hodgkin, Leucemia mieloide crónica, neoplasias no hematológicas y Masa tumoral baja: LDH menor de dos veces la tasa normal⁴¹.

Allupurinol: 100 mg/m²/8 horas y reducir la dosis al 50% la dosis si existe insuficiencia renal.

Comenzar 2-3 días antes de iniciar quimioterapia o radiación del tumor.

Mantener alto flujo urinario: > 2,5 litros/24 h.

2. Pacientes de alto riesgo de SLT: Linfomas tipo Burkitt, leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mieloide aguda, tasa de LDH dos veces lo normal.

Uricasa (Resburicasa: enzima recombinante de uratoxidasa).

Dosis: 0,2 mg/kg/iv/día 2 días antes de iniciar el tratamiento y continuar 7 días después.

Mantener alto flujo urinario > 2,5 L/24 h.

Es discutible la utilidad de alcalinizar la orina.

Si se usa allupurinol, para evitar la precipitación de xantina, es necesario mantener un pH > 7,4, lo cual requiere alta volumen de bicarbonato. La alcalinización de orina puede producir precipitación de fosfato cálcico en el riñón.

Existen datos experimentales, que la hidratación con suero salino y alto flujo urinario es suficiente para evitar la precipitación de ac. úrico⁴².

Cuando se utiliza Uricasa, no es necesario alcalinizar la orina.

5.º Antimetabolitos

Metroxate

Indicación: Coriocarcinomas, linfomas no Hodgkin, Psoriasis, Artritis reumatoide.

Dosis tóxica: > 1,5 g/m²/semana.

Nefrotoxicidad: el 90% de la droga se excreta por vía renal sin metabolizar⁴³ y a altas dosis puede precipitar en el túbulo renal.

Prevención:

- Hidratación y alcalinizar orina.
- Carboxypeptidasa G: hidroliza el MTX a un metabolito inactivo y se elimina por vía no renal⁴⁴.
- Ácido Fólico: 1 mg/día⁴⁵.

6. Tioguanina y 5 Flouracilo, no son nefrotóxicos.

Pemetrexed

Antifolate de última generación, cuya acción es inhibir la thymidylate sintasa.

Indicación: Mesotelioma pleural maligno.

Nefrotoxicidad: Se aconseja no utilizar en pacientes con FG < 45 ml/min.

Capecitabine

Indicación: Fluoropirimidina indicado en el carcinoma metastásico de colon.

Nefrotoxicidad: No está descrita, pero se debe ajustar a la función renal:

- Clcr 51-80 mL/minute: no ajuste de dosis inicial.
- Clcr 30-50 mL/minute: Administrar 75% de dosis normal.
- Clcr < 30 mL/minute: Contraindicado su uso.

6.º Alcaloides

Vincristina, Topotecan, Etoposide y Taxanes, no son nefrotóxicos.

SAPC: síndrome de aumento de permeabilidad capilar.

SLT: síndrome de lisis Tumoral.

NI: no indicado.

NEFROTOXICIDAD POR INMUNOSUPRESORES

Los agentes inmunosupresores utilizados (fig. 2) en la actualidad se pueden clasificar en:

- 1º. Inhibidores de la Calcineurina (ICN)
Ciclosporina (CsA)
Tacrolimus (TAC)
- 2º. Inhibidores IL-2 / mTOR
Sirolimus (SRL)
Everolimus
- 3º. Esteroides y anticuerpos mono-policlonales
Globulinas antitimocíticas
Globulinas antilinfocíticas
Basiliximab
Daclizumab
Muromonab CD3
- 4º. Antiproliferativos
Azatioprina (AZA)
Micofenolato Mofetil (MMF)

El protocolo utilizado más habitual es la triple terapia: ICN + Esteroides y un agente antiproliferativo⁵³ pero no se ha conseguido dos objetivos primordiales:

- 1º. Reducir la incidencia de la nefropatía crónica del injerto (NCT).
- 2º. Disminuir los efectos secundarios de la inmunosupresión crónica: infecciones, neoplasias, inducción de nefrotoxicidad aguda o crónica y aumento de factores de riesgo vascular convencionales. Hipertensión, dislipemia, anemia y diabetes mellitus. Por ello, en los últimos años se asiste a un cambio de tendencia de la terapéutica inmunosupresora, hacia:
 - 1º. Inducción con anticuerpos mono-policlonales (Basiliximab o Daclizumab)
 - 2º. Dismisión del uso de CsA por TAC
 - 3º. Sustitución de AZA por MMF
 - 4º. Reducción del uso de esteroide
 - 5º. Introducción de agentes inhibidores de IL2/ mTOR

1º. Inhibidores de la Calcineurina (ICN)

Ciclosporina (CsA)

Polipéptido cíclico cuyo efecto inmunosupresor es bloquear la activación de Linfos T por formación de un complejo con inmunofilinas y el complejo CsA-ciclofilina, bloquea la Calcineurina.

Se administra por vía iv u oral como microemulsión y su absorción es variable e incompleta, tiene una biodisponibilidad del 20-50%, su metabolismo

es hepático a nivel del Citocromo P-450 y por vía renal se elimina menos del 10%.

Nefrotoxicidad aguda

El mecanismo de nefrotoxicidad no está aclarado. Se caracteriza por una disminución del flujo plasmático renal y parece ser consecuencia de vasoconstricción de la arteriola aferente⁴⁶, como resultado de un desbalance entre factores vasoconstrictores (Endotelina, Angiotensina II y Tromboxano A2) y vasodilatadores (Óxido Nítrico)⁴⁷ pero sin datos de necrosis tubular⁴⁶.

Existen evidencias como la CyA activa el Sistema Renina-Angiotensina⁴⁸ maxime en situación de depleción de sodio, estimula la secreción de Endotelina (ET), que se reduce con la administración de anticuerpos anti-ET⁴⁹. Otro de los fenómenos inductores es el desbalance en la relación vasodilatación/vasoconstricción de los eucasinoides como se demuestra con un aumento de la excreción urinaria de tromboxano A2 (Tx2), aunque el uso de inhibidores selectivos de TX2, no reduce su nefrotoxicidad⁵⁰ y finalmente, también produce un aumento del stress oxidativo⁵¹ Es un fenómeno reversible al suprimir la

administración de CyA⁵² aparece en la primera semana de tratamiento y se caracteriza por discreto aumento de la Cr, hipertensión arterial e hiperkaliemia

Nefrotoxicidad crónica (fig. 3)

La toxicidad crónica de CsA, produce una lesión característica con traducción morfológica de fibrosis tubulointersticial irreversible con un patron lineal desde la médula a la corteza y lesiones en la arteriola aferente caracterizadas por: hinchazón del endotelio, depósito de material hialino y áreas de necrosis celular. Esta lesión de la arteriola aferente es característica de la toxicidad crónica por CsA, es reversible y la diferencia de la nefropatía crónica del injerto (NCT)⁵⁴. El mecanismo patogénico de la nefropatía, está ligado a la inducción de Angiotensina II por CsA que estimula los fibroblastos intersticiales, proliferación de macrófagos activados y de mediadores de la inflamación lo que produce depósito de matriz extracelular⁵⁵ tal y como se expresa en la figura 3⁵⁶. El uso de bloqueantes de receptores de All, reduce la generación de fibrosis intestinal y vasodilatación de la arteriola aferente.

Tabla V. Nefrotoxicidad por quimioterápicos

Fármaco	Dosis tóxica	Nefrotoxicidad	Prevención
Agentes alquilantes	> 25 mg/m ² /s	NTI	Hidratación. Amifostine
Cisplatino	900 mg/m ²	NTI	Hidratación. Amifostine
Carboplatino	50 mg/kg	Hiponatrenia.	Hidratación. Ajuste de dosis
Ciclofosfamida	6 g/m ²	Diabetes insípida	Ajuste de dosis
Ifosfamida			
Nitrosureas	4 g/m ²	NTI	Reducción de dosis
Estreptozotocina	1.400 mg/m ²	Fibrosis intersticial	Ajuste de dosis
Semustina			
Antibióticos	30 mg/m ²	SHU	Ajuste de dosis
Mitomicina C	40 u/m ²	No nefrotóxico	
Bleomicina		Ajuste de dosis	
Agentes biológicos	=	SAPC	—
Interleucina-2	=	GN	—
Interferón	=	SLT	Hidratación. Allopurinol vs Uricasa
Rituximab			
Antimetabolitos	> 1,5 g/m ²	NTA	Hidratación. Carboxipeptidasa vs Ac Fólico
Metotrexato	-	No nefrotóxico	-
6-tioguanina	-	No nefrotóxico	-
5-fluoracilo		NI FG < 45 ml/min	-
Pemetrexed		NI FG < 30 ml/min	-
Capecitabine			
Alcaloides	=	No nefrotóxico	

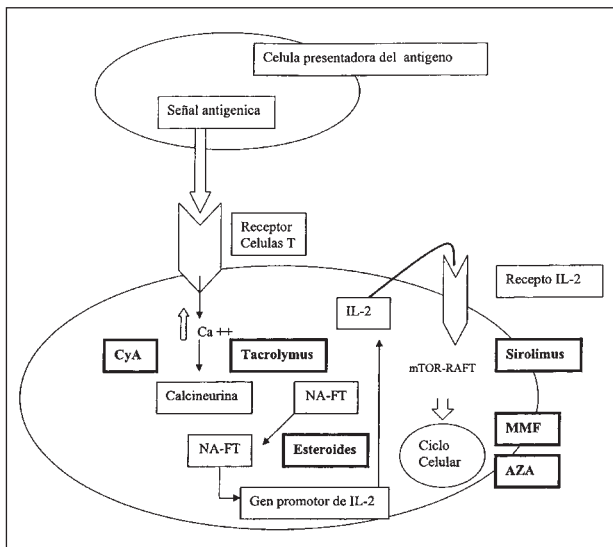


Fig. 2.—Agentes inmunosupresores.

Prevención:

1°. Monitorización de la dosis de CsA mediante la determinación de C2 (concentración a las dos horas de administración del fármaco) ya que es el valor que mejor predice los valores de la AUC y además se corresponde de forma significativa con una mayor inhibición *in vivo* de la calcineurina^{57,58}. Dos situaciones:

Trasplante de novo: No existen estudios prospectivos y controlados que demuestren de forma evidente cuales son los óptimos niveles de CsA en el trasplante de novo, pero datos de Perico y cols.⁵⁹ demuestran que con tasas C2 entre 300-400 ng/ml de CsA en 2° día postrasplante, se asocia a un bajo nivel de rechazo.

Terapia de mantenimiento: No se han identificado con claridad los niveles de CsA óptimos aunque a la vista de los resultados es posible que en pacientes con función renal estable y tratamiento con triple terapia, los niveles óptimos de C2, se encuentren entre 388-497 ng/dl⁶⁰.

2°. *Otros métodos de prevención:* El uso de Calcioantagonistas (diltiazem, nifedipino) pueden disminuir la vasoconstricción de la arteriola aferente⁶¹ aunque no se demostró que aumenten la supervivencia del injerto.

El uso de Petoxilina⁶² o inhibidores del tromboxano A2⁶³, aunque mostraron eficacia experimental, no hay datos clínicos que avalen su uso.

Tacrolimus (TAC)

Macrólido, bloqueante de la calcineurina y con un perfil de toxicidad similar a CsA, pero con una tasa superior en la prevención de rechazo agudo⁶⁴ y la mayor diferencia entre estas dos drogas es la mayor inducción de Diabetes en los pacientes con TAC frente a los que reciben CsA. Las medidas de prevención de nefrotoxicidad son similares.

2°. Inhibidores IL-2/mTOR

Sirolimus (SRL)

Macrólido liposoluble que se absorbe rápidamente por vía oral, tiene una biodisponibilidad baja, se metaboliza en el CYP-450, se elimina por heces (99%) y por vía renal el 2,2%. Su mecanismo de acción es inhibiendo la proteína mTOR (Mammalian target of Rapamacy) y bloquea así la transducción de la señal intracelular surgida de la unión de la IL2 a su receptor⁶⁵.

Nefrotoxicidad: Es escasamente nefrotóxico, excepto en combinación con ICN, especialmente CsA⁶⁶ y en menor cuantía cuando se asocia a TAC⁶⁷.

Otros efectos secundarios son; retraso en la recuperación del injerto. y también se han descrito de

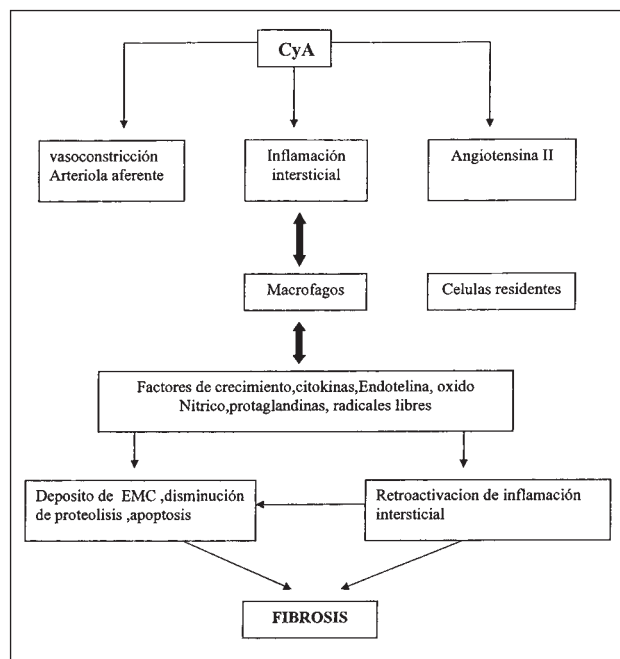


Fig. 3.—Nefrotoxicidad de CsA⁵⁶.

nefropatía glomerular o proteinuria en rango nefrótico⁶⁸ o desarrollo de Microangiopatía trombótica cuando se asocia a CsA.

Prevención:

- Rango terapéutico⁶⁹:
- Introducción después del tercer mes del trasplante en paciente estable.
- Metodología de conversión:
 - a) *Conversión Rápida* (Objetivo 1 ó 2 semanas).
 - Dosis inicial 3-4 mg/día y reducción de ICN en 50% dosis.
 - Control a los 7 días y suspender ICN si SRL está en rango terapéutico.
 - Rango terapéutico (ver objetivo terapéutico).
 - b) *Conversión Lenta* (Objetivo es 1 a 3 meses).
 - Dosis inicial de 2,4 mg/día.
 - Reducción de 25% de ICN cada 3 semanas.

Niveles objetivo:

- Conversión en el primer año:
 - Pacientes sin MMF: 10-15 ng/dl
 - Pacientes con MMF: 8-12 ng/dl
- Conversiones después del primer año
 - Pacientes sin MMF: 6-10 ng/dl
 - Pacientes con MMF: 4-8 ng/dl

Everolimus (RAD)

Estructura similar a Sirolimus, actúa inhibiendo kinasa p70-56, y no se ha descrito nefrotoxicidad propia del fármaco⁷⁰.

3º. Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales antagonistas del receptor de IL-2 (IL2-Ra) proporcionan una inmunosupresión selectiva y en la actualidad están comercializados dos IL2-Ra: Basiliximab y Daclizumab. El primero es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano y Daclizumab es IL2-Ra humanizado, y ambos reducen la incidencia de rechazo agudo, sin toxicidad asociada relevante. Su eficacia en la reducción de rechazo agudo es similar a los 6 meses n (RR: 0,66; IC: 0,59-0,74) y a un año (RR: 0,67; IC: 0,60-0,75) pero la pérdida del injerto al año es similar a placebo (RR 0,84, IC: 0,64-1,10), como tampoco la incidencia de infecciones por CMV o desarrollo de neoplasias⁷¹. No tienen nefrotoxicidad directa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bennet WM, Porter GA: Nephrotoxic acute renal failure due to common drugs. *Am J Physiol* 241: F1, 1981.
2. Horibe T: Aminoglycoside antibiotics bind in protein disulfide isomerase and inhibit its chaperone activity. *J Antibiot* 55 (5) 528-530, 2002.
3. Mandil A. Cisplatin induces endoplasmic reticulum stress and nucleus-independent apoptotic signaling. *J Biol Chem* 278 (11) 9100-9106, 2003.
4. Cribb AE, Peyrou M, Muruganandan S: *Drug Metabolism Review* 37: 405-442, 2005.
5. Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA: Can pharmacokinetic doping decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy. *J Am Soc Nephrol* 4: 81-90, 1993.
6. Lieberthal W, Triaca V, Levine J: Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs necrosis. *Am J Physiol* 270: F700-F708, 1996.
7. Ramsammy LS, Josepovitz C, Lane B, Kaloyanides GJ: Effect of gentamicin on phospholipid metabolism in cultured rabbit proximal tubular cells. *Am J Physiol* 256, 1989.
8. Barza M, Ionnidis JP, Cappelleri JC, Lau J: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 312: 338, 1996.
9. Bennet WM, Plamp CE, Gilbert SDNB: The influence of dosage regimen on experimental nephrotoxicity: dissociation of peak serum levels from renal failure. *J Infect Dis* 140: 576-579, 1979.
10. Koo JI, Tight R, Rajkumar V: Comparison of once-daily versus pharmacokinetic dosing of aminoglycoside in elderly patients. *Am J of Med* 101, 177, 1996.
11. Palomino J: Aminoglucósidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21, 105, 2003.
12. Urban AW, Craig WA: Daily dosage of aminoglycosides. *Curr Clin Top Infect Dis* 17: 236-55, 1999.
13. Desai TK, Tsang TK: Aminoglycoside nephrotoxicity in obstructive jaundice. *Am J Med* 87 (2): 245-6, 1989.
14. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Lund S: Acute nephrotoxic and obstructive injury primes the kidney to endotoxin-driven cytokine/chemokine production. *Kidney Int* 69 (7) 1181-8, 2006.
15. Ali BH, Basir AA: Comparative modulating effects of captopril, diltiazem, dietary calcium and pyridoxal-5-phosphate on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Gen Pharmac* 24: 1279-1283, 1993.
16. Koo J, Tight R, Rajkumar V, Hawa Z: Comparison of once-daily versus pharmacokinetic dosing of aminoglycosides in elderly patients. *Am J Med* 103(4) 328-30, 1997.
17. Schwesinger G, Junghans D, Schoder G, Berhardt H, Knoke M: Candidosis and aspergilosis as autopsy findings from 1994 to 2003. *Mycosis* 48, 176-180, 2005.
18. Bates DW, Su L: Correlates acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 60, 1452, 2001.
19. Sabra R, Branco RA: Mechanisms of Amphotericin B-Induced Decrease in Glomerular Filtration Rate in Rats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 35, 12, 2509-2514, 1991.
20. Sawaya BP, Briggs JP: Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequence of altered membrane properties. *J Am Soc Nephrol* 6: 154, 1995.
21. Heidemann HT, Brune KH, Sabra R: Acute and chronic effects of flucytosine on amphotericin B Nephrotoxicity in rats. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 36, 2, 2670-2675, 1992.
22. Gándara DR, Pérez EA, Weibe V: Cisplatin chemoprotection and rescue: pharmacologic modulation of toxicity. *Semin Oncol* 18: 49-55, 1991.

A. OTERO GONZÁLEZ

23. Offerman JJG, Meijer S, Sleijfer DT: Acute effects on cis-dechlorodiammine-platinon on renal function. *Cancer Chemother Pharmacol* 12: 36, 1984.
24. Park MS, De León M: Devarajam Cisplatin induces apoptosis in LLC-PK1 cells via activation on mitochondrial pathways. *J Am Soc Nephrol* 13: 858, 2002.
25. Kharbanda S, Saxema S, Yoshida K: Translocación de SAPK/JNK a mitochondria and interaction with Bcl-2 in response to DNA damage. *J Biol Chem* 275:322-327, 2000.
26. Matushima H, Yonemura K, Ohishi K, Hishida A: The role of oxygen free radicals in cisplatin-induced acute renal failure in rats. *UJ Lab Clin Med* 131:518, 1998.
27. Jackson AM, Rose DB, Graff LG: Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med* 101:41, 1984.
28. Ozols RF, Corden BJ, Jacob J y cols.: High-dose cisplatin in hypertonic saline. *Ann Intern Med* 100: 19: 1984.
29. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ y cols.: 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 20: 2895, 2002.
30. Benoehr P, Krueth P, Bokemeyer C, Grenz A, Osswald H, Hartmann JT: Nephroprotection by theophylline in patients with cisplatin chemotherapy: a randomized single-blinded, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 16: 452-458, 2005.
31. De Fronzo RA: Cyclophosphamide and the kidney. *Cancer* 33: 483, 1994.
32. Springate JE: Nephrotoxicity of ifosfamide in rats. *J Appl Toxicol* 15: 399, 1995.
33. Myerowitz RL, Santiago GP: Nephrotoxic and cytoproliferative effects of streptozocin. *Cancer* 38, 1550, 1976.
34. Hricik DF: Eric acid nephrolithiasis and acute renal failure to streptozocin nephrotoxicity. *Am J Med* 84: 153, 1988.
35. Schacht RG, Freiner HD, Gallo GR: Nephrotoxicity of nitrosoureas. *Cancer* 48: 1328, 1981.
36. Valavaara R, Nordman E: renal complications of mytomycin C therapy with special referente to the total dose. *Cancer* 55: 47, 1985.
37. Guleria AS, Yang JC, Topalian SL, Weber JS, Parkinson DR, MacFarlane MP, White RL, Steinberg SM, White DE, Einhorn JH: Renal dysfunction associated with the administration of high-dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal carcinoma. *J Clin Oncol* 12: 2714-2722, 1994.
38. Selby P, Kohn J, Raymond J: Nephrotic síndrome during treatment with interferon. *Br Med J* 290: 1180, 1985.
39. Súber J, Martínez F, Droz D: Alfa-interferon thrombotic microangiopathy: a clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature. *Medicine* 81: 321, 2002.
40. Asek AM: Acute spontaneous tumor lysis síndrome. *Am J Hematol* 47: 129, 1994.
41. Coiffer B, Mounier N: Efficacy and safety of resburicase for the prevention and treatment of hiperuricemia during chemotherapy of aggressive non Hodgkin lymphoma: result of the GRAAL 1 study. *J Clin Oncol* 21: 4402, 2004.
42. Conger JD, Faalk SA: Intrarenal dynamics in the patogénesis and prevention of acute urate nephropaty. *J Clin Invest* 59: 786, 1977.
43. Buchen B, Ngampolo D, Melton RG, Carboxypeptidasa G2 rescue in patients with metrotrexate intoxicacion and renal failure. *Br J Cancer* 92: 480, 2005.
44. Hormung N, Ellinger T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH: Folate, homocysteine and cobalamin status in patients with rheumatoid srthritis treated with methotrexate and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol* 31: 2373, 2004.
45. Kumar M, Kedar A: Kidney function in long-term pediatric survivors of acute lymphoblastic leucemia following allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol* 13: 375, 1996.
46. English J, Evan A, Houghton DC, Bennet WM: Cyclosporine induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence de vasoconstriction with preservation of tubular function. *Transplantation* 44: 135, 1987.
47. Gossman J, Radounkli A, Bernemam A, Schellinski O, Raab HP: Pathophysiology of cyclosporine-induced nephrotoxicity in human: a role for nitric oxide. *Kidney Blood Press Res* 24: 111, 2001.
48. Gardiner DS, Watson MA, Junior BJ: The effect of conversión from cyclosporine to azathioprine on renin-containing cells in renal allograft biopsias. *Nephrol Dial Transplant* 6: 363-367, 1991.
49. Textor SC, Burnett JC, Romero JC: Urinary endothelin and renal vasoconstriction with Cyclosporine or FK 506 after liver transplantation. *Kidney Int* 47: 1426-1433, 1995.
50. Weir MR, Klassen DK, Burdick JF: A pilot to asses the ability of an orally available selective thromboxane synthase inhibitor to improve renal function in cyclosporine treated renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2: 1285-1290, 1992.
51. Longoni B, Boschi E, Burdman EA: Apoptosis and adaptative response to oxidative stress in human endothelial cells exposed to cyclosporine A. A correlate with BCL-2 expression levels. *FASEB J* 15: 731-740, 2001.
52. Gossman J, Radounkli A, Bernemam A, Schellinski O, Raab HP: Pathophysiology of cyclosporine-induced nephrotoxicity in human: a role for nitric oxide. *Kidney Blood Press Res* 24, 111, 2001.
53. Kauffman DB, Shapiro R, Lucey MR, Cherikh WS, Bustami RM, Dyke DB: Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant* 4 (S9) 38, 2004.
54. Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F: The diferencial diagnosis between rejection and cyclosporin toxicity. *Kidney Int (S 59)* S63, 1995.
55. Ruiz Ortega M, Ejido J: Angiotensina II modulates cell growth-related events and síntesis of matriz proteins in renal interstitial fibroblast. *Kidney Int* 52, 1947, 1997.
56. Burdman EA, Andoh TE, Bennet WM: Cyclosporin nephropaty. *Seminars in Nephrology* 23:5.465, 2003.
57. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K on behalf of the CONCERT group: *Transplantatio* 73: S12-118, 2002.
58. Halloran PF, Helms LMH, Kung L, Noujaim J: The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporin *in vivo*: *Transplantation* 68: 1356-1361, 1998.
59. Perico N, Ruggementi P, Gotti E, Gaspari F, Cattaneo D, Valente U, Salvadori M, Segoloni G, Donati D, Sandrini S, Ganavea M, Dimitrov BD, Remuzzi G: MYS.S Study investigators In renal transplantation blood cyclosporine levels soon after surgery act as a major determinat of rejection: insights from the MYS.S trial. *Kidney Int* 66 (2) 869, 2004.
60. Brunnet M, Millan O, Campistol JM, Vidal E, Oppenheimer F, Fortuna V, Martorell J: New concepts in cyclosporine, pharmacokinetic and dynamic monitoring the impact of concomitant immunosuppression on target C2 concentrations. *Transplant Proc* 36 (S25) 437S-441S, 2004.
61. Kuypers DR, Neumayer HH, Fritsche EL: Calcium channel blockade and preservation of renal graft function in cyclosporin-treated recipients: a prospective randomized placebo-controlled 2-year study. *Transplantation* 78: 1204, 2004.
62. Frantz, RP, Edwards, BS, Olson, LJ y cols.: Effects of pentoxifylline on renal function and blood pressure in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 63: 1607, 1997.

PREVENCIÓN PRIMARIA
Nefrotoxicidad por xenobióticos y agentes biológicos

63. Smith, JR, Kubacki, VB, Rakhit, A y cols.: Chronic thromboxane synthesis inhibition with CGS 12,970 in human cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 56: 1422, 1993.
64. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 61: 142, 1997.
65. Shegal SN, Camargo JS, Scarola JA, Maida BT: Rapamycin (sirolimus, rapamune). *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4: 482-487, 1995.
66. Flechner SM, Goldfrat D, Modlin CH, Feng J, Savas K, Cook DJ, Novick AC: Kidney transplantation without calcineurin inhibitors drugs: a prospective randomized trial of sirolimus versus ciclosporin. *Transplantation* 9: 1070-1076, 2002.
67. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Ruiz P, Roth D, Kupin W, Rosen A, Miller J: Randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: three-year analysis. *Transplantation* 27: 81-845, 2006.
68. Dittrich E, Schmalldients S, Soleiman A, Horl WH, Pohamka E: Rapamycin-associated post-transplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurin-inhibitor therapy. *Transpl Int* 17: 215-220, 2004.
69. JC Ruiz, Alonso A, Arias M, Campistol JM, González Molina M, González Posada JM, Grinyo JM, Morales JM, Oppenheimer F, Sánchez Fructuoso A, Sánchez-Plumbed J: Conversión a Sirolimus. *Nefrología* 26: S2-52, 2006.
70. Kovarik JM, Kaplan B, Silva H: Exposure-response relationship for everolimus in the novo kidney transplant; defining a therapeutic range. *Transplantation* 73: 920-923, 2002.
71. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC: Interleukin 2 receptor antagonists for renaltransplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 77: 166-176, 2004.



CAPÍTULO 3.4

Prevención de FRA asociado a depósitos intratubulares de origen endógeno: rabdomiólisis, mieloma múltiple y síndrome de lisis tumoral

E. González Parra

Hospital de la Defensa. Madrid.

RESUMEN

RABDOMIOLISIS

Rabdomiólisis es una lesión del músculo estriado, reversible o no, que altera la integridad de la membrana celular y permite la salida de los constituyentes celulares al líquido extracelular¹. La prevención del FRA por rabdomiólisis incluye:

Corrección de la hipovolemia: La hidratación endovenosa precoz y agresiva es una de las medidas más eficaces, teniendo en cuenta el importante papel de la hipovolemia en su etiopatogenia. No existen estudios prospectivos, pero existe la evidencia clínica suficiente para apoyar esta práctica^{2,3,4}.

En pacientes con rabdomiólisis traumática es recomendable la administración inmediata en el mismo lugar del accidente de suero salino isotónico (1 l/h) seguido de una solución alcalina preparada con suero salino hipotónico al que se añaden 50 mmol de bicarbonato por litro.

La corrección de la volemia es menos eficaz cuando se comienza después de 6-12 horas después del origen del proceso⁵.

GRADO DE EVIDENCIA A

EVITAR LOS EFECTOS NEFROTÓXICOS DE LA MIOGLOBINA

Aumento del volumen plasmático

El aumento del volumen plasmático contribuye a incrementar la diuresis diluyendo la mioglobina, y evita la formación de cilindros tubulares y la lesión tubular directa. Se debe de mantener una diuresis de 200-300 ml/hora mientras persista la mioglobinuria y hasta que la CPK sea inferior a 5.000-10.000 U/L.

Administración de bicarbonato sódico

Es aconsejable alcalinizar la orina sobrepasando un pH urinario de 6,5⁶. El tratamiento con bicarbonato puede agravar la hipocalcemia pre-existente, la precipitación del fosfato cálcico en los tejidos si hay hiperfosforemia y ocasionar una crisis con-

vulsiva y arritmias, que agravaría el proceso. Su uso está contraindicado si existe oliguria o sobrecarga hídrica.

GRADO DE EVIDENCIA C

Manitol

No hay diferencias entre los pacientes tratados o no con manitol, con una CPK inferior a 30.000 U/L, mientras que sí parece existir un pequeño beneficio en aquellos pacientes tratados con manitol y con una CPK superior a 30.000 U/L⁷.

RABDOMIOLISIS SECUNDARIA A HIPOLIPEMIANTES

Se realizaran determinaciones de CPK antes de realizar cualquier asociación de fibratos con estatinas, y con posterioridad a su uso para descartar toxicidad. Cualquier incremento de la CPK superior a 10 veces obliga a retirar el tratamiento y aconsejar al paciente una ingesta de líquidos importante.

HEMOGLOBINURIA

La hemolisis intravascular puede ocasionar un FRA secundario a la eliminación renal del pigmento hemo. Su etiopatogenia y prevención es en todo superponible a la rabdomiolisis.

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL FRA SECUNDARIO AL DEPÓSITOS DE CRISTALES INTRATUBULARES

Prevención primaria del FRA secundario al síndrome de lisis tumoral y por ácido úrico

a) Reducción del ácido úrico urinario: Se debe emplear allpurinol, uricase o rasburicase, en aquellos pacientes que van a recibir quimioterapia o radioterapia antes de ser tratados, asociado a una expansión de volumen⁸.

b) Expansión de volumen: Se debe administrar salino isotónico para mantener una diuresis superior a 2,5 ml/día⁹.

c) Alcalinización de la orina: El pH alcalino permite que el ácido úrico esté en forma de sal soluble reduciendo el riesgo de precipitación.

Mieloma múltiple

La prevención del fracaso renal agudo en el paciente con meloma incluye:

- Prevenir la depleción de volumen.
- Alcalinizar la orina: Se debe alcanzar un pH urinario de 6-6,5.
- Usar de colchicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 61: 141-152, 1982.
2. Better OS, Stein JH: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Eng J Med* 322: 825-829, 1990.
3. Homsí E, Barreiro MF, Orlando JM, Higa EM: Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Renal Failure* 19: 283-8, 1997.
4. Gunal AI, Celiker H, Dogukan A y cols.: Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephro* 15: 1862-7, 2004.
5. Kazancioglu R, Korular D, Sever MS y cols.: The outcome of patients presenting with crush syndrome after the Marmara earthquake. *Int J Artif Organs* 24 (1): 17-21, 2001.
6. Sever MS, Ereğ E, Vanholder R y cols.: Clinical findings in the renal victims of a catastrophic disaster: the Marmara earthquake. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1942-9, 2002.
7. Spater MS, Mullins RJ: Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. *J Am Coll Surg* 186(86): 693-716, 1998.
8. Razis E, Arlin ZA, Ahmed T y cols.: Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukaemia. *Acta Haematol* 91 (4): 171-4, 1994.
9. Locatelli F, Rossi F: Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 147: 61-8, 2005.

INTRODUCCIÓN

El fracaso renal agudo (FRA) originado por depósitos intratubulares incluye un grupo de procesos, de origen variado, pero que tienen en común la eliminación intensa de sustancias que pueden precipitar en el interior de la luz tubular o lesionar las células del túbulo. Esos productos pueden ser de un origen endógeno (mioglobina, hemoglobina, ácido úrico...) o de origen exógeno (fármacos, contraste...).

En este apartado trataremos de aquellas enfermedades que cursan con depósitos intratubulares de origen endógeno. Estas enfermedades cursan con diferentes formas de expresión clínica, y podemos clasificarlas en tres grupos:

a) FRA secundario a la eliminación de pigmentos endógenos: mioglobina (rabdomiólisis), hemoglobina (hemólisis intravascular).

b) FRA en el síndrome de lisis tumoral y por cristales de ácido úrico.

c) FRA secundario a enfermedades hematológicas (Mieloma).

El principal objetivo de este capítulo es analizar si hay posibilidad de realizar una prevención primaria de estos procesos y los niveles de evidencia existentes en cada uno de ellos.

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL FRA SECUNDARIO A ENFERMEDADES RESPONSABLES DE LA ELIMINACIÓN DE PIGMENTOS ENDÓGENOS

RABDOMIÓLISIS

Rabdomiólisis es una lesión del músculo estriado, reversible o no, que altera la integridad de la membrana celular y permite la salida de los constituyentes celulares al líquido extracelular¹.

La mayoría de los casos se relacionan con el consumo de alcohol, actividad convulsiva, algunos fármacos o asociaciones, compresión muscular, incluyendo el síndrome de aplastamiento y la inmovilización prolongada.

Cuando la rabdomiólisis se complica con FRA, el síndrome alcanza el máximo grado de gravedad, pues se trata del factor de morbi-mortalidad más importante².

Los mecanismos responsables de la necrosis muscular son principalmente el acúmulo intracelular de calcio, la activación de proteasas y lipasas, producción de radicales libres y la infiltración de células inflamatorias. La lesión y necrosis celular mus-

cular libera el contenido de los miocitos a la circulación. Aparecen así los datos analíticos característicos de esta patología como hipercalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, elevación de la creatín-fosfo-kinasa (CPK) y la aparición de mioglobina en sangre y orina. Es la mioglobina la que ha demostrado poseer un potencial nefrotóxico evidente, aunque no es suficiente para originar un FRA. Es necesaria la coexistencia de mioglobinuria con depleción de volemia o hipoperfusión renal para ocasionar un FRA.

Los mecanismos de lesión renal resultantes de la asociación entre mioglobinuria y la hipovolemia pueden agruparse en tres grupos:

- Vasoconstricción renal.
- Obstrucción intratubular por cilindros pigmentarios¹².
- Citotoxicidad directa de la mioglobina.

La importancia de la rabdomiólisis en la etiopatogenia del fracaso renal agudo en nuestro medio es significativa. En el estudio epidemiológico realizado en la Comunidad de Madrid por el Grupo de estudio del fracaso renal agudo de la Comunidad de Madrid en 1995, el 23,39% de los FRA fueron secundarios a tóxicos o fenómenos de hipersensibilidad, de los cuales el 14,9% fueron secundarios a rabdomiólisis³. Sobre la incidencia de FRA en pacientes con rabdomiólisis, un reciente estudio retrospectivo en 148 pacientes con CPK superior a 1.000 U/L, el 29% desarrollaron elevaciones de Crs superiores a 2 mg/dl¹¹.

Prevención y tratamiento

La prevención y tratamiento del fracaso renal agudo por la rabdomiólisis incluye en primer lugar el eliminar de forma precoz las causas responsables del cuadro. La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con un síndrome de aplastamiento, cuando ya no tienen posibilidad de evitarse, por lo que los esfuerzos deben de ir dirigidos a minimizar los efectos nefrotóxicos de los hemopigmentos¹³. Estos esfuerzos se pueden agrupar en dos aspectos:

Corrección de la hipovolemia

La hidratación endovenosa precoz y agresiva es una de las medidas más eficaces, teniendo en cuenta el importante papel de la hipovolemia en su etiopatogenia. No existen estudios prospectivos, pero

existe la evidencia clínica suficiente para apoyar esta práctica^{4,5,13}.

Aunque no existe una pauta definida, es aconsejable la administración de suero salino isotónico de forma lo más precoz posible, con un volumen de 1-2 litros/h, tras una rhabdomiólisis de origen traumático. En un manejo hospitalario del paciente, siempre y cuando la situación hemodinámica del paciente lo permita y mantenga una diuresis adecuada se puede incrementar el volumen de fluido hasta 12 l/día⁴. Este tratamiento se debe de mantener hasta que se normalicen los niveles de mioglobina.

En pacientes con rhabdomiólisis traumática Better y Stein⁹ recomiendan la administración inmediata en el mismo lugar del accidente de suero salino isotónico (1 L/h) seguido de una solución alcalina preparada con suero salino hipotónico al que se añaden 50 mmol de bicarbonato por litro.

La corrección de la volemia es menos eficaz cuando se comienza después de 6-12 horas después del origen del proceso¹⁴.

GRADO DE EVIDENCIA A

Evitar los efectos nefrotóxicos de la mioglobina

Aumento del volumen plasmático

El aumento del volumen plasmático contribuye a incrementar la diuresis diluyendo la mioglobina, y evita la formación de cilindros tubulares y la lesión tubular directa. Se debe de mantener una diuresis de 200-300 ml/hora mientras persista la mioglobinuria y la CPK sea inferior a 5.000-10.000 U/L.

Muchos de estos pacientes, fundamentalmente los debidos a un síndrome de aplastamiento, precisarán de grandes aportes de líquido para mantener esa diuresis, al tener grandes cantidades de agua secuestrada en los tejidos dañados. En los pacientes con otros tipos de rhabdomiólisis esto no será preciso.

Administración de bicarbonato sódico

Es aconsejable alcalinizar la orina sobrepasando un pH urinario de 6,5. que tiene evidencia nefro-protectora⁶. El tratamiento con bicarbonato puede agravar la hipocalcemia pre-existente, la precipitación del fosfato cálcico en los tejidos, si hay hiperfosforemia y ocasionar una crisis convulsiva y arritmias, que agravaría el proceso. Su uso está contraindicado si existe oliguria o sobrecarga hídrica. Igualmente puede desencadenar un descenso del po-

tasio sérico, que puede ser beneficioso en el caso de que el FRA curse con hipercaliemia.

La alcalinización evita la formación de cilindros intratubulares, y reduce la conversión de hemoglobina en metahemoglobina, que es más tóxica¹⁵.

No existen trabajos que demuestren unos mejores resultados de la diuresis alcalina que la diuresis salina sola, con los riesgos añadidos de la alcalinización. Por ese motivo es recomendable monitorizar el calcio y el potasio de forma repetida hasta que se estabilice. Se debe de administrar calcio intravenoso en los casos de hipocalcemia o hipercaliemia severa.

GRADO DE EVIDENCIA C

Manitol

Su utilización es controvertida, aunque existe evidencia experimental del efecto protector del manitol⁷. Los mecanismos responsables son:

- Es un diurético proximal que facilita la excreción de la proteína heme y reduce la formación de cilindros tubulares.
- Tiene efectos vasodilatadores renales.
- Es un captador de radicales libres y reduce el stress oxidativo.
- Actúa como agente osmótico reduciendo el edema intersticial.

Se ha confirmado que la hidratación precoz e intensa, seguida de una diuresis alcalina forzada con manitol previene el desarrollo de FRA^{5,7}. En el protocolo de Better y Stein en las formas traumáticas el manitol se administrará cuando la diuresis sea mayor de 20 ml/h, añadiendo 50 ml de manitol al 20% que se añade a cada litro de solución⁹. El manitol puede causar, en los pacientes con descenso en su eliminación por insuficiencia renal, hiperosmolaridad y expansión de volumen. Siempre que se use en esas condiciones debe de analizarse el gap osmolar para mantenerlo debajo de 55 mosmol/kg.

Existen gran cantidad de trabajos, todos retrospectivos, que no demuestran de forma inequívoca el efecto beneficioso del manitol. Sin embargo diferentes estudios parecen determinar que no hay diferencias entre los pacientes tratados o no con manitol, con una CPK inferior a 30.000 U/L, mientras que sí parece existir un pequeño beneficio en aquellos pacientes tratados con manitol y con una CPK superior a 30.000 U/L¹⁶.

GRADO DE EVIDENCIA B

Otros diuréticos

Los diuréticos de asa tienen propiedades vasodilatadoras, aumentan el filtrado glomerular y el flujo tubular, reduciendo la formación de cilindros de mioglobina.

La acetazolamida estará indicada en casos de alcalosis metabólica secundaria a la administración de bicarbonato, a la que ayuda a corregir, y aumenta el pH urinario.

Pentoxifilina

Aumenta el flujo sanguíneo capilar, disminuye la llegada de neutrófilos y desciende la liberación de citocinas.

Plasmaféresis

No se han demostrado beneficios del uso de esta técnica⁸.

Diálisis

Las indicaciones de diálisis en la rabdomiólisis son, o bien un FRA establecido con hiperpotasemia o acidosis metabólica refractaria al tratamiento conservador. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no están indicadas como terapia para eliminar la mioglobina.

Las indicaciones de cualquiera de las terapias sustitutivas renales se harán cuando la Crs > 8 mg/dl, BUN > 100 mg/dl, K > 7 mEq/L, bicarbonato sérico < 10 mEq/L, y sintomatología clínica como edemas, hipertensión, fallo cardíaco, náuseas y vómitos¹⁰.

RABDOMIÓLISIS SECUNDARIA A HIPOLIPEMIANTES

El tratamiento con estatinas se asocia a síndromes miopáticos como mialgias, miositis e incluso rabdomiólisis con un FRA asociado. Los episodios severos pueden afectar a un 0,1% de los pacientes tratados¹⁷. Sin embargo la incidencia de miopatía se incrementa de forma significativa en aquellos pacientes que simultáneamente toman otras drogas como gemfibrocil, ciclosporina y macrólidos. Es en estos casos exclusivamente donde se ha visto el desarrollo de rabdomiólisis. También se ha visto en pacientes que tratados simultáneamente niacina, digoxina, antifúngicos y warfarina.

En un reciente análisis de los efectos sobre el músculo de diferentes estatinas se observó que la pravastatina no se asoció a ningún caso, y que en su conjunto hubo una tasa de hospitalización por rabdomiólisis en 0,4 por 10.000 casos. La cerivastatina fue el que presentaba la mayor incidencia¹⁸.

De las estatinas usadas es la pravastatina y quizá la fluvastatina las que presentan una toxicidad muscular menor. Estas serán por lo tanto de elección cuando se use cualquiera de los fármacos que incrementan el riesgo de rabdomiólisis. Especial cuidado será la selección de un fibrato asociado a una estatina. Es el fenofibrato el aconsejado, debiendo evitarse el gemfibrocilo¹⁹. La toxicidad puede minimizarse usando dosis bajas de estatinas²⁰.

Se realizarán determinaciones de CPK antes de realizar cualquiera de las asociaciones, y con posterioridad para descartar toxicidad. Cualquier incremento de la CPK superior a 10 veces obliga a retirar el tratamiento y aconsejar al paciente una ingesta de líquidos importante. Cuando la CPK se normalice se verificará con estatinas solas la ausencia de daño muscular, monitorizando la CPK.

HEMOGLOBINURIA

La hemólisis intravascular puede ocasionar un FRA secundario a la eliminación renal del pigmento «hemo». Su etiopatogenia y prevención es en todo superponible a la rabdomiólisis.

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL FRA SECUNDARIO AL DEPÓSITOS DE CRISTALES INTRATUBULARES**Prevención primaria del fra secundario al síndrome de lisis tumoral y por ácido úrico**

El FRA secundario al ácido úrico es un FRA oligúrico o anúrico ocasionado por el depósito intratubular de ácido úrico, debido a una excreción urinaria muy alta. Se asocian frecuentemente al llamado síndrome de lisis tumoral secundario al tratamiento quimioterápico de procesos como linfoma, leucemia o enfermedades linfoproliferativas.

La prevención es la mejor manera de evitarla²¹. Aquellos pacientes que sufran una neoplasia, que vaya a ser tratada con quimioterapia, y que sean susceptibles de desarrollar un síndrome de lisis tumoral, deberán ser tratados antes del tratamiento.

Los aspectos a tener en cuenta son:

– Reducir los niveles de ácido úrico: Allopurinol y Uricase.

- Expansión de volumen.
- Alcalinización urinaria.

a) Reducción del ácido úrico urinario:

- Allopurinol: Aquellos pacientes que van a recibir quimioterapia o radioterapia deben de ser tratados previamente con allopurinol asociado a una expansión de volumen²².

- Uricase: Es una enzima presente en la mayoría de los mamíferos, pero no en humanos, que aumenta la degradación del ácido úrico al catalizar su oxidación²³. Esta enzima debe de administrarse via parenteral y puede ocasionar reacciones alérgicas²⁴, aunque estos efectos se ven reducidos por el polietilén glicol²⁵.

Existe una forma recombinante de la uricase, rasburicase, que ha demostrado una mayor eficacia en la prevención del desarrollo de hiperuricemia en el síndrome de lisis tumoral²⁶⁻²⁹. Esta enzima convierte el ácido úrico en allantoina, que es un metabolito inactivo del ácido úrico. La administración se realizará al menos 4 horas antes del comienzo de la quimioterapia, y nunca 24 h antes, en una perfusión intravenosa de unos 30 minutos, una vez al día durante 5 días consecutivos.

b) Expansión de volumen:

Usando salino isotónico para mantener una diuresis superior a 2,5 ml/día³⁰.

c) Alcalinización de la orina:

El pH alcalino permite que el ácido úrico esté en forma de sal soluble reduciendo el riesgo de precipitación. Se ha usado bicarbonato sódico y acetazolamida, aunque su uso es controvertida en la actualidad. El riesgo de la formación de cristales de fosfato cálcico hace que su uso deba de restringirse si existe hiperfosfatemia.

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL FRA SECUNDARIO A ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Mieloma múltiple

El fallo renal es una complicación frecuente en los pacientes que presentan un mieloma múltiple. En los pacientes con hipercalcemia, eliminación urinaria de cadenas ligeras. El FRA ocurre frecuentemente en aquellos pacientes con una gran masa tumoral³¹. La prevención del desarrollo del FRA es el mejor medio para evitar el FRA, pero no existe ningún factor predictivo que pueda indicar mayor riesgo de desarrollarlo.

El desarrollo de un FRA en el mieloma tiene un origen multifactorial³². Así la eliminación urinaria de cadenas ligeras que lesiona las células tubulares y origina cilindros con la correspondiente obstrucción tubular, depleción de volumen, hipercalcemia y se suelen añadir otros factores como la administración de contraste.

La prevención es la terapia más eficaz para evitar las lesiones secundarias a las cadenas ligeras³³. El tratamiento adecuado del mieloma es el primer paso para evitar un incremento de las cadenas ligeras. Estas medidas incluyen los siguientes aspectos:

- Prevención de la depleción de volumen, con el fin de reducir la concentración de cadenas ligeras en la luz tubular, y reducir la concentración de ClNa en el túbulo, aumentar la diuresis y evitar la precipitación de cilindros de cadenas ligeras^{34,35}.

- Alcalinización de la orina: El alcanzar un pH urinario de 6-6,5 evita la interacción entre las cadenas ligeras y la mucoproteína de Tamm-Horsfall que es aniónica³⁶.

- Uso de colchicina: La colchicina reduce la formación de cilindros intratubulares³⁷.

- Evitar diuréticos de asa. Estos diuréticos favorecen la unión de cadenas ligeras con las mucoproteínas de Tamm-Horsfall, así como puede favorecer la formación de cilindros al ocasionar una depleción de volumen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 61: 141-152, 1982.
2. Ward MM: Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 148: 1553-57, 1988.
3. Portolés J, Barrientos A: Fracaso Renal agudo por tóxicos e hipersensibilidad. En: Epidemiología del fracaso renal agudo. Ed: F. Liaño 53-61, 1995.
4. Better OS, Stein JH: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Eng J Med* 322: 825-829, 1990.
5. Homsí E, Barreiro MF, Orlando JM, Higa EM: Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Renal Failure* 19: 283-8, 1997.
6. Sever MS, Ereğ E, Vanholder R y cols.: Clinical findings in the renal victims of a catastrophic disaster: the Marmara earthquake. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1942-9, 2002.
7. Gunal AI, Celiker H, Dogukan A y cols.: Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephro* 15: 1862-7, 2004.
8. Vanholder R, Sever MS, Ereğ MS, Lameire N: Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 11: 1553-61, 2000.
9. Better OS, Stein JH: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Eng J Med* 322: 825-9, 1990.
10. Gunal AI, Celiker H, Dogukan A y cols.: Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush

- victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol* 15: 1862-67, 2004.
11. Sharp LS, Rozycki GS, Feliciano DV: Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 188 (6): 801-806, 2004.
 12. Holt S, Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol* 8 (2): 72-76, 2000.
 13. Gunal AI, Celiker H, Dogukan A y cols.: Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol* 15 (7): 1862-7, 2004.
 14. Kazancioglu R, Korular D, Sever MS y cols.: The outcome of patients presenting with crush syndrome after the Marmara earthquake. *Int J Artif Organs* 24 (1): 17-21, 2001.
 15. Zager RA: Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 49: 314-8, 1996.
 16. Spater MS, Mullins RJ: Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. *J Am Coll Surg* 186 (86): 693-716, 1998.
 17. Grundy SM: Can statins cause chronic low-grade myopathy? *Ann Intern Med* 137: 617-22, 2002.
 18. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D y cols.: Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 292 (21): 2585-90, 2004.
 19. Rosenson RS: Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 116 (6): 408-16, 2004.
 20. Ellen RL, McPherson R: Long term efficacy and safety of fenofibrato and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 81 (4A): 60B-65B, 1998.
 21. Locatelli F, Rossi F: Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 147: 61-8, 2005.
 22. Razis E, Arlin ZA, Ahmed T y cols.: Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukaemia. *Acta Haematol* 91 (4): 171-4, 1994.
 23. Chua CC, Greenberg ML, Viau AT y cols.: Use of polyethylene glycol-modified uricase (PEG-uricase) to treat hyperuricemia in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 109 (2): 114-7, 1988.
 24. Montagnac R, Schillinger F. Accident anaphylactique lie a l'injection intraveineuse durate-oxydase chez une dialyse. *Nephrologie* 11: 259-61, 1990.
 25. Chua CC, Geenberg ML, Viau AT y cols.: Use of polyethylene glycol-modified uricase (PEG-uricase) to treat hyperuricemia in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 109 (2): 114-7, 1988.
 26. Wang LY, Shih LY, Chang H y cols.: Recombinant urate oxidase (rasburicase) for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in patients with hematologic malignancies. *Acta Haematol* 115 (1-2): 35-38, 2006.
 27. Viedma G, Borrego FJ, Pérez Barrio P, De Santi C: Rápida remisión de un fracaso renal agudo tras la administración de rasburicase en un síndrome de lisis tumoral. *Nefrología* 25 (5): 572-3, 2005.
 28. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR y cols.: Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report an international compassionate use study. *Cancer* 98 (5): 1048-1054, 2003.
 29. Coiffier B, Mounier N, Bologna S y cols.: Efficacy and safety of rasburicase for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 study. *J Clin Oncol* 21 (23): 4402-06, 2003.
 30. Locatelli F, Rossi F: Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 147: 61-8, 2005.
 31. Winearls CG: Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 48 (4): 1347-61, 1995.
 32. Cohen DJ, Sherman WH, Osserman EF, Appel GB: Acute renal failure in patients with multiple myeloma. *Am J Med* 76 (2): 247-56, 1984.
 33. Lameire NH, Flombaum C.D, Moreau D, Ronco C: Acute renal failure in cancer patients. *Ann Med* 37 (1): 13-25, 2005.
 34. Sanders PW, Booker BB: Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 89 (2): 630-9, 1992.
 35. Defronzo RA, Humphrey RL, Wright JR, Cooke CR: Acute renal failure in multiple myeloma. *Medicine* 54 (3): 209-23, 1975.
 36. Holland MD, Galla JH, Sanders PW, Luke RG: Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int* 27 (1): 46-50, 1985.
 37. Sanders PW, Booker BB: Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 89 (2): 630-9, 1992.

TEMA 4

Prevención Secundaria y Manejo Conservador del FRA

- **4.1. Diuréticos en el fracaso renal agudo**
- **4.2. Utilización de Dopamina y Fenoldopam**
- **4.3. Utilización de noradrenalina y vasopresina en la prevención secundaria y el manejo conservador del fracaso renal agudo**
- **4.4. Papel de los factores natriuréticos (atrial y urodilatina) y antagonistas de la endotelina**

CHAPTER 4

ABSTRACT

SECONDARY PREVENTION OF ACUTE RENAL FAILURE

Although various agents have been proposed over the last decades as having beneficial effect on renal function there is evidence that low dose dopamine and diuretics are not indicated for Secondary Prevention of Acute Renal Failure.

Once renal failure is established, diuretics help maintain urinary output but do not have an impact on the survival, duration, or dialysis need. There has been some concern about diuretic's implication on mortality increase, but last papers haven't confirmed this point. Diuretics can be used in conservative management of ARF, but always after major physiological targets (blood pressure, cardiac output, and intravascular volume) have been achieved. When diuretics are used, renal function must be monitored and dialysis must not be delayed even if urine output increases

Vasopressor drugs (dopamine, norepinephrine) can be important, but always after reach an adequate intravascular volume. In septic shock norepinephrine is the drug of choice. Although there is not sufficient evidence, vasopressin can be effective in septic shock control when catecholamines have failed. Recent papers show that vasopressin can induced haemodynamic improve, but without effects in mortality changes

Atrial natriuretic peptide (rhANP), Urodilantin and endothelin receptor antagonist had some beneficial effect in experimental acute renal failure, but clinical studies contraindicated their use, because the effects are similar or worse than placebo. Nevertheless rhANP might have some paper in the context of cardiac insufficiency associated with acute renal failure



CAPÍTULO 4.1

Diuréticos en el fracaso renal agudo

C. Bernis* y F. J. Gaínza**

*Hospital de La Princesa. Madrid. **Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Bizkaia.

RESUMEN

Los diuréticos y la dopamina a dosis renal, fármacos tradicionalmente utilizados en la «prevención» del FRA, han demostrado ser no efectivos e incluso deletéreos; por lo que se contraindica su utilización.

En el manejo del FRA establecido los diuréticos aumentan la diuresis, pero no son beneficiosos en cuanto a la duración, necesidad de diálisis o supervivencia. Se les atribuyó un aumento de mortalidad que estudios posteriores no han confirmado. Su utilización en el tratamiento médico conservador puede considerarse después de haber conseguido un buen volumen circulante y una adecuada TA, pero obliga a una monitorización de la función renal que no difiera la consulta con el nefrólogo y el inicio de diálisis.

La dopamina a dosis baja puede aumentar la diuresis en pacientes críticos, pero no previene ni mejora el FRA (puede incluso ocasionarlo en pacientes normo o hipovolémicos) por lo que su uso como renoprotector debe ser abandonado.

La hipoperfusión, y en concreto la existencia de una PAM < 65 mmHg es un factor independiente asociado al riesgo de desarrollar FRA. Los vasopresores van a tener un papel importante en este contexto, pero deben iniciarse siempre después de haber asegurado un relleno vascular adecuado.

En pacientes en shock séptico la noradrenalina (NA) consigue restaurar la PAM mejor que la dopamina a dosis alfa y es capaz de revertir la situación en pacientes que no han respondido a dopamina.

Aunque en la actualidad no existen aun suficientes estudios controlados la vasopresina parece ser efectiva para revertir el shock cuando las catecolaminas no lo son, especialmente en el contexto séptico. Los estudios existentes han demostrado una importante mejoría hemodinámica, pero sin efecto positivo hasta la fecha en la mortalidad.

El Péptido Natriurético Atrial, la Urodilatina y los bloqueantes de la endotelina demostraron eficacia en la prevención del FRA experimental, pero en los estudios clínicos randomizados son inferiores o similares al placebo por lo que actualmente se contraindica su utilización. El péptido natriurético atrial podría tener un papel en el contexto de FRA e insuficiencia cardíaca.

NIVELES EVIDENCIA

1. Los diuréticos y la dopamina a dosis renal están contraindicados en la prevención del FRA.

Nivel A

2. Los diuréticos no mejoran el pronóstico del FRA establecido induciendo sólo un aumento de la diuresis.

Nivel B

3. Los diuréticos pueden ser utilizados en el tratamiento conservador del FRA sin aumentar la mortalidad.

Nivel B

4. El péptido natriurético atrial, la urodilantina y los antagonistas de la endotelina son ineficaces en el FRA.

Nivel A

5. El fenoldopam podría tener un papel protector, especialmente en el contexto de cirugía cardiovascular.

Nivel C

6. La noradrenalina es superior a la dopamina a dosis alfa para revertir el shock una vez asegurado el relleno vascular.

Nivel B

7. La vasopresina puede ser eficaz para revertir el shock cuando las catecolaminas han fracasado. No obstante no existen estudios randomizados que la comparen con las catecolaminas en la prevención y evolución del FRA.

Nivel C

BIBLIOGRAFÍA

1. Kellum JA: The use of diuretics and dopamine in acute renal failure: a systematic review of the evidence. *Crit Care* 1 (2): 53-59, 1997.
2. Bellomo R, Bonventre J, Macías W, Pinsky M: Management of early acute renal failure: focus on post-injury prevention. *Curr Opin Crit Care* 11: 542-7, 2005.
3. Uchino S, Doig GS, Bellomo R y cols.: Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 32: 1669-1677, 2004.
4. Brienza N, Malcangi V, Dalfino L y cols.: A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit Care Med* 34 (3): 707-14, 2006.
5. Asfar P, Hauser B, Radermacher P, Matejovic M: Catecholamines and vasopressin during critical illness. *Crit Care Clin* 22: 131-149, 2006.
6. Forrest P: Vasopressin and shock. *Anaesth Intensive Care* 29: 463-472, 2001.
7. Meyer M, Pfarr E, Schirmer G, Überbacher HJ, Schöpe K, Böhm E, Flüge T, Mentz P, Scigalla Forssmann WG: Therapeutic use of the natriuretic peptide ularitide in acute renal failure. *Ren Fail* 21: 85-100, 1999.
8. Mitrovic V, Lüss H, Nitsche K, Forssmann K, Maronde E, Fricke K, Forssmann WG, Meyer M: Effects of the renal natriuretic peptide urodilatin (ularitide) in patients with decompensated chronic Heart failure: a double-blind, placebo-controlled, ascending-dose trial. *Am Heart J* 150: 1239.e1-1239.e8, 2005.
9. Forbes JM, Hewitson TD, Becker GJ, Jones CL: Simultaneous blockade of endothelin A and B receptors in ischemic acute renal failure is detrimental to long-term kidney function. *Kidney Int* 59: 1333-41, 2001.

Introducción

Los diuréticos, apoyados en sus propiedades farmacológicas, y a pesar de haber despertado grandes expectativas en las últimas décadas, no han demostrado ser útiles para prevenir prácticamente ningún tipo de fracaso renal. Pudiendo incluso, en determinadas circunstancias, precipitarlo. En cuanto a su papel en el fracaso renal establecido su administración no produce beneficio en cuanto a duración, necesidad de diálisis ni supervivencia; induciendo tan solo un aumento de la diuresis. Incluso, han sido considerados responsables de un aumento en la mortalidad; pero estudios más recientes parecen otorgarles un suficiente margen de confianza para utilizarlos, siempre con sensatez.

El tratamiento médico conservador con diuréticos debe iniciarse sólo después de haber conseguido una adecuada reposición de volumen circulante y una buena tensión arterial (TA). Su uso obliga a monitorizar la función renal, reponer las pérdidas electro-líticas y a no diferir la consulta con el nefrólogo ni el inicio de la diálisis, basándonos en un falso optimismo derivado del incremento en la diuresis. El manitol no está indicado en el tratamiento del FRA, con la posible excepción del síndrome de aplastamiento.

DIURÉTICOS

Diuréticos de asa

Los diuréticos del asa¹ —furosemida, torasemida, ácido etacrínico y bumetamida— son efectivos in-

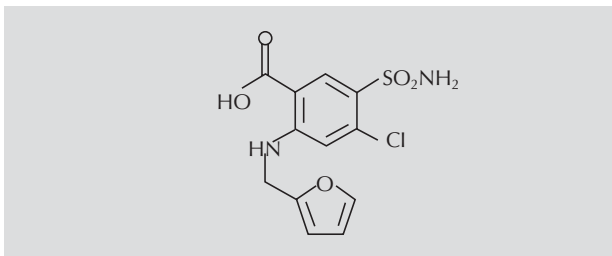


Tabla I. Objetivos del tratamiento conservador en el FRA con diuréticos

- No iniciar diurético antes de asegurarnos volumen circulante y TA apropiados.
- Garantizar un volumen de diuresis suficiente.
- Controlar el nivel de productos nitrogenados.
- Mantener un correcto equilibrio electrolítico.
- No empeorar el pronóstico del paciente.

cluso con función renal disminuida y por ello son los más utilizados en el FRA. Con la furosemida, por su disponibilidad oral e intravenosa, es con el que existe mayor experiencia clínica.

Actúan inhibiendo el transporte activo en la porción ascendente gruesa del Asa de Henle, donde se reabsorbe cerca del 30% del sodio filtrado, interfiriendo con la proteína cotransportadora Na-K-2Cl. Su efecto natriurético hace que sea fármaco de elección en insuficiencia cardíaca y en sobrecarga de volumen.

En el fracaso renal agudo sus posibles efectos favorables se centrarían en: Primero, reducir el consumo renal de oxígeno²; por los menores requerimientos de energía en las células de la porción gruesa del Asa de Henle³; segundo, disminuir el *feedback* tubuloglomerular evitando la caída del filtrado⁴ y, por último, ayudar a arrastrar los cilindros intra-tubulares disminuyendo la obstrucción a este nivel⁵.

La furosemida podría tener un mayor efecto en el sexo femenino, al parecer por existir menos proteína transportadora Na-K-2Cl que bloquear⁶. Circula en sangre unida a proteínas y algunos autores han sugerido que la hipoalbuminemia puede interferir en su llegada al punto de acción. Sin embargo, un estudio controlado en el que se comparó la infusión de furosemida sola o en combinación con albúmina, no demostró diferencias en la farmacocinética ni en la respuesta⁷.

Estos fármacos, pueden dar reacciones alérgicas¹, pero el efecto secundario más frecuente es la ototoxicidad⁸, la cuál es dosis dependiente. Aumenta cuando se alcanza el gramo por día de furosemida y parece mayor cuando se utiliza en bolo que en infusión. Aunque existen pocos estudios controlados un análisis reciente, de la base de datos Cochrane⁹, encuentra menor pérdida auditiva cuando se administrada en infusión con un riesgo relativo de 0,06 (IC 95%: 0,01 a 0,44; $p = 0,005$).

Es importante, además, tener presente que la furosemida puede actuar potenciando la nefrotoxicidad de otras drogas como los aminoglicósidos¹⁰.

Los diuréticos y prevención de la instauración del fracaso renal

El uso de diuréticos frente a la infusión de suero salino no solo no previene^{11,12}, sino que incluso parece aumentar el riesgo de FRA inducido por: contraste yodado^{13,14}, la insuficiencia cardíaca congestiva¹⁵ y el producido tras la cirugía cardíaca^{16,17}. Una exhaustiva revisión de Kellum¹⁸ sobre 7 estudios aleatorizados y controlados en diferentes tipos de FRA no demostró disminución en su incidencia al utilizar diuréticos.

Tabla II. Ventajas e inconvenientes de los diuréticos del asa en el FRA

<i>Ventajas de los diuréticos del asa:</i>	
– Eficaces en cuanto a producir diuresis (potentes).	
– Tendencia a reducir los niveles de potasio (controlando hiperkalemias moderadas).	
– Tendencia a producir alcalosis metabólica (mejorando la acidosis metabólica).	
<i>Inconvenientes:</i>	
– En el seno del FRA se precisan dosis elevadas (incluso > 1g de furosemida al día).	
– Toxicidad (especialmente ototoxicidad).	
– Relativamente frecuentes fenómenos alérgicos.	
– Frecuente la hipokalemia y alcalosis metabólica.	
– Trombopenia/anemia hemolítica.	
– Inercia en su empleo (aunque se inicien TCRR/TDE) se continúa administrando.	
– Duda de si su utilización aumenta la mortalidad (faltan estudios aleatorizados).	

Tabla III. Nivel de evidencia científica

Evitar diuréticos para la prevención del FRA	Grado A
No usar manitol para la prevención de FRA	Grado B
No aumento de mortalidad con diuréticos en FRA	Grado B
Los diuréticos no mejoran el pronóstico del FRA establecido	Grado B

Diuréticos y evolución del fracaso renal agudo ya establecido

La administración de furosemida en estudios controlados¹⁹⁻²³ no ha demostrado eficacia en cuanto a la duración del FRA, la necesidad de diálisis, ni al tiempo hasta la recuperación de función renal. Las dosis y la vía de administración en los artículos han variado mucho (dosis máxima de 1 a 3 g/día en infusión según los estudios). Recientemente, en el Trabajo de Leasing²³ con 338 pacientes y utilizando dosis elevadas de furosemida (25/mg/kg iv, máximo de 2 g/día ó 35 mg/kg por día vía oral) se encontró, en pacientes tratados con diurético, mayor diuresis, discretamente peor función renal final y ausencia de impacto en la supervivencia o en la recuperación del FRA.

Diuréticos y mortalidad en el FRA

El estudio observacional y retrospectivo de Metha y cols.²² creó una gran alarma al encontrar un aumento en la mortalidad por la utilización de diuréticos en FRA. Los estudios controlados prospectivos antes mencionados^{19-21,23}, aunque no suponen un gran número

de pacientes y no son agrupables por la variabilidad de diseño para meta-análisis, no encuentran diferencias de mortalidad entre los tratados y los no tratados con diuréticos. Recientemente Uchino y cols.²⁴ en casi 30.000 pacientes ingresados en unidades de críticos no encontraron asociación entre el uso de diuréticos y la mortalidad. Analizaban datos de unidades de críticos de 54 centros de 23 países de los que se seleccionaron 1.758 para el estudio. De ellos, recibieron diurético el 60,8%, siendo la furosemida el fármaco utilizado en el 98% de los casos y a una dosis diaria promedio de 240 mg (80-500). Los criterios de FRA utilizados en este estudio fueron: requerimiento de tratamiento sustituto, anuria u oliguria (< 200 mL/12 h), o uremia (BUN > 86 mg/dL = urea > 30 mMol/L) o hiperpotasemia (K > 6,5 mEq/L). Se utilizaron tres metodologías estadísticas diferentes y se obtuvieron resultados muy congruentes en cuanto al *Odds Ratio* (OR) de muerte (OR_{m1} 1,21; OR_{m2} 1,21 y OR_{m3} 1,22 en los tres métodos, respectivamente) concluyendo que según esta casuística no se puede deducir que la utilización de diuréticos esté asociada con una mayor mortalidad en el seno del FRA.

La mala experiencia previa, en la que fármacos teóricamente beneficiosos resultaron ser incluso deletéreos^{25,26} obliga a ser muy cautos hasta tener estudios controlados²⁷.

Tratamiento conservador del FRA con diuréticos

En la práctica clínica un grupo importante de pacientes con FRA va a recibir tratamiento médico conservador con diuréticos²⁸⁻³¹ que permiten un mejor manejo del volumen, del potasio y de la acidosis. Los pacientes en tratamiento médico conservador pueden ser muy diversos, destacando a aquellos con FRA sin afectación multiorgánica, con buen pronóstico (por ejemplo nefrotoxicidad tras la retirada del agente) o fracasos renales en pacientes muy añosos con elevada comorbilidad basal en los que el riesgo/beneficio hace apurar el tratamiento médico.

Como el FRA espontáneamente poliúrico tiene mejor pronóstico que el oligúrico, una de las expectativas del diurético es transformar el fracaso renal que nos llega oligúrico en poliúrico. Sin embargo, aunque el diurético puede ser capaz de aumentar el volumen de orina, no está tan claro que esta conversión llegue a aumentar la supervivencia¹⁹⁻²³.

En cualquier caso, cuando utilizamos diuréticos, hay que monitorizar la función renal de cada paciente, las pérdidas, y los electrolitos —entre ellos el magnesio— ya que su déficit puede agravar el FRA³². Además la tiamina³³, que tiene implicaciones

en la función cardíaca y que puede verse alterada con la utilización de estos fármacos.

Es fundamental evaluar periódicamente la función renal, no retrasando la consulta con el nefrólogo ni el inicio de la diálisis, apoyándonos en un falso optimismo surgido por el aumento de la diuresis³⁴.

No debería nunca administrarse un diurético sin tener previamente un volumen circulante adecuado y una tensión arterial media que permita un adecuado flujo renal^{11,12}. No se debe olvidar que una de las causas más frecuentes de consulta por fracaso renal agudo es la depleción de volemia³⁵ y cuando en este contexto al paciente oligúrico se le administra diurético se puede estar induciendo un FRA iatrogénico.

También debe tenerse en cuenta que su uso puede potenciar nefrotóxicos como el contraste yodado o los aminoglucósidos^{10,13}.

La furosemida está también implicada en reacciones alérgicas, puede desencadenar alergia cruzada con las sulfamidas¹ y es una de los fármacos que con más frecuencia induce nefropatía intersticial alérgica³⁶.

El manitol

Es un diurético que a nivel experimental puede proteger el riñón previniendo el edema celular, aumentando el flujo y disminuyendo la obstrucción intratubular³⁷. Sin embargo, los estudios clínicos^{38,39} no han podido demostrar ninguna eficacia del manitol ni en el fracaso renal por contraste⁹, ni en la cirugía cardiovascular^{41,42} ni en la hiperbilirrubinemia⁴³. Se le ha atribuido un efecto beneficioso en la preservación del riñón *ex vivo* en la cirugía del trasplante renal⁴⁴ y en el síndrome de aplastamiento con mioglobinuria³⁹. Aunque no existen estudios controlados y en algunos trabajos no ha sido eficaz en la rabiomielosis⁴⁵, en los últimos casos de catástrofes se ha atribuido una mejor evolución al tratamiento precoz y al uso de reposición salina y manitol^{40,41}, por lo que la mayoría de autores preconiza su uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lant A: Diuretics. Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 29 (1): 57-58, 1985.
2. Sward K, Valsson F, Sellgren J, Ricksten SE: Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. *Intensive Care Med* 31(1): 79-85, 2005.
3. Brezis M, Rosen S: Hypoxia of the renal medulla. Its implications for disease. *N Eng J Med* 332: 647-655, 1995.
4. Wright FS, Schnermann J: Interference with feedback control of glomerular filtration rate by furosemide, triflocin, and cyanide. *J Clin Invest* 53 (6): 1695-708, 1974.
5. Petterson OW, Gabbai FB, Myers RR: A single model nephron model of acute tubular injury. Role of tubuloglomerular feedback. *Kidney Int* 36: 1037-1044, 1989.
6. Brandoni A, Villar SR, Torres AM: Gender-related differences in the pharmacodynamics of furosemide in rats. *Pharmacology* 70 (2): 107-12, 2004.
7. Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC, Craven R, Hoen H, Maya J, Brater DC: Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol* 12 (5): 1010-6, 2001.
8. Star RA: Ototoxicity in diuretic agents. En: Seldin DW, Giebisch G, eds. *Clinical physiology and pharmacology*. New York, NY: Academic Press, pp. 637-39, 1997.
9. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE: Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 20 (3). CD003178, 2005.
10. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ y cols.: Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 100: 352-357, 1984.
11. Gibney RTN, Kellum JA, Leblanc M, Lieberthal W, Tumlin J: Acute Dialysis Quality Initiative. 4th International Consensus Conference Primary Prevention of Acute Renal Failure.
12. Bellomo R, Bonventre J, Macías W, Pinsky M: Acute Dialysis Quality Initiative. 4th International Consensus Conference. Secondary Prevention of Acute Renal Failure.
13. Solomon R, Werner C, Mann D y cols.: Effects of saline, mannitol and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331: 1416-1420, 1994.
14. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ y cols.: A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the PRINCE Study Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 33: 403-11, 1999.
15. Cotter G, Weissgarten J, Metzko E y cols.: Increased toxicity of high-dose furosemide versus low-dose dopamine in the treatment of refractory congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 62: 187-93, 1997.
16. Sirivella S, Gielchinsky I, Parsonnet V: Mannitol, furosemide, and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 69: 501-6, 2000.
17. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M: Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 11 (1): 97-104, 2000.
18. Kellum JA: The use of diuretics and dopamine in acute renal failure: a systematic review of the evidence. *Crit Care* 1 (2): 53-59, 1997.
19. Kleinknecht D, Ganeval D, González-Duque LA y cols.: Furosemide in acute oliguric renal failure. A controlled trial. *Nephron* 17: 51-8, 1976.
20. Brown CB, Ogg CS, Cameron JS: High dose furosemide in acute renal failure: a controlled trial. *Clin Nephrol* 15: 90-6, 1981.
21. Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME: Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2592-6, 1997.
22. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S y cols.: Diuretics, mortality, and non recovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 288: 2547-2553, 2002.
23. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, Verho M, Esnault VL: High-Dose Furosemide in Acute Renal Failure Study Group. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 44 (3): 402-9, 2004.
24. Uchino S, Doig GS, Bellomo R y cols.: Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 32: 1669-1677, 2004.

C. BERNIS y F. J. GAÍNZA

25. Kellum JA, M Decker J: Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 29 (8): 1526-31, 2001.
26. Allgren RL Marbury TC, Rahman SN y cols.: Aniridine in acute tubular necrosis. *N Eng J Med* 336: 828-34, 1997.
27. Kellum JA: Prophylactic fenoldopam for renal protection? No, thank you, not for me —not yet at least. *Crit Care Med* 33 (11): 2681-3, 2005.
28. Liaño F, García-Martín F, Gallego A y cols.: Easy and early prognosis in ATN: a forward analysis of 228 cases. *Nephron* 51: 307-315, 1989.
29. Thadhani R, Pascual M, Bonventre V: Acute renal failure. *N Engl J Med* 334: 1448-1460, 1996.
30. Lieberthal W, Levnisky NG: Treatment of acute tubular necrosis. *Semin Nephrol* 10: 571-583, 1990.
31. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R: Acute renal failure. *Lancet* 365: 417-30, 2005.
32. De Araújo M, Andrade L, Coimbra TM, Rodrigues AC Jr, Seguro AC. Magnesium supplementation combined with N-acetylcysteine protects against postischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 11: 3339-49, 2005.
33. Seligmann H, Halkin H, Rauchfleisch S, Kaufmann N, Motro M, Vered Z, Ezra D: Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study. *Am J Med* 91 (2): 151-5, 1991.
34. Mehta RL, McDonald B, Gabbai F y cols.: Nephrology consultation in acute renal failure: does timing matter? *Am J Med* 113: 456-461, 2002.
35. Liangos O, Wald R, O'Bell J y cols.: Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients. A national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 43-51, 2006.
36. Choudhury D, Ahmed Z: Drug associated renal dysfunction and injury. *Natur Clinical practice Nephrology* 2: 80-91, 2006.
37. Mason J, Joeris B, Welsch J y cols.: Vascular congestion in ischemic renal failure: the role of cell swelling. *Miner Electrolyte Metab* 15: 114-124, 1989.
38. Shilliday I, Allison ME: Diuretics in ARF. *Ren Fail* 16: 3-17, 1994.
39. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM y cols.: Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney Int* 52: 886-894, 1997.
40. Bonventre JV, Weinberg JM: Kidney preservation *ex vivo* for renal transplantation. *Annu Rev Med* 43: 523-553, 1992.
41. Ip-Yam PC, Murphy S, Baines M: Renal function and proteinuria after cardiopulmonary bypass: the effects of temperature and mannitol. *Anesth Analg* 78: 842-7, 1994.
42. Beall AC, Holman MR, Morris GC: Mannitol-induced osmotic diuresis during vascular surgery. *Arch Surg* 86: 34-42, 1963.
43. Gubern JM, Sancho JJ, Simo J: A randomized trial on the effect of mannitol on postoperative renal function in patients with obstructive jaundice. *Surgery* 103: 39-44, 1988.
44. Homsí E, Barreiro MF, Orlando JM, Higa EM: Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Renal Failure* 19: 283-8, 1997.
45. Kantarci G, Vanholder R, Tuğlular S, Akin H, Koc M, Özenner C, Akoglu E: Acute renal failure due to crush syndrome during Marmara earthquake. *Am J Kidney Dis* 40 (4): 682-9, 2002.
46. Sever MS, Ereğ E, Vanholder R y cols.: Lessons learned from the catastrophic Marmara earthquake: factors influencing the final outcome of renal victims. *Clin Nephrol* 61 (6): 413-21, 2004.



CAPÍTULO 4.2

Utilización de Dopamina y Fenoldopam

4.2.1. *Papel de la Dopamina en la prevención secundaria del FRA*

G. García-Erauzkin

Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

ABSTRACT

THE ROLE OF DOPAMINE IN SECONDARY PREVENTION OF ARF

In normovolemic healthy subjects, low dose Dopamine (0.05-2.5 microgr/kg/min) results in renal vasodilation with an increase in renal blood flow and a decrease in proximal reabsorption of sodium with subsequent increase in diuresis and natriuresis. These findings and its hemodynamic effects have extended the idea that it could be useful for the management of patients with incipient or established Acute Renal Failure and as a result it has been considered an essential drug in Intensive Care Units.

However, clinical studies investigating the role of Dopamine in the prevention of Acute Renal Failure in severely ill patients have failed to find data which confirm its beneficial effect. In fact, wide evidence about its lack of effectiveness in the prevention and treatment of Acute Renal Failure is available. It may even cause Acute Renal Failure in normovolemic and hypovolemic subjects, and harmful effects at other levels.

Because of these reasons, the last systematic reviews on the role of low dose Dopamine in the management of Acute Renal Failure conclude that although it may increase diuresis in severely ill patients, it does not prevent nor improve Acute Renal Failure, and that its use as a renal protector must be given up.

RECOMMENDATION DEGREE: A

EVIDENCE LEVEL: I a

RESUMEN

PAPEL DE LA DOPAMINA EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL FRA

En sujetos sanos normovolémicos no anestesiados dosis bajas de Dopamina (0,05-2,5 microg/kg/min) producen vasodilatación renal con aumento del flujo sanguíneo renal y reducción de la reabsorción proximal de sodio con aumento de diuresis y natriuresis. Estos hallazgos han hecho muy popular la idea de que podría ser beneficiosa para el manejo de pacientes con FRA incipiente o establecido, lo cual, unido a sus efectos hemodinámicos contribuyó a que fuera considerada una droga esencial en UCI.

Sin embargo, los estudios clínicos que han investigado el papel de la Dopamina en la prevención del FRA en pacientes críticamente enfermos apenas han encontrado datos que avalen su efecto beneficioso. De hecho, se dispone de amplia evidencia de que la Dopamina es ineficaz en la prevención y tratamiento del FRA. Incluso parece claro que puede causar FRA en sujetos normo e hipovolémicos, además de producir efectos deletéreos a otros niveles.

Por estas razones, las últimas revisiones sistemáticas sobre el papel de la Dopamina a dosis de bajas en el manejo del FRA concluyen que aunque puede aumentar la diuresis en pacientes críticamente enfermos, no previene ni mejora el FRA, y que su uso como renoprotector debe ser abandonado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

NIVEL DE EVIDENCIA: I a

Introducción

Los hallazgos sobre los efectos de la Dopamina a dosis bajas en la función renal hicieron que desde los años 70 se hiciera popular la idea de que podría ser beneficiosa para el manejo de pacientes con FRA incipiente o establecido, por lo que llegó a ser considerada una droga esencial en UCI tanto por sus efectos hemodinámicos como por sus presuntos efectos protectores en la función renal y en la perfusión de la mucosa esplácnica.

Sin embargo, mientras en sujetos sanos normovolémicos no anestesiados dosis bajas de Dopamina (0,05-2,5 microg/kg/min) producen vasodilatación renal con aumento del flujo sanguíneo renal y reducción de la reabsorción proximal de sodio con aumento de diuresis y natriuresis¹, en sujetos críticamente enfermos o anestesiados estos efectos no son nada claros.

Efectos de la dopamina sobre la función renal en animales de experimentación y humanos sanos

A dosis de 0,5-2 microg/kg/min la Dopamina muestra efectos primariamente dopaminérgicos; a dosis de 2-5 microg/kg/min efectos predominantemente dopaminérgicos (80-100%) pero también algunos beta-adrenérgicos (5-20%); a dosis de 5-10 microg/kg/min predominan los efectos beta-adrenérgicos y empiezan a aparecer progresivamente los alfa-adrenérgicos; a dosis de 10-20 microg/kg/min producen efectos alfa y beta-adrenérgicos². Sin embargo, existe una enorme variabilidad entre individuos en los efectos de cada dosis, así como en el aclaramiento de Dopamina, que en pacientes críticamente enfermos es mucho menor que en sanos³.

A dosis bajas la Dopamina actúa sobre los receptores de la dopamina tipo 1 (DA 1) y tipo 2 (DA 2). El efecto sobre los DA 1 en la vasculatura renal produce vasodilatación con aumento del flujo plasmático renal⁴, mientras en los túbulos proximal, colectores corticales y rama ascendente del Asa de Henle produce inhibición de la actividad de la Na/K adenosin trifosfatasa, reduciendo la reabsorción de sodio e induciendo así natriuresis y diuresis⁵. Por su parte, el estímulo de los DA 2 en las terminales nerviosas presinápticas inhibe la liberación de noradrenalina⁴, bloqueando la vasoconstricción mediada por ésta^{6,7}, mientras en que en los túbulos colectores de la médula interna estimula la producción de PGE2, que antagoniza los efectos de la hormona antidiurética resultando en lavado del área medular con aumento del aclaramiento de agua libre⁸.

Sin embargo, la Dopamina induce redistribución de flujo sanguíneo renal incrementando el flujo sanguí-

neo cortical, mientras la PGE2 estimula el flujo en la médula interna, de forma que se produce un shunt de sangre lejos de la médula externa, que es un área metabólicamente muy activa y por tanto susceptible de daño isquémico, por lo que este efecto puede ser perjudicial en el FRA⁵.

Efectos de la dopamina sobre la función renal en pacientes críticos o anestesiados

Pese a los aparentes efectos protectores en la función renal que se observan en individuos sanos, los estudios clínicos que han investigado el papel de la Dopamina en la prevención del FRA en pacientes críticamente enfermos apenas han encontrado evidencia de su efecto beneficioso. Los trabajos iniciales mostraron gran inconsistencia, en relación a la ausencia de grupos control, y de aleatorización, al escaso número de pacientes y a la heterogenicidad de la población estudiada, la dosis usada, la duración del tratamiento o el diseño⁹.

Recientemente disponemos de datos más fiables que suponen una amplia evidencia de que la Dopamina es ineficaz en la prevención y tratamiento del FRA. Incluso parece claro que puede causar FRA en sujetos normo e hipovolémicos, además de producir efectos deletéreos a otros niveles, como reducir el flujo sanguíneo de mucosas reduciendo así la motilidad gástrica, suprimir la secreción y función de hormonas pituitarias agravando el catabolismo y la disfunción inmune y produciendo hipopituitarismo central, dificultar la ventilación, etc.⁹.

Esta falta de eficacia se observa en el primer gran estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo¹⁰, en los meta-análisis de Bellomo y cols., sobre 24 estudios y más de 1.000 pacientes¹⁰, Kellum y Decker sobre 58 estudios y 2.149 pacientes¹¹, Maric sobre 15 estudios y 970 pacientes¹² o Friedrich sobre 61 estudios y 3.359 pacientes¹³ ninguno de los cuales encuentra beneficio ni en mortalidad ni en efecto sobre la función renal, más allá de un aumento de la diuresis en un 24%, y una mejoría de la creatinina y su aclaramiento en un 5% en el primer día para no mostrar efectos significativos en siguientes días, y sin observarse efecto en mortalidad, necesidad de terapia sustitutiva o efectos adversos.

Por estas razones, las últimas revisiones sistemáticas sobre el papel de la Dopamina a dosis de bajas en el manejo del FRA concluyen que aunque puede aumentar la diuresis en pacientes críticamente enfermos, no previene ni mejora el FRA. Además dicho aumento de diuresis puede incrementar el riesgo de FRA en pacientes normo e hipovolémicos. Por todo ello su uso como renoprotector debe ser abandonado^{9,14-16}.

Conclusiones

Mientras en sujetos sanos normovolémicos dosis bajas de Dopamina producen aumento del flujo sanguíneo renal y aumento de diuresis y natriuresis, en

sujetos críticamente enfermos, sépticos o quirúrgicos no sirve para prevenir el Fracaso Renal Agudo ni para mejorar su evolución, mientras que puede presentar efectos perjudiciales, por lo que no hay base alguna para su uso con este fin.



4.2.2. *Papel del Fenoldopam en la prevención secundaria del Fracaso Renal Agudo*

G. García-Erauzkin

Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

ABSTRACT

THE ROLE OF FENOLDOPAM IN SECONDARY PREVENTION OF ARF

Fenoldopam is a drug introduced as an anti-hypertensive drug which, through the stimulation of type I dopaminergic renal receptors, causes vasodilation thus increasing renal plasma flow and glomerular filtration rate in a dose-dependent way; its capacity to generate vasodilation is six times higher than that of Dopamine. It also increases diuresis and natriuresis.

The main differences with Dopamine are the fact that it does not cause disturbances in cardiac rhythm, its plasma levels correlate well with the infusion rhythm, and it may be delivered through a peripheral vein in a safe way. Its protector effects are seen at a dose of 0.03 a 0.05 microgr/kg/min. Its harmful effects seem to be minimal.

Studies on the role of Fenoldopam in patients with incipient Acute Renal Failure (or at risk of) Acute Renal Failure are available and seem to show a beneficial effect, although not always in a clear way, so wider evidence is necessary.

RESUMEN

PAPEL DEL FENOLDOPAM EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL FRA

El Fenoldopam es una sustancia presentada inicialmente como hipotensor que, mediante la estimulación de los receptores renales dopaminérgicos tipo 1, produce vasodilatación incrementando así el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular de forma lineal dosis-dependiente, siendo seis veces más potente que la Dopamina en causar vasodilatación renal. También aumenta la diuresis y la natriuresis.

Como diferencias con la Dopamina no actúa sobre la contractilidad miocárdica por lo que no produce taquiarritmias ni taquicardia, sus niveles plasmáticos se correlacionan estrechamente con el ritmo de infusión, y puede ser infundida de forma segura a través de una vena periférica. Los efectos renoprotectores se ven a dosis de 0,03 a 0,05 microgr/kg/min. Por otro lado, sus efectos secundarios se consideran mínimos.

Se dispone ya de estudios randomizados respecto al papel del Fenoldopam en pacientes con FRA incipiente o a riesgo de padecerlo, tendiendo a mostrar un efecto beneficioso si bien no siempre de forma concluyente, por lo que hacen falta mayor evidencia.

Introducción

La búsqueda de sustancias que mostraran las potenciales ventajas de los agonistas dopaminérgicos sin presentar efectos adversos sobre la función cardíaca atrajo la atención sobre el Fenoldopam, sustancia presentada inicialmente como hipotensor que parece reducir la Presión Arterial de forma dosis-dependiente mientras preserva el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular, sin efectos sobre la contractilidad miocárdica, y que es considerada un vasodilatador selectivo de lechos renal y mesentérico¹⁷.

Características funcionales del fenoldopam

En perros aumenta el flujo cortical y medular renal e inhibe el transporte de sodio en la región mTAAL de la nefrona, reduciendo la utilización de O₂, a diferencia de otros renovasodilatadores como el Péptido Natriurético Auricular y la Dopamina, que no aumentan el flujo medular.

En sujetos normotensos se comporta como agonista selectivo de los receptores DA1 actuando post-sinápticamente; de esta forma produce vasodilatación incrementando así el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular de una forma lineal dosis-dependiente¹⁷, siendo seis veces más potente que la Dopamina en causar vasodilatación renal^{18,19}. También aumenta la diuresis y la natriuresis^{19,20}, incluso en ausencia de vasodilatación, probablemente por efecto directo en túbulo proximal¹⁸. No tiene actividad sobre receptores dopaminérgicos DA2 ni sobre alfa ni beta adrenérgicos²⁰. Por esto último no actúa sobre la contractilidad miocárdica; al carecer del efecto inotrope positivo de la Dopamina es menos arritmogénico que ésta y no produce taquiarritmias ni taquicardia, ni aún a dosis crecientes. Además, su perfil farmacocinético es predecible, ya que sus niveles plasmáticos se correlacionan estrechamente con el ritmo de infusión²¹. Otra potencial ventaja sobre la Dopamina es la posibilidad de ser infundida de forma segura a través de una vena periférica. Los efectos renoprotectores se ven a dosis de 0,03 a 0,05 microg/kg/min.

Por otro lado, pese a no tener efecto inotrope puede dar taquicardia refleja si hay vasodilatación rápida, aunque suele ser leve, y puede también causar aumento de la presión intraocular¹⁷, pero sus efectos secundarios se consideran mínimos²².

Efectos del fenoldopam en la prevención y tratamiento del FRA

El carácter reciente del comienzo de la utilización clínica del Fenoldopam ha impedido hasta hace

pocos años disponer de suficiente evidencia sobre su utilidad práctica como renoprotector. Además de su potencial papel en la prevención de la nefropatía aguda por contraste, tema desarrollado en otro capítulo de estas guías, estudios preliminares ya sugerían que el fenoldopam previene el FRA post-operatorio en pacientes con cirugía de aneurisma abdominal o by-pass coronario, pero hacían falta más estudios aleatorizados.

Recientemente se han publicado cuatro estudios aleatorizados y controlados, con resultado clínico variable. Dos de ellos estaban controlados con placebo y en ambos se encuentra menor severidad en el deterioro de función renal con Fenoldopam^{23,24}, si bien de forma no significativa en uno de ellos²⁴. En los otros dos se comparaba el Fenoldopam con dosis bajas de Dopamina; aquí los resultados son contradictorios, puesto que mientras uno de ellos encuentra mayor mejoría en función renal y mejoría de la perfusión renal en el grupo con Fenoldopam sin efectos hemodinámicos adversos²⁵, el otro no detecta ninguna diferencia en incidencia de FRA, pico de creatinina, duración de estancia en UCI y en hospital ni en mortalidad²⁶.

Conclusiones

El Fenoldopam parece presentar un papel prometedore en la prevención secundaria del FRA, principalmente gracias a su potente efecto vasodilatador renal y a sus escasos efectos secundarios, pero aún es necesaria una mayor evidencia científica de dicho papel.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonald RH, Goldberg LI, McNay JL y cols.: Effect of dopamine in man: augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow. *J Clin Invest* 43: 1116-24, 1964.
2. D'Orio V, El Allaf D, Juchmes J y cols.: The use of low doses of dopamine in intensive care medicine. *Arch Int Physiol Biochim* 92: S11-20, 1984.
3. Juste RN, Moran L, Hooper J y cols.: Dopamine clearance in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1217-20.
4. Lee RW, Di Giantomasso D, May C, y cols.: Vasoactive drugs and the kidney. Best Practice & Research. *Clin Anaesthesiol* 18 (1): 53-74, 2004.
5. Seri I, Kone BC, Gullans SR y cols.: Locally formed dopamine inhibits Na⁺-K⁺-ATPase activity in rat renal cortical tubule cells. *Am J Physiol* 255: F666-73, 1988.
6. Richer M, Robert S, Lebel M: Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man. *Crit Care Med* 24: 1150-6, 1996.
7. Hoogenberg K, Smit AJ, Girbes AR: Effects of low-dose dopamine on renal and systemic hemodynamics during incremental norepinephrine infusion in healthy volunteers. *Crit Care Med* 26: 260-5, 1998.

G. GARCÍA-ERAUZKIN

8. Hubbard PC, Henderson IW: Renal dopamine and the tubular handling of sodium. *J Mol Endocrinol* 14: 139-55, 1995.
9. Debaveye YA, Van den Berghe GH: Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 98 (2): 461-8, 2004.
10. Bellomo R, Chapman M, Finfer S y cols.: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial —Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356: 2139-43, 2000.
11. Kellum JA, Decker JM: Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 29: 1526-31, 2001.
12. Marik PE: Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med* 28: 877-83, 2002.
13. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J: Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 142 (7): 510-24, 2005.
14. Needham E: Management of acute renal failure. *Am Fam Physician* 72 (9): 1739-46, 2005.
15. Jones D, Bellomo R: Renal-dose dopamine: from hypothesis to paradigm to dogma to myth and, finally, superstition? *J Intensive Care Med* 20 (4): 199-211, 2005.
16. Girbes AR: Prevention of acute renal failure: role of vaso-active drugs, mannitol and diuretics. *Int J Artif Organs* 27 (12): 1049-5, 2004.
17. Mathur VS, Swan SK, Lambrecht LJ y cols.: The effects of Fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. *Crit Care Med* 27: 1832-1837, 1999.
18. Lokhandwala MF: Preclinical and clinical studies on the cardiovascular and renal effects of fenoldopam: a DA-1 receptor agonist. *Drug Devel Res* 10: 123-34, 1987.
19. Reddy VG: Prevention of postoperative acute renal failure. *J Postgrad Med* 48 (1): 64-70, 2002.
20. Kellum JA, Decker JM: Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 29: 1526-1531, 2001.
21. Brogden RN, Markham A: Fenoldopam: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and intravenous clinical potential in the management of hypertensive urgencies and emergencies. *Drugs* 54: 634-50, 1997.
22. Sladen RN: Will this magic bullet fly true? *Crit Care Med* 29 (4): 911-3, 2001.
23. Morelli A, Ricci Z, Bellomo R y cols.: Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Crit Care Med* 33 (11): 2451-6, 2005.
24. Tumlin JA, Finkel KW, Murray PT y cols.: Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis* 46 (1): 26-34, 2005.
25. Brienza N, Malcangi V, Dalfino L y cols.: A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit Care Med* 34 (3): 707-14, 2006.
26. Bove T, Landoni G, Calabro MG y cols.: Renoprotective action of fenoldopam in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *Circulation* 111 (24): 3230-5, 2005.



CAPÍTULO 4.3

Utilización de noradrenalina y vasopresina en la prevención secundaria y el manejo conservador del fracaso renal agudo

J. A. Sánchez-Izquierdo

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

ABSTRACT

The secondary renal lesion in the context of ARF is defined as «any renal additional damage that is developed in the course of a primary renal damage». The nature of the prevention of the secondary damage depends on the method that ARF has generated. Many times, in fact, it is totally impossible to differentiate the secondary damage of the primary one; for what the measures of prevention should go guided to protect the kidney in an evolutionary way, preventing the secondary damage and altering the natural sequence of the primary insult.

The hipoperfusión phenomena and ischemia are hence the lesion mechanisms that are generally in the genesis of the renal dysfunction, they will be our primary objective of prevention. The mean arterial pressure (MAP) is the first potential objective of performance. Level III evidence exists that tells us that a low systolic pressure (<80 mmHg) (it calculates equivalent to a MAP > 65 mmHg) is an independent factor associated to the increase of risk of developing ARF. Small series of cases and randomized studies (level evidence II) demonstrate a relationship between the increment of MAP and improvement of the renal function in some clinical contexts. However, also level evidence II tell us that elevations above 65 mmHg of MAP in the context of the septic shock with ARF, don't get improvements in the short term creatinine clearing. A more recent small randomized study compares in a controlled way if superior MAP to 85 mmHg is better than MAP > 65 mmHg (using noradrenaline) in the renal evolution of the septic (14 patients in each arm) patients. They are not differences among the two units.

We could complete our initial recommendations saying that we should preserve the renal perfusion by means of the optimization of GC, MAP and the volume intravascular (recommendation Grade E). We should not use drugs that induce renal selective vasodilación (Grade A). The vasopressors should begin insured once a vascular fill was appropriate (Grade E); epinephrine and fenilefrine should not be used as agents of first line (Grade D); the dobutamine is the election agent to increase the cardiac output (Grade E).

It exists a randomized-controlled (level evidence II) small study that compares the noradrenaline with the dopamine (alpha dose) in 32 consecutive patients with septic shock. The authors demonstrate that the noradrenaline is able to restore MAP of the patients better than the dopamine in a significant way, and that said objective associates with a significant increment of the diuresis. Even, the noradrenaline association in 10 patients of the eleven in that the dopamine had been ineffective, is able to reverse the situation. The noradrenaline is the election drug to reverse the shock situation in our patients (Recommendation grade C). It doesn't exist evidence that to reverse the arterial hypotension with NA has a detrimental effect on the mesenteric or renal perfusion. In fact, data of experimentation animals show an increment of the renal flux with the use of NA to reverse the septic shock.

Vasopresine (VP) is an endogenous stress hormone whose secretion is important before shock states. The logic of its use in the critical patient is the existence of an endogenous deficit of the same one in the context of the distributive shock, and that its exogenous administration can restore the vascular tone. This drug can be effective to reverse the shock when the catecholamines are ineffective, especially in the context of the sepsis. Although there are several works that have studied the potential effect presor of VP in patients with septic shock, none of them has demonstrated a positive effect so far in the mortality of the patients, although all seem to demonstrate a hemodynamic benefit and in the urinary flux.

Enough evidence doesn't exist, because, in the current moment to know which the paper of the vasopresina is in the secondary prevention and the conservative handling of the renal acute failure.

RESUMEN

La lesión renal secundaria en el contexto del FRA se define como «cualquier daño renal adicional que se desarrolla en el transcurso de un daño renal primario». La naturaleza de la prevención del daño secundario depende del proceso que ha generado el FRA. Muchas veces, de hecho, es completamente imposible diferenciar el daño secundario del primario; por lo que las medidas de prevención deben ir encaminadas a proteger el riñón de forma evolutiva, previniendo el daño secundario y alterando la secuencia natural del insulto primario.

Los fenómenos de hipoperfusión e isquemia son los mecanismos de lesión que generalmente se encuentran en la génesis de la disfunción renal, por ello, deberán ser nuestro objetivo primario de prevención. La presión arterial media (PAM) es el primer objetivo potencial de actuación. Existe evidencia de nivel III que nos dice que una PA sistólica (PAS) inferior a 80 mmHg (cifra equivalente a una PAM > 65 mmHg) es un factor independiente asociado al aumento de riesgo de desarrollar FRA. Existen así mismo pequeñas series de casos y estudios aleatorizados cruzados (evidencia de nivel II) que demuestran una relación entre el incremento de la PAM y mejoría de la función renal en algunos contextos clínicos. Sin embargo, también evidencia de nivel II nos dice que elevaciones por encima de 65 mmHg de PAM en el contexto del shock séptico con FRA, no consiguen mejorías en el aclaramiento de creatinina a corto plazo. Un pequeño estudio randomizado más reciente compara de forma controlada si la PAM superior a 85 mmHg es mejor que la PAM > 65 mmHg (usando noradrenalina) en la evolución renal de los pacientes sépticos (14 pacientes en cada brazo). No se encuentran diferencias entre los dos grupos.

Podríamos completar nuestras recomendaciones iniciales diciendo que debemos preservar la perfusión renal mediante la optimización del GC, la PAM y el volumen intravascular (Grado de recomendación C). No deberíamos utilizar fármacos que induzcan vasodilatación renal selectiva (Grado A). Los vasopresores deben iniciarse una vez asegurado un relleno vascular adecuado (Grado C); epinefrina y fenilefrina no deben usarse como agentes de primera línea (Grado B); la dobutamina es el agente de elección para incrementar el gasto cardíaco (Grado C).

Existe un pequeño estudio randomizado-controlado (evidencia de nivel II) que compara la noradrenalina con la dopamina a dosis alfa en 32 pacientes consecutivos con shock séptico. Los autores demuestran que la noradrenalina consigue restaurar la PAM de los pacientes mejor que la dopamina de forma significativa, y que dicho objetivo se asocia con un incremento significativo de la diuresis. Incluso, la asociación de noradrenalina en 10 pacientes de los once en que la dopamina había sido inefectiva, consigue revertir la situación. La noradrenalina es, pues, la droga de elección para revertir la situación de shock en nuestros pacientes (Recomendación de grado B). No existe evidencia de que revertir la hipotensión arterial con NA tenga un efecto perjudicial sobre la perfusión mesentérica o renal. De hecho, datos de experi-

PREVENCIÓN SECUNDARIA Y MANEJO CONSERVADOR DEL FRA
Utilización de noradrenalina y vasopresina en la prevención secundaria...

mentación animal muestran un incremento del flujo renal con el uso de la NA para revertir el shock séptico.

La Vasopresina (VP) es una hormona de estrés endógena cuya secreción es importante ante estados de shock. La lógica de su uso en el paciente crítico es la existencia de un déficit endógeno de la misma en el contexto del shock distributivo, y que su administración exógena puede restaurar el tono vascular. Esta droga puede ser efectiva para revertir el shock cuando las catecolaminas son inefectivas, especialmente en el contexto de la sepsis. Aunque son varios los trabajos que han estudiado el potencial efecto presor de la VP en pacientes con shock séptico, ninguno de ellos ha demostrado hasta la fecha un efecto positivo en la mortalidad de los pacientes, aunque todos parecen demostrar un beneficio hemodinámico y en el flujo urinario.

No existe evidencia suficiente, pues, en el momento actual para conocer cuál es el papel de la vasopresina en la prevención secundaria y el manejo conservador del fracaso renal agudo.

PAPEL DE LA NORADRENALINA EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA Y EL MANEJO CONSERVADOR DEL FRA

Introducción

La lesión renal secundaria en el contexto del FRA se define como «cualquier daño renal adicional que se desarrolla en el transcurso de un daño renal primario». La naturaleza de la prevención del daño secundario depende del proceso que ha generado el FRA. Muchas veces, de hecho, es completamente imposible diferenciar el daño secundario del primario; por lo que las medidas de prevención deben ir encaminadas a proteger el riñón de forma evolutiva, previniendo el daño secundario y alterando la secuencia natural del insulto primario.

Los fenómenos de hipoperfusión e isquemia son los mecanismos de lesión que generalmente se encuentran en la génesis de la disfunción renal. Por ejemplo, la relación entre sepsis y FRA está claramente documentada, detectándose esta complicación en el 19% de casos de sepsis, el 23% de sepsis grave y más del 50% del shock séptico¹⁻³. La hipovolemia, absoluta o relativa, es otro factor de riesgo significativo para el desarrollo de FRA⁴. En cualquier caso, en ausencia de otros factores predisponentes, el desarrollo de FRA es poco frecuente^{5,6}.

Ante situaciones de hipoperfusión (hipovolemia, hipotensión, bajo gasto, vasodilatación...) la respuesta de adaptación renal se basa en una regulación del flujo renal y el filtrado glomerular (FG) para mantener éste en un nivel constante. Si esta situación se mantiene u otros insultos se suman al proceso, el fallo de los mecanismos de compensación determina fenómenos de vasoconstricción severa, daño celular y el desarrollo de disfunción renal establecida: necrosis tubular aguda (NTA). La hipoperfusión será por tanto nuestro primer objetivo de prevención.

Existen varios objetivos potenciales (fisiológicos o farmacológicos) para conseguir una eventual prevención secundaria. Los principales serían la presión arterial, el gasto cardíaco, el volumen intravascular y el flujo sanguíneo renal⁷.

La presión arterial media (PAM) es el primer objetivo potencial de actuación. Para conseguir este objetivo deberíamos saber en primer lugar si existe una PAM diana para prevenir el daño secundario en el FRA, ya que podemos modificar ésta farmacológicamente. Tras una revisión de la literatura, vemos que no existe una evidencia clara que nos permita hacer una recomendación firme en este contexto. Sin embargo, existe evidencia de nivel III que nos

dice que una PA sistólica (PAS) inferior a 80 mmHg (cifra equivalente a una PAM > 65 mmHg) es un factor independiente asociado al aumento de riesgo de desarrollar FRA⁸.

La PAM requerida para mantener una adecuada presión de perfusión renal puede variar en función de la patología del paciente, las comorbilidades del mismo e incluso del momento evolutivo. Existen pequeñas series de casos y estudios randomizados cruzados (evidencia de nivel II) que demuestran una relación entre el incremento de la PAM y mejoría de la función renal en pacientes con síndrome hepatorenal⁹⁻¹⁶. También evidencia de nivel II nos dice que elevaciones por encima de 65 mmHg de PAM en el contexto del shock séptico con FRA, no consiguen mejorías en el aclaramiento de creatinina a corto plazo¹⁷.

En cuanto al gasto cardíaco (GC), sabemos que un GC bajo induce isquemia renal y reducción del filtrado glomerular; típico en el shock cardiogénico. Tras cirugía cardíaca^{18,19}, el GC alterado también es un factor de riesgo para el desarrollo del FRA. Sin embargo, no existe evidencia del nivel diana adecuado; aunque la obtención de niveles suprafisiológicos de GC no tiene beneficios.

La hidratación se muestra como el eje central de las estrategias de prevención; pero tampoco en este caso (al igual que con la normalización de parámetros hemodinámicos) podemos definir unos objetivos concretos. Una aproximación que podría considerarse adecuada es la adopción de las recomendaciones existentes para el manejo del paciente con sepsis grave²⁰. Tampoco se puede actualmente aconsejar el uso de soluciones específicas (coloides frente a cristaloides) para el aporte de volumen en el paciente séptico, ya que hasta el momento ningún estudio ha podido demostrar beneficio a favor de una u otra solución²¹ y, aunque se ha señalado una mayor incidencia de disfunción renal en pacientes resucitados con soluciones de almidón comparados con pacientes resucitados con gelatinas, un ensayo clínico realizado recientemente y basado en el uso de una formulación actual de almidón no ha podido confirmar estos resultados²².

Finalmente, el control directo del flujo sanguíneo renal con intervención farmacológica presenta un objetivo buscado largamente en prevención primaria y secundaria del FRA. Existe un alto nivel de evidencia de la ausencia de beneficio de diferentes drogas en este contexto, y que serán revisadas en otros apartados de esta guía. Parece, pues, que el mantenimiento de la PAM por encima de los niveles antes mencionados es la mejor forma de adecuar el flujo renal; aunque el tratamiento deberá ser individualizado a la situación clínica del paciente y el momento evolutivo.

Podríamos iniciar nuestras recomendaciones iniciales^{7,23} diciendo que debemos preservar la perfusión renal mediante la optimización del GC, la PAM y el volumen intravascular (Grado de recomendación C). No deberíamos utilizar fármacos que induzcan vasodilatación renal selectiva (Grado A).

Esquemáticamente, las drogas adrenérgicas son capaces de restaurar la circulación a través de sus efectos sobre los receptores alfa-adrenérgicos (vasoconstricción), beta-adrenérgicos (inotropismo) o sobre ambos²⁴. El efecto de una catecolamina o amina simpaticomimética en los diferentes órganos diana depende de: 1º, la concentración de receptores alfa, beta y dopa y sus subtipos (en bronquios, por ejemplo, hay receptores beta-2 que broncodilatan con adrenalina e isoproterenol; en los vasos cutáneos hay receptores alfa que vasoconstruyen con adrenalina y noradrenalina; y en los vasos musculares hay receptores beta-2 y alfa, por lo que la dobutamina dilata siempre pero la adrenalina dilata a dosis baja y constriñe con altas); 2º, los reflejos homeostáticos generados, como la estimulación alfa que suprime el núcleo barorreceptor y libera el parasimpático produciendo bradicardia; y 3º, niveles de AMPc citoplasmáticos (que en la insuficiencia cardíaca pueden estar disminuidos y disminuye el efecto adrenérgico). Los receptores beta en la insuficiencia cardíaca están disminuidos en número y densidad, y su estimulación es menos eficaz.

La elección de uno u otro agente adrenérgico debería basarse en la patología del paciente y en la respuesta específica de un paciente concreto en un momento preciso. En el contexto de la sepsis, por ejemplo, la función de los receptores adrenérgicos está alterada (desensibilización), así como hay cambios en la densidad habitual de los receptores; ello hace que la respuesta individual a las diferentes catecolaminas sea impredecible²⁵⁻²⁷.

Efectos de la noradrenalina

La noradrenalina (NA) es una catecolamina endógena de las terminaciones sinápticas. Sólo supone un 10-20% de catecolaminas adrenales. Su acción se deriva del potente efecto alfa (menor que adrenalina) y beta-1 (equivalente a adrenalina); siendo despreciable su efecto beta-2.

Acciones: La NA²⁸ aumenta la PA sistólica y algo menos la diastólica, con lo que aumenta la presión de pulso. El gasto cardíaco (GC) se mantiene o disminuye por el aumento de la resistencia vascular sistémica (RVS). El reflejo vagal compensador produce enlentecimiento de FC y como consecuencia au-

menta el volumen sistólico. En las coronarias aumenta el flujo por un efecto vasodilatador como la adrenalina; y por un marcado aumento de la PAM. El aumento de la RVS es por vasoconstricción del lecho muscular, renal, hepático y mesentérico. A diferencia de la adrenalina, las dosis bajas no inducen disminución de la PAM por vasodilatación. La volemia disminuye por pérdida a tercer espacio por vasoconstricción postcapilar. Posee además escasos efectos metabólicos y glandulares.

Indicaciones: Shock con bajas resistencias. En el shock séptico aumenta la presión de perfusión precozmente y revierte la oliguria (a pesar de que disminuye el flujo renal, la vasoconstricción parece aumentar la presión de perfusión y la filtración glomerular), por lo que se considera el fármaco de elección tras reponer volumen.

Efectos secundarios y adversos: Ansiedad, palpitaciones, temblor, cefalea. Arritmias supra y ventriculares que pueden ser graves durante la anestesia con gases. La respuesta presora puede ser peligrosa en los hipertiroideos e hipertensos previos. Taquicardia y bradicardia. Una vez controlada la PA y alcanzados niveles normales, se debe ser cuidadoso con la dosis para evitar isquemia mesentérica, renal y de extremidades. La extravasación en el lugar de inyección puede desencadenar necrosis (se contrarresta con un antagonista alfa-1 como fentolamina). Durante el embarazo estimula las contracciones uterinas.

Utilidad de la noradrenalina en el paciente crítico

El propósito del uso de una droga vasoactiva en el paciente crítico es restaurar la presión de perfusión tisular en los estados de shock. La mayor parte de los estados de shock se caracterizan por un descenso en la PA y el gasto cardíaco, asociado a una profunda vasoconstricción de la circulación periférica²⁹. Su manejo va encaminado a mantener el transporte de oxígeno a los tejidos, así como a la elevación de la PAM a un nivel que permita mantener la presión de perfusión a los mismos. Cuando la PAM desciende por debajo de un valor crítico, se produce una pérdida de la autorregulación, que conduce a la hipoperfusión y el fracaso orgánico.

En este contexto, la utilidad de la NA parece contrastada frente a otros fármacos vasoactivos. Se ha comparado su efecto respecto al de la adrenalina en varios modelos de experimentación^{30,31}, comprobando que la NA carece de los efectos secundarios sistémicos (hiperlactacidemia y acidosis, descenso

del flujo portal, aumento del gradiente de PCO₂ gástrico, etc.) de la adrenalina utilizada para conseguir los mismos objetivos hemodinámicos. Tanto la NA como la vasopresina poseen ventajas en la supervivencia en estos modelos animales.

Recientemente se ha publicado un consenso basado en la evidencia del uso de vasopresores e inotrópicos en el shock séptico, causa más frecuente de shock distributivo^{20,29}. Los autores realizan las siguientes recomendaciones²⁹: Los vasopresores deben iniciarse una vez asegurado un relleno vascular adecuado; epinefrina y fenilefrina no deben usarse como agentes de primera línea; la dobutamina es el agente de elección para incrementar el gasto cardíaco.

Papel de la noradrenalina en el FRA

Cuando un paciente entra en shock, el flujo sanguíneo sistémico y regional se ven alterados. El organismo dirige el flujo sanguíneo de forma preferencial hacia órganos «vitales», como el cerebro y el corazón; mientras que disminuye el flujo hacia otras regiones como la mesentérica. Aunque la redistribución sanguínea puede ser salvadora a corto plazo, la hipoperfusión de otros territorios conduce a anomalías metabólicas que conducen y perpetúan la situación de DMO³². Debido a este papel de los territorios mesentérico y renal, varios estudios han estudiado el efecto específico de las drogas vasoactivas en los mismos. Mientras los agentes presores pueden elevar la PAM y el gasto cardíaco, pueden hacerlo afectando en mayor o menor medida a estos territorios «secundarios».

Tras los comienzos del uso generalizado de la NA en este contexto, muchos clínicos valoraban el potencial efecto perjudicial de este fármaco en la circulación mesentérica, basándose en los resultados de experiencias sobre animales normotensos. Sin embargo, no existe evidencia de que revertir la hipotensión arterial con NA tenga un efecto perjudicial sobre la perfusión mesentérica o renal. De hecho, datos de experimentación animal muestran un incremento del flujo renal con el uso de la NA para revertir el shock séptico³³; en un modelo de shock hiperdinámico por infusión de *Escherichia coli*^{34,35} en el que tras la infusión bacteriana aparecía un cuadro de hipotensión asociada a un incremento del GC y del flujo sanguíneo mesentérico, en los animales tratados con noradrenalina frente a placebo, aparecía una elevación de la PAM sin cambio significativo del flujo sanguíneo mesentérico. En modelos animales que comparan el efecto de la NA frente a la dopamina³⁶ para mantener presiones adecuadas, la dopamina muestra un peor balance ener-

gético hepático. Cuando en estos modelos animales se compara la asociación de NA con dobutamina³⁷ frente a la NA sola o con dopamina, se aprecia que esta asociación es la que conlleva mejores resultados sobre el flujo mesentérico y mayor tiempo de supervivencia. Por otro lado, estudios en humanos comprueban una mejoría en el nivel de PCO₂ en mucosa gástrica cuando la hipotensión era corregida con NA³⁸.

Existe un pequeño estudio randomizado-controlado (evidencia de nivel II) que compara la noradrenalina con la dopamina a dosis alfa en 32 pacientes consecutivos con shock séptico. Los autores demuestran que la noradrenalina consigue restaurar la PAM de los pacientes mejor que la dopamina de forma significativa, y que dicho objetivo se asocia con un incremento significativo de la diuresis³⁹. Incluso, la asociación de noradrenalina en 10 pacientes de los once en que la dopamina había sido inefectiva, consigue revertir la situación. Un pequeño estudio randomizado más reciente⁴⁰ compara de forma controlada si la PAM superior a 85 mmHg es mejor que la PAM > 65 mmHg (usando noradrenalina) en la evolución renal de los pacientes sépticos (14 pacientes en cada brazo). No se encuentran diferencias entre los dos grupos. Otros estudios también han demostrado la utilidad de la NA sobre la función renal de pacientes con shock séptico⁴¹⁻⁴⁵. Incluso, un estudio retrospectivo⁴⁶ encuentra que el uso de la NA se asociaba con una ventaja pronóstica comparada con cualquier otro vasopresor, cuando se valoraban pacientes con similar nivel de gravedad.

Conclusiones

Cuando se requieran fármacos vasoactivos para revertir la hipotensión arterial y la vasodilatación sistémica, la droga de elección es la noradrenalina (Recomendación de tipo C). Esta droga carece de efectos perjudiciales sobre la circulación mesentérica o renal, y presenta ventajas sobre la dopamina en este contexto. La PAM diana que debemos buscar se encuentra entre 65 y 85 mmHg.

PAPEL DE LA VASOPRESINA EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA Y EL MANEJO CONSERVADOR DEL FRA

Introducción

La vasopresina (VP) es un miembro relativamente reciente del armamento terapéutico para el shock,

aunque sus genes ancestrales han sido conservados a través de la evolución durante más de 700 millones de años. Durante muchos años fue denominada hormona antidiurética, debido a sus efectos en el túbulo renal distal; y sólo recientemente ha sido recuperada por sus efectos presores como potencialmente útil en el tratamiento del shock.

La VP es una hormona de estrés endógena cuya secreción es importante ante estados de shock. La lógica de su uso en el paciente crítico es la existencia de un déficit endógeno de la misma en el contexto del shock distributivo, y que su administración exógena puede restaurar el tono vascular⁴⁷.

Efectos de la vasopresina

En situaciones de shock, la hipotensión estimula la liberación de la VP, alcanzándose altas concentraciones en situaciones de parada cardíaca, hemorragia, anestesia epidural, shock séptico, o incluso en el ejercicio⁴⁸. Las altas concentraciones de VP causan vasoconstricción por varios mecanismos, que incluyen la activación de los receptores V1, la modulación de los canales de potasio sensibles al ATP, la modulación de la actividad del óxido nítrico y la potenciación de la acción de agentes adrenérgicos y otros agentes vasoconstrictores, que incluyen a la noradrenalina y la angiotensina II⁴⁹⁻⁵¹; ayudando a restaurar y mantener la presión arterial. La VP posee además un efecto vasodilatador paradójico, que depende de los diferentes lechos vasculares así como de la dosis y la duración de la exposición al efecto de la VP (este efecto está todavía poco aclarado).

Utilidad de la vasopresina en el paciente crítico

Los efectos presores de la VP han sido estudiados en varios grupos de pacientes con shock⁵²⁻⁵⁹. Argenziano y cols., randomizaron 10 pacientes con shock distributivo bajo tratamiento con catecolaminas tras la colocación de una asistencia ventricular izquierda al tratamiento con 0,1 U/min de VP o placebo. Los pacientes que recibieron VP incrementaron de forma significativa su PAM y sus resistencias sistémicas vasculares, así como redujeron sus necesidades de noradrenalina. Todos los pacientes que recibieron VP respondieron a ésta, independientemente de la concentración endógena de VP en el momento de la randomización. Los mismos resultados fueron referidos por estos autores en pacientes en shock tras ser sometidos a un trasplante cardíaco. Otros autores también han encontrado los mismos resultados. La administración profiláctica de VP

(0,03 U/min) antes del by-pass cardiopulmonar⁶⁰ disminuye la incidencia de hipotensión posterior y el uso de catecolaminas, así como reduce la estancia en la unidad de críticos tras la cirugía.

Aunque los pacientes sépticos suelen presentar inicialmente niveles elevados de vasopresina, hasta un tercio de los mismos tienen una deficiencia relativa de la misma en la evolución de la enfermedad⁶¹. Este hecho ha conducido a que se plantee su uso como agente de segunda línea en este contexto⁶². La vasopresina puede ser efectiva para revertir el shock cuando las catecolaminas son inefectivas, especialmente en el contexto de la sepsis^{63,64}. La utilización de VP en dosis bajas (0,05-0,10 U/min) sirve para conseguir unos niveles sanguíneos en torno a 150 pg/mL⁶⁵.

Aunque son varios los trabajos que han estudiado el potencial efecto presor de la VP en pacientes con shock séptico^{56,66-70} ninguno de ellos ha demostrado hasta la fecha un efecto positivo en la mortalidad de los pacientes, aunque todos parecen demostrar un beneficio hemodinámico y en el flujo urinario.

Existe pues cada vez más constancia de que su uso a dosis bajas, en conjunción con otros agentes, y no titulada como un agente vasoactivo, es seguro y efectivo; aunque algunos estudios ponen en duda su eficacia. Cuando se publiquen los resultados del recientemente completado estudio controlado VASST⁷¹, *Vasopressin and Septic Shock Trial*, que compara la VP con la NA en el contexto del shock séptico, analizando la mortalidad a los 28 días, mejorará la evidencia de su potencialidad.

Papel de la vasopresina en el FRA

Incluso a las dosis tan bajas de perfusión como las mencionadas anteriormente, la VP reduce el flujo mesentérico y renal. No existen estudios randomizados que comparen la utilidad de las catecolaminas frente a la VP o la asociación de VP y catecolaminas en la supervivencia de los pacientes en shock o en el desarrollo de FRA.

En experimentación animal se ha demostrado un descenso acusado del flujo ileal, de hasta un 76%, con el uso de VP⁷². Cuando se ha comparado su efecto comparado con el de la NA en el metabolismo esplácnico en un modelo de endotoxemia⁷³, con un nivel similar de PAM se ha visto una reducción significativa del flujo regional con el uso de la VP. Transporte y consumo de oxígeno se ven reducidos significativamente con la VP; aunque en un posterior estudio del mismo grupo⁷⁴ se aprecia que la asociación con dobutamina revierte la liberación esplácnica de lactato.

En humanos, el efecto de la VP sobre la perfusión intestinal de pacientes con shock séptico se ha valorado en dos estudios^{75,76}. El primero estudiando el efecto de asociar VP a la noradrenalina, y el segundo contraponiendo ambos agentes presores. En el primer ensayo, la asociación de la vasopresina inducía un incremento de la PAM aunque induciendo un descenso de la perfusión gastrointestinal, valorado por el gradiente de CO₂ gástrico/arterial. En el segundo, la PAM era similar entre grupos, pero el índice cardíaco descendía de forma significativa cuando se cambiaba la NA por la VP, así como aumentaba el gradiente de CO₂ mucoso gástrico.

La vasopresina posee una serie de efectos complejos en el riñón. Aunque puede disminuir la diuresis para mantener la volemia, puede también tener un efecto diurético en el shock séptico atribuible, al menos en parte, a un mayor efecto presor sobre la arteriola eferente que sobre la aferente⁷⁷. En un estudio de Sun y cols.⁷⁸ en un modelo experimental de shock séptico en ovejas, la infusión de VP, con o sin noradrenalina, inducía un mayor flujo urinario en los animales tratados. Otros estudios también han encontrado resultados similares^{67-69,79}.

Por otro lado, sus efectos secundarios sobre otros territorios, incluidas las alteraciones apreciadas en algunos estudios sobre la función hepática y sobre la cifra de plaquetas^{58,80,81} dejan abiertas las incógnitas sobre su utilidad en el manejo del paciente crítico.

Conclusiones

Los resultados de los estudios experimentales y clínicos con vasopresina en el shock séptico y otros contextos del paciente crítico son prometedores, aunque aún quedan muchas respuestas por obtener. Antes de poder recomendar el uso de la VP para uso rutinario en el shock, debemos esperar los resultados de estudios controlados (alguno de ellos recientemente completados) que nos confirmen si su uso se relaciona con un beneficio en la función orgánica y la mortalidad.

Futuro papel de la terlipresina y el metaraminol

La terlipresina (TP) es un análogo de la vasopresina, con una duración de acción superior, y que se encuentra bajo investigación para el tratamiento de la hipotensión refractaria al tratamiento vasopresor convencional. La vida media de la TP es de 6 horas, y la duración de su efecto de 2 a 10 horas (compa-

rado con la vida media de 6 minutos de la VP), y de aquí sus potenciales beneficios e inconvenientes.

Se ha publicado un estudio prospectivo y abierto de los efectos fisiológicos de la TP en 17 pacientes adultos con shock séptico resistente a la NA⁸². Los pacientes recibieron 1 ó 2 bolos de 1 mg de TP, consiguiendo un incremento significativo de la PAM con descenso de la frecuencia cardíaca, el índice cardíaco y el transporte de oxígeno. La circulación mesentérica no fue evaluada, pero se apreciaron incrementos en los niveles de bilirrubina y transaminasas. La función renal mejoró, con un aumento significativo del volumen urinario y del aclaramiento de creatinina. El lactato sérico descendió, y se pudieron retirar las catecolaminas convencionales en uso. También se ha estudiado⁷⁹ el efecto de un bolo de 1 mg de TP en 15 pacientes adultos con shock séptico resistente a la NA (estudio prospectivo y abierto). El efecto sobre la hemodinámica y la función renal fue similar al del estudio previo, encontrando además una mejoría en la perfusión mucosa gástrica.

El metaraminol (MT) es una droga simpaticomimética con efecto directo sobre los receptores vasculares adrenérgicos, y un mecanismo de acción indirecto relacionado con la liberación de noradrenalina endógena. Se comparó su efecto con el de la NA en un grupo de 10 pacientes sépticos⁸³. Ambos fármacos fueron capaces de mantener la PAM en niveles adecuados, sin diferencias significativas en el resto de la valoración hemodinámica. No existió correlación entre los niveles de ambos fármacos, sugiriendo un lugar de acción diferente entre ambos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kohan DE: Role of endothelin and tumor necrosis factor in the renal response to sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 9 (Supl. 4): 73-77, 1994.
2. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Journal of the American Medical Association* 273: 117-123, 1995.
3. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B: EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 30: 580-588, 2004.
4. Gibney RTN, Kellum JA, Leblanc M, Lieberthal W, Tumlin J: Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). 4th International Consensus Conference. *Primary Prevention of Acute Renal Failure*. En: www.adqi.net.
5. Rasmussen HH, Ibel LS: Acute renal failure. Multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med* 73: 211-218, 1982.
6. Zager RA: Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 60: 619-629, 1989.

PREVENCIÓN SECUNDARIA Y MANEJO CONSERVADOR DEL FRA
Utilización de noradrenalina y vasopresina en la prevención secundaria...

7. Bellomo R, Bonventre J, Macías W, Pinsky M: Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). 4th International Consensus Conference. Secondary Prevention of Acute Renal Failure. En: www.adqi.net.
8. Kohli HS, Bhaskaran MC, Muthukumar T y cols.: Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 15: 212-217, 2000.
9. Hadengue A, Gadano A, Moreau R y cols.: Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal síndrome. *J Hepatol* 29: 565-570, 1998.
10. Lenz K, Hortnagl H, Druml W, Holter H: Orinipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology* 101: 1060-1067, 1991.
11. Uriz J, Gines P, Cardenas A y cols.: Terlipressin plus albumin infusión: an effective and safe therapy of hepatorenal síndrome. *J Hepatol* 33: 43-48, 2000.
12. Lenz K, Hortnagl H, Druml W, Werner D, Papazian L, Perrin G: Beneficial effect of 8-ornithin vasopressin on renal dysfunction in decompensated cirrhosis. *Gut* 30: 90-96, 1989.
13. Alessandria C, Venon WD, Marzano A y cols.: Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal síndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14: 1363-1368, 2002.
14. Solanki P, Chawla A, Garg R y cols.: Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal síndrome: a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 18: 152-156, 2003.
15. Saner FH, Fruhauf NR, Scahfer RF y cols.: Terlipressin plus hydroxyethyl starch infusion: an effective treatment for hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15: 925-927, 2003.
16. Saner FH, Kavuk I, Lang H, Fruhauf NR: Terlipressin and gela fundin: safe therapy of hepatorenal syndrome. *Eur J Med Res* 27: 78-82, 2004.
17. Le Doux D, Astiz ME, Carpat CM, Rackow EC: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28: 2729-2732, 2000.
18. Suen WS, Mok CK, Chiu SW: Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Angiology* 49: 789-800, 1998.
19. Ranucci M, Soro G, Barzagui N y cols.: Fenoldopam prophylaxis of postoperative acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients. *Ann Thor Surg* 78: 1332-1337, 2004.
20. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H y cols.: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32: 858-873, 2004.
21. Finfer S, Bellomo R, Boyce N: SAFE Study Investigators: a comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350: 2247-2256, 2004.
22. Boldt J, Brenner T, Lehmann A y cols.: influence of two different volume replacement regimes on renal function in elderly patients undergoing cardiac surgery: comparison of a new starch preparation with gelatine. *Intensive Care Med* 29: 763-769, 2003.
23. Bellomo R, Bonventre J, Macías W, Pinsky M: Management of early acute renal failure: focus on post-injury prevention. *Curr Opin Crit Care* 11: 542-547, 2005.
24. Chernow B, Rainey TG, Lake CR: Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit Care Med* 10: 409-416, 1982.
25. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Carnio EC, Stabile AM, Batalhao ME: Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 21: 31-39, 1993.
26. Reinelt H, Fischer G, Vogt J y cols.: Dobutamine and dopamine and splanchnic metabolic response in septic shock. *Clin Intensive Care* 8: 38-41, 1997.
27. Asfar P, Hauser B, Radermacher P, Matejovic M: Catecholamines and vasopressin during critical illness. *Crit Care Clin* 22: 131-149, 2006.
28. Stanchina ML, Levy MM: Vasoactive drug use in septic shock. *Semin Respir Crit Care Med* 25: 673-681, 2004.
29. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE: Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 32: S455-S465, 2004.
30. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Giovannini I y cols.: Epinephrine induces tissue perfusion deficit in porcine endotoxin shock: evaluation by regional CO₂ content gradients and lactate-to-pyruvate ratios. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288: 586-592, 2005.
31. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM y cols.: Differing effects of epinephrine, norepinephrine and vasopressin on survival in a canine model of septic shock. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: 2545-2554, 2004.
32. Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW y cols.: Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock* 15: 1-10, 2001.
33. Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, Pinsky MR: Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1186-1192, 1999.
34. Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R: Norepinephrine and vital organ blood flow during experimental hyperdynamic sepsis. *Intensive Care Med* 29: 1774-1781, 2003.
35. Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R: Norepinephrine and vital organ blood flow. *Intensive Care Med* 28: 1804-1809, 2002.
36. Guerin JP, Levarut J, Samat-Long C y cols.: Effects of dopamine and norepinephrine on systemic and hepatosplanchnic hemodynamics, oxygen exchange and energy balance in vasoplegic septic patients. *Shock* 23: 18-24, 2005.
37. Sun Q, Tu Z, Lobo S: Optimal adrenergic support in septic shock due to peritonitis. *Anesthesiology* 98: 888-896, 2003.
38. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 23: 282-287, 1997.
39. Martín C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 103: 1826-1831, 1993.
40. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Suen WE: Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33: 780-786, 2005.
41. Martín C, Saux P, Albanese J, Bonneru JJ, Gouin F: A new look at norepinephrine to treat human hyperdynamic septic shock. *Anesthesiology* 67: 648-654, 1987.
42. Desjars P, Pinaud M, Potel G, Tasseau F, Touze MD: A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 15: 134-137, 1987.
43. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P: Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 16: 663-666, 1988.
44. Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F: Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 17: 426-429, 1989.
45. Martín C, Eon B, Saux P, Aknin P, Gouin F: Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 18: 282-285, 1990.
46. Martín C, Viviani X, Leone M, Thirion X: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28: 2758-2765, 2000.

47. Landry DW, Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 345: 588-595, 2001.
48. Forrest P: Vasopressin and shock. *Anaesth Intensive Care* 29: 463-472, 2001.
49. Holmes CL, Landry DW, Granton JT: Science Review: vasopressin and the cardiovascular system. Part 1: Receptor physiology. *Crit Care* 7: 427-434, 2003.
50. Holmes CL, Granton JT, Landry DW: Science Review: vasopressin and the cardiovascular system. Part 2: Clinical physiology. *Crit Care* 8: 15-23, 2004.
51. Colmes CL, Walley KR: Vasopressin in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 10: 442-448, 2004.
52. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC y cols.: A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock alter left ventricular assist device placement. *Circulation* 96: SII 286-290, 1977.
53. Argenziano M, Chen JM, Cullinane S, Gold J: Arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory hypotension after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 18: 814-817, 1999.
54. Morales DL, Gregg D, Herman DN, Horfel D, Gredfi F, Ferlin J: Arginine vasopressin in the treatment of 50 patients with postcardiotomy vasodilatory shock. *Ann Thorac Surg* 69: 102-106, 2000.
55. Gold J, Cullinane S, Chen J: Vasopressin in the treatment of milrinone-induced hypotension in severe Herat failure. *Am J Cardiol* 85: 506-508, 2000.
56. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H: The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective análisis. *Anesth Analg* 93: 7-13, 2001.
57. Masetti P, Murphy SF, Kouchoukos NT: Vasopressin therapy for vasoplegic syndrome following cardiopulmonary by-pass. *J Card Surg* 17: 485-489, 2002.
58. Dunser MW, Mayr AJ, Stallinger A y cols.: Cardiac performance during vasopressin infusión in postcardiotomy shock. *Intensive Care Med* 28: 746-751, 2002.
59. Jolly S, Newton G, Horlick E y cols.: Effect of vasopressin on hemodynamics in patients with refractory cardiogénico shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 96: 1617-1620, 2005.
60. Morales DL, Garrido MJ, Madigan JD, Blanchard A: A double-blind randomized trial: prophylactic vasopressin reduces hypotension alter cardiopulmonary by-pass. *Ann Thorac Surg* 75: 926-930, 2003.
61. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M y cols.: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 31: 1752-1758, 2003.
62. Holmes CL, Walley KR: Vasopressin in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 10: 442-448, 2004.
63. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC: Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 25: 1279-1282, 1997.
64. Landry DW, Levin HR, Gallant EM y cols.: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95: 1122-1125, 1997.
65. Prielipp RC, Coursin DB: Sedative and neuromuscular blocking drug use in critically ill patients with head injuries. *New Horiz* 3: 456-468, 1995.
66. Malay MB, Ashton Jr RC, Landry DW, Levin HR: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47: 699-703, 1999.
67. Colmes CL, Walley KR, Chittock DR y cols.: The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 27: 1416-1421, 2001.
68. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Malay MB: Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 29: 487-493, 2001.
69. Patel BM, Chittock DR, Russell JA: Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96: 576-582, 2002.
70. Hall LG, Oyen LJ, Taner CB, Mayr DN: Fixed-dose vasopressin compared with titrated dopamine and norepinephrine as initial vasopressor therapy for septic shock. *Pharmacotherapy* 24: 1002-1012, 2004.
71. Cooper DJ, Russell JA, Walley KR y cols.: Vasopressin and septic shock trial (VASST): innovative features and performance. *Am J Respir Crit Care Med* 167: A838, 2003.
72. Westphal M, Freise H, Kehrel BE: Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care Med* 32: 194-200, 2004.
73. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Uusaro A, Ruokonen E: The effect of vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics and metabolism in endotoxin shock. *Anesth Analg* 97: 1756-1763, 2003.
74. Martikainen TJ, Uusaro A, Tenhunen JJ, Ruokonen E: Dobutamine compensates deleterious hemodynamic and metabolic effects of vasopressin in the splanchnic region in endotoxin shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 48: 935-943, 2004.
75. Van Haren FM, Rozendaal FW, Van der Hoeven JG: The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock. *Chest* 124: 2256-2260, 2003.
76. Klinzing S, Simon M, Reinhart K y cols.: High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 31: 2646-2650, 2003.
77. Edwards RM, Trizna W, Kinter LB: Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am J Physiol* 256: F274-278, 1989.
78. Sun Q, Dimopoulos G, Nguyen DN: Low-dose vasopressin in the treatment of septic shock in sheep. *Am J Respir Crit Care* 168: 481-486, 2003.
79. Morelli A, Rocco M, Conti G, Efrati O: Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* 30: 597-604, 2004.
80. Luckner G, Dunser MW, Jochberger S, Fries DR: Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 33: 2659-2666, 2005.
81. Dunser MW, Fries DR, Schobersberger W, Jochberger S, Luckner G: Does arginine vasopressin influence the coagulation system in advanced vasodilatory shock with severe multiorgan dysfunction syndrome? *Anesth Analg* 99: 201-206, 2004.
82. Leone M, Albanese J, Delmas A y cols.: Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock* 22: 314-319, 2004.
83. Natalini G, Schivalocchi V: Norepinephrine and metaraminol in septic shock: a comparison of the hemodynamic effects. *Intensive Care Med* 31: 434-439, 2005.



CAPÍTULO 4.4

Papel de los factores natriuréticos (atrial y urodilatina) y antagonistas de la endotelina

J. I. Minguela

Servicio de Nefrología. Hospital de Txagorritxu. Vitoria-Gazteiz.

El Péptido Natriurético Atrial (PNA) ha sido estudiado en el tratamiento del fracaso renal agudo (FRA). Aunque algunos trabajos ofrecieron resultados alentadores dos estudios randomizados, multicéntricos, con un gran número de enfermos no obtuvieron diferencias frente a placebo. Últimamente dos artículos, con pequeño tamaño muestral han objetivado buenos resultados, pero dados los antecedentes sería recomendable la realización de estudios a mayor escala antes de poder extenderlo en el tratamiento del FRA. (Recomendación B.)

La urodilatina también mostró resultados iniciales positivos, pero en un estudio con un mayor número de pacientes tampoco demostró superioridad respecto al placebo (Recomendación A.)

La endotelina es una molécula vasoactiva muy importante a nivel renal. En fase experimental se han estudiado las acciones de varios fármacos que bloquean los receptores de la endotelina A o mixtos A/B. Hasta el momento no ha habido estudios en humanos que pudieran ser susceptibles de análisis. (Recomendación A.)

PÉPTIDO NATRIURÉTICO ATRIAL (PNA)

El PNA¹⁻⁴ es un péptido de origen cardíaco de 28 aminoácidos (aa). Se sintetiza a partir de un precursor pre-pro-PNA de 151 aa. Se procesa a pro-PNA (126 aa) que se almacena en gránulos secretorios. Ahí y antes de secretarse se divide en 2, siendo el extremo COOH de 28 aa (PNA 99-126) el activo también llamado PNA. El fragmento NH₂ (1-98) también se vuelve a fraccionar en otros compuestos (1-30; 31-67) que también pueden tener acciones biológicas similares al PNA.

Se codifica en el cromosoma 1. El lugar principal de secreción es la aurícula, pero también se ha detectado expresión génica en ventrículo (en situaciones de sobrecarga hemodinámica), riñones, pulmones, cerebro, glándula suprarrenal e hígado.

El principal factor que influye en la secreción es el estiramiento mecánico de la aurícula. También los factores neurohumorales (glucocorticoides, endotelina, vasopresina y angiotensina) que pueden modular la expresión y liberación del gen del PNA.

Presenta acciones a diversos niveles:

- Hemodinámicas: antagoniza los efectos de la angiotensina II.
 - Aumenta el filtrado glomerular al elevar la presión hidrostática por dilatación de la arteriola aferente y constricción de la arteriola eferente.
 - Incrementa la cantidad de GMPc a nivel mesangial, favoreciendo la relajación de éstas y el aumento de la superficie eficaz de filtración.
- Tubulares: Aumenta la natriuresis:
 - Por incremento del filtrado glomerular.
 - Por inhibición de los canales de Na amiloride-sensibles en el túbulo colector medular interno.
 - Por inhibición del transporte de Na y agua inducido por angiotensina II en el túbulo proximal.
- Disminuye la síntesis de renina: mediante el aumento de la concentración de Na a nivel de la mácula densa.
- Reducción de la presión arterial:
 - Aumenta la permeabilidad hidrostática capilar, reduciendo la precarga.
 - Incrementa la capacitancia venosa.

- Reduce el tono simpático, suprimiendo la liberación de catecolaminas y disminuye el flujo simpático eferente central.

- Actividad antitrófica y antifibrótica: el PNA inhibe la mitogénesis e hipertrofia en cultivos de células vasculares, fibroblastos y miocitos. *In vivo*, al elevarse reduce la hipertrofia ventricular izquierda y la fibrosis, independientemente de los cambios de presión arterial y podría prevenir los cambios arterioscleróticos.

Las acciones las realiza a través de los Receptores del Péptido Natriurético. Hay tres tipos. NPR-A, NPR-B, NPR-C.

- NPR-A: Se expresa principalmente en riñón (glomérulos, red vascular renal, túbulos proximales y TCMI).
- NPR-B: Riñón, red vascular (endotelio y músculo liso vascular) y cerebro. Es más abundante en los vasos que el NPR-A.

La inactivación del PNA se lleva a cabo mediante el NPR-C. Es el receptor más abundante. Se une al PNA, lo internaliza y se produce una hidrólisis en los lisosomas. Es el más abundante de todos los NPR (> 95%). Otra forma de eliminación es mediante degradación enzimática, a través de la endopeptidasa neutra (pulmón, hígado y riñón).

Estudios

Estudios iniciales en animales y humanos habían ofrecido resultados alentadores en el tratamiento del FRA^{5,6}. En 1997 se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con un análogo del PNA, de 25 aa (anaritide)⁷. Se incluyeron 504 pacientes. La dosis inicial fue de 0,05 mcg/kg·min, escalando a 0,20 mcg/kg·min y manteniéndolo 24 horas. No se encontró beneficio en el global de los enfermos, aunque en aquellos sujetos oligúricos sí encontraron mejoría con el tratamiento, aunque fue peor en aquéllos no oligúricos.

Dados los resultados de ese estudio se diseñó otro estudio en pacientes con FRA oligúrico⁸. Se incluyeron 222 pacientes. La dosis fue similar al estudio previo. Hubo mayor porcentaje de hipotensiones en el grupo tto que en el grupo control. La mortalidad en los dos grupos fue alta (55-60%). No encontraron diferencias con el placebo. Tampoco ofreció beneficio en la prevención de la nefropatía por contrastes yodados⁹.

Tras estos estudios hubo una ausencia de publicaciones con esta sustancia. Recientemente se han

PREVENCIÓN SECUNDARIA Y MANEJO CONSERVADOR DEL FRA *Papel de los factores natriuréticos (atrial y urodilatina) y antagonistas de la endotelina*

publicado dos estudios. Uno dirigido por la Dra Swärd¹⁰, en pacientes con FRA tras cirugía cardíaca con una n de 61. Iniciaban el tratamiento al elevarse la creatinina > 50% sobre el valor basal. La dosis inicial fue de 0,05 mcg/kg-min. La media de duración del tratamiento fue 5,3 días. Hubo una menor necesidad de HD en el grupo tto (21% vs 47%). No encontraron diferencias ni en la duración de la estancia en UCI ni en la mortalidad. Aunque aporta datos interesantes¹¹, el trabajo ha sido discutido¹² por haber incluido en los parámetros de indicación de HD el volumen de orina.

Otro artículo¹³, con un menor número de pacientes (N = 37) en trasplantes de hígado de vivo y a dosis de 0,1 mcg/kg-min encontraron diferencias en la necesidad de HD.

Hay varias revisiones publicadas en los últimos años¹⁴⁻¹⁷ no recomendando la utilización del PNA en el FRA. Probablemente, dados los antecedentes de estudios previos, habría que esperar a nuevos estudios, con mayor número de pacientes, para confirmar los hallazgos encontrados en estos trabajos.

URODILATINA

Pertenece a la familia de péptidos natriuréticos. Procede de la misma molécula pero tiene 32 aas (95-126). Se sintetiza en las células tubulares renales y se secreta hacia la luz, actuando sobre los receptores del túbulo colector medular interno. Los niveles en sangre periférica son bajos. Tiene efectos más potentes que el PNA a nivel renal. Se metaboliza por el NPR-C y por degradación enzimática a través de la endopeptidasa neutra^{1,3}.

Al igual que el PNA, estudios preliminares¹⁸⁻²⁰ ofrecieron resultados prometedores. En 1999 Meyer y cols.²¹ publicaron un estudio con 176 pacientes, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y 4 dosis de urodilatina (ularitide) 5, 20, 40 y 80 ng/kg-min durante 5 días. No encontraron efecto beneficioso en la necesidad de diálisis ni en la mortalidad. Otro estudio de menor tamaño²², también ofreció resultados similares. En otras patologías, como la insuficiencia cardíaca podría ser útil²³.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA

La endotelina 1 es un péptido de 21 aa que forma parte del grupo de endotelinas. Hay caracterizadas 3 tipo de moléculas. La ET-1 es la más importante a nivel renal. Se sintetiza en varios órganos incluido el riñón (células mesangiales, células epiteliales

glomerulares, células endoteliales glomerulares, o células del túbulo colector medular)³.

Hay muchos factores que favorecen su síntesis (trombina, angiotensina II, arginin-vasopresina, citoquinas, LDL oxidadas, TGF- β 1). Se inhibe a nivel mesangial por el óxido nítrico y el PNA.

Induce vasoconstricción a nivel renal, de forma más potente que la angiotensina II y la noradrenalina; disminuye el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular, el volumen urinario y la natriuresis²⁴.

Las acciones las ejerce a través de dos tipos de Receptores A y B (ET_A, ET_B). Antagonistas del ET_A o mixtos (ET_A, ET_B) han demostrado ser protectores a nivel experimental.

Bosentan, un antagonista mixto de los receptores de la endotelina ha demostrado utilidad en la reducción del FRA en diversos estudios²⁵. En humanos hay un estudio en voluntarios sanos²⁶, con reducción de toxicidad renal por ciclosporina A. Se han estudiado otros fármacos²⁷, también a nivel experimental, objetivándose que el bloqueo de los receptores ET_A y ET_B es perjudicial a largo plazo, comparado con el bloqueo exclusivo de los ET_A. En un trabajo sobre prevención de nefropatía por contraste ofreció malos resultados²⁸.

En definitiva, estos fármacos todavía están en fase experimental y por tanto no son susceptibles de uso clínico, actualmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vesely DL: Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: 167-177, 2003.
2. Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339: 321-8, 1998.
3. Cándido R, Burrell LM, Jandeleit-Dahm KA, Cooper ME: Vasoactive peptides and the kidney. En: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney* (Seventh edition). Philadelphia: Saunders; 2004, pp. 663-726.
4. Wilkins MR, Redondo J, Lesley A: The natriuretic-peptide family. *Lancet* 349: 1307-10, 1997.
5. Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, Goldberg CA, Allgren R, Schrier RW, Conger JD: Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int* 45: 1731-8, 1994.
6. Mitaka C, Hirata Y, Habuka K, Narumi Y, Yokohama K, Makita K, Imai T: Atrial natriuretic peptide infusion improves ischemic renal failure after suprarenal abdominal aortic cross-clamping in dogs. *Crit Care Med* 31: 2205-2210, 2003.
7. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, Weisberg LS, Fenves AZ, Lafayette RA, Sweet RM, Genter FC, Kurnik BRC, Confer JD, Sayegh MH, for the auriculin Anaritide in Acute Tubular Necrosis. *N Eng J Med* 336: 828-34, 1997.
8. Lewis J, Salem MH, CHertow GM, Weisberg LS, McGrew F, Marbury TC, Allgren RL, Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 36: 767-74, 2000.
9. Kurnik BRC, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS: Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 31: 674-80, 1998.

J. IGNACIO MINGUELA

- Swärd K, Blason F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE: Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 32: 1310-5, 2004.
- Du Cheyron D: Atrial Natriuretic peptide to prevent acute renal failure: old concept with new promise (editorial). *Crit Care Med* 32: 1421-2, 2004.
- Narayana S, Murali MD, Swaminathan S: Diametrically opposite result? (letter). *Crit Care Med* 33: 461, 2005.
- Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Togashi J, Kishi Y, Imamura H, Kokuda N, Makuuchi M: Prevention of renal impairment by continuous infusion of human atrial natriuretic peptide after liver transplantation. *Transplantation* 80: 1093-8, 2005.
- Bellomo R, Bonventre J, Macías W, Pinsky M: Management of early acute renal failure: focus on post-injury prevention. *Curr Opin Crit Care* 11: 542-7, 2005.
- Kellum JA, Leblanc M, Gibney N, Tumlin J, Lieberthal W, Ronco C: Primary prevention of acute renal failure in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 11: 537-41, 2005.
- De Vriese ANS: Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 14: 792-805, 2003.
- Sear JW: Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth* 95: 20-32, 2005.
- Meyer M, Wiebe K, Wahlers T, Zenker D, Schultze FP, Michels P, Forssmann WG: Urodilatin (inn: ularitide) as a new drug for the therapy of acute renal failure following cardiac surgery. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24: 374-6, 1997.
- Hummel M, Kuhn M, Bub A, Bittner H, Kleefeld D, Marxen P y cols.: Urodilatin: a new peptide with beneficial effects in the postoperative therapy of cardiac transplant recipients. *Clin Invest* 70: 647-682, 1992.
- Wiebe K, Meyer M, Wahlers T, Zenker D, Schulze FP, Michels P y cols.: Acute renal failure following cardiac surgery is reverted by administration of urodilatin (INN: ularitide). *Eur J Med Res* 1: 259-65, 1996.
- Meyer M, Pfarr E, Schirmer G, Überbacher HJ, Schöpe K, Böhm E, Flüge T, Mentz P, Scigalla Forssmann WG: Therapeutic use of the natriuretic peptide ularitide in acute renal failure. *Ren Fail* 21: 85-100, 1999.
- Herbert MK, Ginzel S, Muhischlegel S, Weis KH: Concomitant treatment with urodilatin (ularitide) does not improve renal function in patients with acute renal failure after major abdominal surgery — a randomized controlled trial. *Wiener Klinische Wochenschrift* 111: 141-7, 1999.
- Mitrovic V, Lüss H, Nitsche K, Forssmann K, Maronde E, Fricke K, Forssmann WG, Meyer M: Effects of the renal natriuretic peptide urodilatin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose trial. *Am Heart J* 150: 1239.e1-1239.e8, 2005.
- Ruschitzka F, Shaw S, Gygi D, Noll G, Barton M, Lüscher TF: Endothelial dysfunction in acute renal failure: role of circulating and tissue endothelin-1. *J Am Soc Nephrol* 10: 953-62, 1999.
- Jerkic M, Miloradovic Z, Durdica J, Mihailovic-Stanojevic N, Rivas Elena JV, Nastic-Miric D, Grujic-Adanja G, Rodríguez-Barbero A, Markovic-Lipkovski J, Vojvodic SB, Vicens Manero M, Pérez Prieto M, López-Novoa LM: Relative roles of endothelin-1 and angiotensin II in experimental post-ischaemic acute renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 19: 83-94, 2004.
- Bidet I, Wallnöfer A, Weber C, Jones R, Thiel G: Renal hemodynamics and pharmacokinetics of bosentan with and without cyclosporine A. *Kidney Int* 57: 224-31, 2000.
- Forbes JM, Hewitson TD, Becker GJ, Jones CL: Simultaneous blockade of endothelin A and B receptors in ischemic acute renal failure is detrimental to long-term kidney function. *Kidney Int* 59: 1333-41, 2001.
- Wang A, Holslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, Szerlip H, Thames MD, Davidson CJ, Shusterman N, Schawb SJ: Exacerbation of radiocontrast nephropathy by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 57: 1675-80, 2000.

TEMA 5

Tratamiento sustitutivo de la Función Renal

- 5.1. Indicaciones actuales de depuración extracorpórea en el paciente agudo
- 5.2. Membranas en el fracaso renal agudo
- 5.3. Hemodiálisis intermitente
 - 5.3.1. Dosis de diálisis en el fracaso renal agudo
 - 5.3.2. Material recomendado para tratamiento de aguas para unidades pequeñas
- 5.4. Técnicas continuas de Depuración Extracorpórea (TCDE)
 - 5.4.1. Dosificación y modalidades de las TCDE
 - 5.4.2. Monitores de técnicas continuas de depuración renal
 - 5.4.3. Líquidos de reinfusión y diálisis
 - 5.4.4. Problemas de coagulación de los circuitos extracorpóreos y estrategias para mejorar la duración de los filtros
- 5.5. Técnicas mixtas de depuración extrarrenal y transición de técnicas continuas a discontinuas
- 5.6. Logística e implantación de programas de TCDE
- 5.7. Complicaciones de las técnicas renales sustitutivas



CAPÍTULO 5.1

Indicaciones y aspectos logísticos de técnicas de depuración extracorpórea en el paciente agudo

F. J. Gaínza* y J. A. Sánchez-Izquierdo**

*Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. **Servicio de Medicina Intensiva. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

ABSTRACT

Severe Acute Renal Failure (ARF) can be managed by intermittent hemodialysis (IHD), continuous renal replacement therapy (CRRT) or peritoneal dialysis (PD). The latter remains to be an alternative only in pediatrics and is anecdotic for adults in developed countries.

Oliguria (urine output less than 200 mL/12h or 400 mL/day) seems to be the most frequent indication of renal replacement therapy, followed by uremia (blood urea greater than 33 mMol/L) and finally by electrolyte disturbances. Acute intoxications such as lithium, N-acetyl-procainamide, ethylenglycol or methanol can be effectively managed by these techniques.

Whether or not CRRT compared with IHD improves outcome is controversial. At least in the most severely ill patients continuous therapies are better than intermittent ones and the former must be recommended if hemodynamic instability or cerebral edema are present.

Regarding the dose: daily IHD seems to be better than the classical 3 per week scheme and in CRRT a dose of 35 mL·Kg⁻¹·h⁻¹ of effluent (convection only or ultrafiltration plus dialysis) is better than a lesser dose.

CRRT have also been used in absence of acute renal failure in cases of sepsis, multiorgan failure syndrome, respiratory distress or fulminant hepatic failure. There is no strong evidence to support the use of these techniques on a regular basis to treat the aforementioned syndromes.

RESUMEN

Las técnicas de depuración extracorpórea que tenemos a nuestra disposición se pueden resumir en: Hemodiálisis Intermitente —HDI—, Diálisis Peritoneal —DP— y técnicas continuas —TCDE—; principalmente hemofiltración y hemodiafiltración continuas —HFVVC y HDFVVC—. Además de un conjunto de técnicas menos extendidas pero más sofisticadas encaminadas a tratar problemas concretos, como el fallo hepático (es el caso de la diálisis con albúmina —MARS®, Gambro-Hospal— o el sistema *Prometheus*®, de *Fresenius Medical Care*) o la sepsis con técnicas que comprenden la adsorción de moléculas. De estas últimas, se habla en extenso en el capítulo 6 de estas GUÍAS promovidas por la Sociedad Española de Nefrología.

En la actualidad, la mayor incidencia de casos de pacientes con Fracaso Renal Agudo en un Hospital se presentan en Unidades de Cuidados Intensivos o Pacientes Críticos. En estas unidades, como lo evidencian los más recientes estudios epidemiológicos¹⁻³, se emplean mayoritariamente técnicas continuas.

En el estudio multicéntrico y multinacional prospectivo sobre casi treinta mil ingresos en unidades de cuidados críticos, se observó que casi el 6% de los pacientes ingresados presentaban FRA y de entre ellos el 72% necesitaron tratamiento sus-

Tabla I. Indicaciones y niveles de evidencia con técnicas continuas de depuración extrarrenal

Indicación	Evidencia
FRA CON SDMO	
ACLARAMIENTO DE PRODUCTOS NITROGENADOS	A
BALANCE HÍDRICO	A
MEJORÍA HEMODINÁMICA	A
DISMINUCIÓN DE MORTALIDAD EN TCRR	A
DOSIS DE CONVECCIÓN > 35 mL/kg/h	B
DOSIS DE EFLUENTE (UF + diálisis) > 35 mL/kg/h	A
INDICACIONES CON AUSENCIA DE FRA	
SDMO	
MEJORÍA COCIENTE PaO ₂ /FiO ₂	A
MEJORÍA HEMODINÁMICA	A
DISMINUCIÓN MORTALIDAD	
SDMO postraumático	B
SDMO de otras etiologías	B
REDUCCIÓN MEDIADORES PROINFLAMATORIOS	B
ICC	B
FALLO HEPÁTICO FULMINANTE	C
SÍNDROME DE APLASTAMIENTO	C
INTOXICACIONES	
Litio/ N-Acetilprocainamida	B
ACIDOSIS LÁCTICA	C
ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS	A
ALTERACIONES EN LA TEMPERATURA CORPORAL	B
FRA: Fracaso renal agudo. FHF: Fallo hepático fulminante. ALT: Alteración. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva. SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica.	

titutivo. Siendo tratados con TCDE el 80% de los casos, con HDI el 17% y tan solo el 3% de ellos con Diálisis Peritoneal¹.

En el estudio que realizó el grupo de trabajo de cuidados intensivos nefrológicos de la SEMICYUC en que participaron 41 servicios de medicina intensiva del país², el 38% de los FRA recibieron tratamientos de depuración extracorpórea. De éstos en el 84% de los casos se optó por TCDE.

En otro estudio epidemiológico, el realizado en la zona Norte de España³ sobre 461 pacientes con FRA en unidades de cuidados intensivos y de coronarias, un total de 171 recibieron tratamiento sustitutivo. De ellos el tratamiento fue en un 72% con técnicas continuas, en un 19% con HDI, en el 9% restante se combinaron ambas modalidades⁵. En ningún caso durante el periodo de estudio se empleó la diálisis peritoneal. Los pacientes que precisaron tratamiento sustitutivo estaban en mayor proporción en oliguria y sus índices de severidad SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment score*: 13,1 vs 11; $p < 0,01$) e ISI (Índice de Severidad Individual de Liaño: 0,63 vs 0,58; $p < 0,01$) fueron significativamente superiores.

Dos son los factores que han conducido a esta situación. Primero, la posibilidad de aplicar estas TCDE en cualquier sitio del hospital sin necesidad de disponer de unidad de tratamiento de aguas (algo imprescindible para la HDI). Segundo, la buena tolerancia hemodinámica que se aprecia en la mayoría de los pacientes y que contrasta con la que se vivía históricamente con HDI. Además, las ventajas añadidas que han proporcionado las técnicas continuas en las Unidades de Críticos ha llevado a que se aumente el catálogo indicaciones, en ausencia incluso de Fracaso Renal (tabla I).

Otras ventajas de las técnicas continuas son el control metabólico que conllevan, evitando eliminación brusca de agua y toxinas, un bajo volumen sanguíneo extracorpóreo, menor activación del complemento (en base al uso siempre de membranas biocompatibles), eliminación preferente de líquido del espacio intersticial. Además, con la utilización juiciosa de los líquidos de reposición, la concentración de electrolitos se

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCIÓN RENAL

Indicaciones actuales de depuración extracorpórea en el paciente agudo

puede aumentar o disminuir de forma gradual, independientemente de los cambios en el volumen corporal total de agua.

Si cambiamos el escenario y nos trasladamos a los FRA de pacientes no críticos, el tratamiento elegido es la hemodiálisis intermitente. La diálisis peritoneal ha quedado reservada, en los países desarrollados, al ámbito pediátrico. Aún aquí están ganado terreno las técnicas continuas, como veremos en el capítulo 8 de estas guías. La existencia de unidades portátiles de tratamiento de aguas, más extendidas en diálisis domiciliaria de pacientes crónicos, puede suponer una ventaja logística en el paciente agudo.

La escasez de estudios comparativos entre hemodiálisis intermitente y técnicas continuas topa con la heterogeneidad de los grupos y diferencias profundas en la severidad de los casos. Las escalas que nos permitan estratificar en función de la gravedad de los pacientes nos ayudará a responder a estas cuestiones. En la práctica clínica parece existir un amplio consenso por el cuál las técnicas continuas aumentan la supervivencia del paciente con FRA frente a la Hemodiálisis Intermitente (HDI) convencional⁴. Sin embargo, existen tan solo cuatro ensayos aleatorizados y prospectivos que evalúen adecuadamente la supervivencia entre ambas técnicas⁵⁻⁸. Estos estudios no resultan concluyentes, incluso en el de Mehta y cols.⁵ se aprecian peores resultados en los pacientes tratados con técnicas continuas. Si bien es cierto que presentaban mayor severidad en su enfermedad. Tampoco en el estudio más reciente de todos ellos, con un aparente buen diseño que incluye 359 pacientes analizados, no se consigue demostrar diferencias en cuanto a supervivencia ni a los 28 ni a 60 días entre técnicas continuas e intermitentes⁸. En este último artículo se describe que realizaban una pauta de HDI intensiva y muy cuidadosa. Es decir, una HDI con conductividad elevada, conexión isovolémica, líquido de diálisis a temperatura baja, y duración muy larga de las sesiones

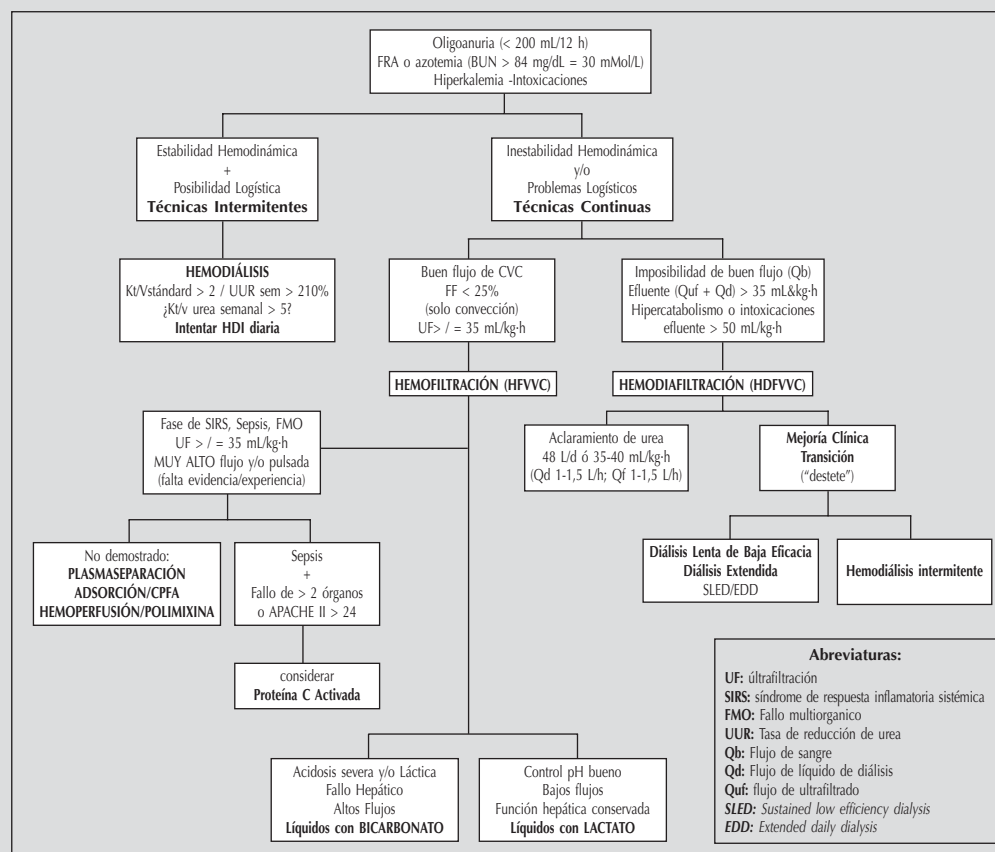


Fig. 1.—Terapias sustitutivas de la función renal en unidades críticas. Algoritmo de actuación.

(mayor de 5 horas) frente a unas técnicas continuas de dosis conservadora (1 litro de diálisis y 1,2 litros de ultrafiltración, por hora).

Tampoco los resultados de dos meta-análisis^{9,10} encontraron mejoría en la supervivencia entre TCDE e HDI a nivel global, aunque si cuando analizaban por separado aquellos estudios con índice de severidad equiparable entre grupos.

La indicación de terapias sustitutivas viene determinada por la insuficiente diuresis, por la retención de productos nitrogenados o por las alteraciones electrolíticas severas. Los criterios para definir FRA en el gran estudio multicéntrico en unidades de críticos¹ que detectó 1738 casos, fueron oliguria (< 200 mL de orina en 12 h) y uremia con valores de urea > 180 mg/dL (> 30 mMol/L; BUN > 84 mg/dL).. En la Figura 1 se resume un esquema de actuación en casos de FRA que se presentan en unidades de críticos.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

1º Los pacientes con FRA grave deben ser tratados con técnicas de depuración extracorpórea.

Grado A

2º Las Técnicas Continuas parecen ofrecer ventajas sobre las Intermitentes en pacientes con mayor severidad y/o inestabilidad hemodinámica.

Grado B

3º La dosis en Técnicas Continuas parece ser igual o superior a 35 mL/kg y hora como convección solamente (ultrafiltración) o sumando diálisis y convección (efluente).

Grado A

4º Las Técnicas Continuas se deben recomendar en pacientes con FRA y edema cerebral o riesgo del mismo.

Grado B

BIBLIOGRAFÍA

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C: Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294 (7): 813-8, 2005.
2. Herrera-Gutiérrez M, Sellar-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo, Riera JA y Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Nefrológicos de la SEMICYUC: Epidemiología del fracaso renal agudo en las UCI españolas. Estudio prospectivo multicéntrico FRAMI. *Medicina Intensiva* 30: 260-267, 2006.
3. Gaínza FJ, Maynar J, Corral E, Aizpuru F. Grupo de E. del FRA de la SNMIUC: Estudio prospectivo y multicéntrico del fracaso renal agudo con necesidad de tratamiento sustitutivo en pacientes críticos. *Nefrología* 18 (3): 25, 1998.
4. Bellomo R, Ronco C: Continuous haemofiltration in the intensive care unit. *Crit Care* 4: 339-348, 2000.
5. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB y cols. for the collaborative group for treatment of ARF in ICU: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60: 1154-63, 2001.
6. 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* 44: 1000-07, 2004.
7. Uehlinger DE; Jakob SM, Eicheilber M, Huynb-Do U, Marti H-P, Mohaupt MG, Vogt B, Regli B, Takala J, Frey FJ: Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 20; 1630-1637, 2005.
8. Vinsonneau C, Camus C, Combes A y cols.: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 29; 368 (9533): 344-5, 2006.
9. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, Linde-Zwirble WT: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28 (1): 29-37, 2002.
10. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: Acute renal failure in the Intensive Care Unit: a systematic Review of the impact of dialytic modality on Mortality and renal Recovery. *Am J Kidney Dis* 40: 875-885, 2002.

El riñón juega un papel fundamental en la regulación del medio interno de nuestro organismo y en la eliminación de productos tóxicos, la mayoría procedentes de los procesos catabólicos. El fallo de estas funciones en el Fracaso Renal Agudo (FRA) nos ha de llevar a suplirlas de la forma más completa posible.

Durante la segunda mitad del siglo XX los avances científicos y tecnológicos aplicados al tratamiento sustitutivo de la función renal —tanto en la insuficiencia renal crónica, como en el fallo agudo— han evolucionado de forma rápida y paralela. Sin embargo, vemos cómo en los últimos 20 años se va afianzando una dicotomía. Mientras que el tratamiento de la insuficiencia renal crónica se ha volcado en el trasplante renal, en la diálisis peritoneal y en la hemodiálisis intermitente; en cambio, en el tratamiento del fracaso renal agudo se ha progresado en las técnicas en continuo. Desplazando éstas a la hemodiálisis intermitente y relegando la diálisis peritoneal a un papel casi anecdótico.

Las terapias continuas, es decir, las que se aplican 24 horas al día y 7 días a la semana, pretenden ser más fisiológicas, pero no están exentas de importantes efectos adversos, de un cierto grado de complejidad técnica y de una demanda intensiva de cuidados de enfermería. La hemodiálisis intermitente presenta la ventaja principal de ser una técnica que resulta familiar para la mayoría de los centros hospitalarios, no precisando de la implantación de nuevas tecnologías.

Otro cambio que hemos presenciado en los últimos años es una mayor demanda de atención y tratamiento del FRA que surge de las unidades de cuidados críticos. Son varios los factores que podemos atribuir a esta tendencia: el mejor manejo del paciente quirúrgico y de la embarazada; las más correctas pautas de hidratación y un mayor conocimiento sobre nefrotóxicos. Además, los avances tecnológicos han favorecido una mayor agresividad terapéutica y un aumento del consumo de recursos en pacientes muy graves.

ELECCIÓN DE LA MODALIDAD DE TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN EL FRACASO RENAL AGUDO

A la hora de indicar el inicio de un tratamiento sustitutivo nos vamos a mover entre dos líneas. Por una parte establecer los criterios mínimos para iniciar la diálisis; por otra, definir en qué situaciones es fútil emprender el camino. Obviamente el responder satisfactoriamente a la primera cuestión es mucho más sencillo que a la segunda.

Requerimientos mínimos para indicar tratamiento sustitutivo

El criterio más evidente es la oliguria (diuresis inferior a 400 mL/día) o anuria (entre 0 y 100 mL/d) que, una vez descartada la obstrucción, no responden a la correcta expansión de volumen, administración de diuréticos del asa (furosemida, bumetamida, torasemida), vasodilatadores renales (dopamina) u otros fármacos inotrópicos. Aún con diuresis conservada, una sobrecarga hidrosalina en el territorio pulmonar o anasarca refractarios pueden condicionar la indicación. En el estudio de Star¹ se requirió diálisis en el 85% de los pacientes con FRA oligúrico y tan solo en el 30% de los no oligúricos.

Las alteraciones hidroelectrolíticas, principalmente la hiperkalemia y la acidosis metabólica, si son severas y no responden a las medidas individuales, son con frecuencia el detonante para iniciar estas terapias substitutivas.

La retención de productos nitrogenados es motivo de iniciar tratamientos sustitutivos más frecuentemente en el fracaso renal de causa médica y con diuresis conservada (el caso más típico es el producido por aminoglucósidos). En los pacientes críticos, es menos probable que la indicación se produzca por esta causa. Por delimitar una cifra para iniciar diálisis, se puede hablar de 200 mg/dL de urea (equivalente a 33 mmol/L) que se corresponde con un nitrógeno sanguíneo de entre 90 y 100 mg/dL.

Limitaciones al tratamiento

El definir cuándo un tratamiento será fútil es probablemente uno de los mayores escollos con que cuenta un médico que se desenvuelve en hospitales con grandes medios tecnológicos. En este sentido son admirables los trabajos que intentan establecer parámetros objetivos que delimiten aquellos grupos de pacientes sin probabilidad de sobrevivir. Como es el caso de los estudios de Liaño y cols.² y de Maynar y cols.³ realizados en Madrid y en la zona Norte de España, respectivamente.

La elección de la técnica dependerá de la situación clínica del paciente, de las disponibilidades de acceso, de la tecnología disponible en el centro y de la experiencia del personal. En el estudio epidemiológico realizado recientemente en la zona Norte de España⁴ de 461 pacientes con FRA en unidades de cuidados intensivos y de coronarias, un total de 171 recibieron tratamiento sustitutivo, en un 72% con técnicas continuas, en un 19% intermitentes, en el 9% restante se combinaron ambas. En ningún caso se empleó la diálisis peritoneal. Los

pacientes que precisaron tratamiento sustitutivo estaban más oligúricos y sus índices de severidad SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment score*: 13,1 vs 11; $p < 0,01$) e ISI (Índice de Severidad Individual de Liaño: 0,63 vs 0,58; $p < 0,01$) fueron significativamente superiores⁴. Si cambiamos el escenario y nos trasladamos a los FRA de pacientes no críticos, el tratamiento elegido es la hemodiálisis intermitente.

Un estudio epidemiológico reciente sobre casi treinta mil ingresos en unidades de cuidados críticos, casi el 6% presentaron FRA y de entre ellos el 72% necesitaron tratamiento sustitutivo. Siendo con TCDE en un 80% de los casos, con HDI en un 17% y tan solo en el 3% con Diálisis Peritoneal⁵.

La diálisis peritoneal ha quedado reservada, en los países desarrollados, al ámbito pediátrico. Aún aquí están ganado terreno las técnicas continuas, como veremos en el capítulo 8 de estas guías promovidas por la Sociedad Española de Nefrología.

La escasez de estudios comparativos entre hemodiálisis intermitente y técnicas continuas topa con la heterogeneidad de los grupos y diferencias profundas en la severidad de los casos. Las escalas que nos permitan estratificar en función de la gravedad de los pacientes nos ayudará a responder a estas cuestiones. En la práctica clínica parece existir un amplio consenso por el cuál las técnicas continuas aumentan la supervivencia del paciente con FRA frente a la Hemodiálisis Intermitente (HDI) convencional⁶. Sin embargo, existen tan solo cuatro ensayos aleatorizados y prospectivos que evalúen adecuadamente la supervivencia entre ambas técnicas⁷⁻¹⁰. Estos estudios no resultan concluyentes, incluso en el de Mehta y cols.⁷ se aprecian peores resultados en los pacientes tratados con técnicas continuas, quienes por otra parte presentaban mayor severidad en su enfermedad. Tampoco en el estudio más reciente de todos ellos, con un aparente buen diseño, con 359 pacientes analizados, en el que no se consigue demostrar diferencias en cuanto a supervivencia ni a los 28 ni a 60 días entre técnicas continuas e intermitentes¹⁰. En este último artículo se describe que realizaban una pauta de HDI exquisita y muy cuidadosa (conductividad elevada, conexión iso-volémica, líquido de diálisis a temperatura baja, y duración muy larga de las sesiones —mayor de 5 horas—) frente a unas técnicas continuas de dosis conservadora (1 litro de diálisis y 1,2 litros de ultrafiltración, por hora).

Tampoco los resultados de dos meta-análisis^{11,12} encontraron mejoría en la supervivencia entre TCDE e HDI a nivel global, aunque si cuando analizaban por separado aquellos estudios con índice de severidad equiparable entre grupos.

Las técnicas continuas de depuración extracorpórea (TCDE) han ocupado en los últimos años un puesto importante en la depuración renal en las unidades de cuidados intensivos (UCIs, Unidades de Reanimación post-quirúrgica y Unidades de pacientes críticos pediátricas). En el estudio que realizó el grupo de trabajo de cuidados intensivos nefrológicos de la SEMICYUC en que participaron 41 servicios de medicina intensiva del país¹³, el 38% de los FRA recibieron tratamientos de depuración extracorpórea. De éstos el 84% fueron TCDE. Este predominio se basa una serie de características que implican ventajas de las TCDE frente a la hemodiálisis intermitente (HDI) en pacientes críticos¹⁴: La principal es la mayor estabilidad hemodinámica que se logra con su uso; que permite su utilización en pacientes inestables, en los que la HDI es muy difícil de realizar. La TCDE es un tratamiento lento y continuado que evita los bruscos cambios en la volemia y en las concentraciones de electrolitos que se producen con la técnica convencional. La eliminación gradual y continua de agua y metabolitos tóxicos permite una gran flexibilidad en el manejo hidroelectrolítico, generando «espacio» para la administración de nutrición artificial completa y medicación intravenosa¹⁴. Además, puede generar una mejoría en el intercambio gaseoso por disminución de la presión hidrostática y por mejora de las presiones de llenado ventricular¹⁵.

Otra ventaja de las técnicas continuas es el control metabólico que conllevan, evitando los niveles elevados de urea, con eliminación brusca, que se aprecian con la HDI. Con la utilización juiciosa de los fluidos de reposición, la concentración de electrolitos se puede aumentar o disminuir de forma gradual, independientemente de los cambios en el volumen corporal total de agua¹⁶.

Otras ventajas potenciales incluyen un bajo volumen sanguíneo extracorpóreo, menor activación del complemento (en base al uso de membranas más biocompatibles), eliminación preferente de líquido del espacio intersticial, y tasa de complicaciones muy escasa¹⁷. Todo ello, unido al hecho de que las TCDE en sus diversas modalidades permiten el control de la uremia y el volumen intravascular sin restricción de la ingesta proteica ni de líquidos; así como que no requieren de personal especializado en técnicas de diálisis, las han convertido en unas técnicas ampliamente utilizadas en las unidades de cuidados intensivos^{17,18}.

Ya en la década de los 80, varios autores¹⁹⁻²² comenzaron a detectar efectos beneficiosos de las TCDE que superaron a los de ser una buena técnica de depuración renal en pacientes críticos. Algunos datos sugieren que las TCDE pueden influir fa-

vorablemente en el curso clínico y, posiblemente, en la evolución de este tipo de pacientes, incluso en ausencia de fracaso renal.

Por ello, en el desarrollo de este capítulo vamos a realizar una puesta al día de las diferentes utilidades de estas técnicas; diferenciando la indicación depurativa renal (completamente aceptada) de otras posibles indicaciones, con mayor o menor nivel de evidencia.

INDICACIONES

Indicaciones Renales y dosis: Fracaso Renal Agudo

El fracaso renal agudo (FRA) es un problema común en pacientes críticos. En el estudio español¹³, la incidencia de FRA fue del 5,6%. Esta incidencia se elevó al 8,6% cuando no se consideraron los pacientes coronarios, con incidencia significativamente menor (1%). Además, este fracaso suele producirse en el seno del Síndrome de Disfunción Multiorgánica. En este mismo estudio el 93% de los FRA se acompañaron de uno o más fallos orgánicos. Además la rapidez del deterioro no permite la respuesta adaptativa. Preferiremos hablar, pues, de «soporte renal» frente al concepto más simple de «depuración renal».

Existen múltiples trabajos que apoyan la utilidad de la técnica en el fracaso renal agudo; incluso en pacientes altamente catabólicos^{14,18,23,24}. Aunque la alta capacidad de eliminación de fluidos con estas técnicas no se cuestiona (el balance hídrico obtenido se puede adaptar a la situación de cada paciente y a cada momento evolutivo); está menos definido el aclaramiento de solutos necesario para conseguir el mejor control metabólico del paciente. Algunos trabajos que han iniciado profilácticamente el tratamiento dialítico, sugieren que mantener las cifras de nitrógeno ureico por debajo de 100-120 mg/dL mejora la supervivencia en el fracaso renal agudo^{14,25}.

Las TCDE presentan varias ventajas cuando se comparan con tratamientos de depuración convencionales, y generalmente se consideran las técnicas de elección para el tratamiento del FRA en pacientes críticos^{25,26}. Sin embargo, como hemos revisado previamente y aunque facilitan mucho el manejo de estos pacientes, no se ha demostrado claramente si estas técnicas mejoran la supervivencia. En un reciente meta-análisis publicado¹¹ (con 13 estudios, con 1.400 pacientes) se encuentra que cuando se comparan pacientes con similar nivel de gravedad, la disminución de la mortalidad hospitalaria con las téc-

nicas continuas es claramente significativa ($p < 0,01$). Además de ello, en estos estudios se demuestra que la recuperación del FRA es significativamente mejor y más rápida cuando se utilizan las técnicas continuas.

Otro aspecto fundamental en el avance científico ha perseguido definir la dosis mínima para disminuir la alta tasa de mortalidad de los pacientes con fallo multiorgánico. En el clásico trabajo de Ronco y cols²⁷, se estableció la «cifra mágica» de convección de $35 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Aquí, se analizó la supervivencia a los 14 días de finalizada la hemofiltración, utilizando membrana de polisulfona y reposición con lactato en post-dilución (post-filtro) y se pasó de una supervivencia del 41% al 57 y 58% con 20, 35 y 45 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, respectivamente. Sin embargo, en este estudio, existían pocos pacientes sépticos (entre un 11 y 14%, por grupos aleatorizados) y el análisis en este subgrupo de pacientes no resultó estadística ni clínicamente significativo. Otro estudio más reciente, el de Catherine Bouman²⁸, no encontró diferencias entre bajo volumen y alto de convección; aunque ha sido muy criticado por sus problemas metodológicos. En un trabajo más reciente²⁹ acabamos de ver publicado un estudio donde la supervivencia es mayor cuando a una dosis de ultrafiltrado normal (no de alto volumen) se le añade difusión (HDFVVC), con lo que concluyen que la supervivencia mejora, no ya con la convección, sino con la dosis de aclaramiento de pequeñas moléculas.

En este sentido, también destacamos el elegante trabajo de Helmut Schiffel y cols³⁰ donde la HDI diaria mejoraba la supervivencia en comparación con la aplicada cada dos días. Resultando ésta un 72 y 54% a las dos semanas, respectivamente. En la primera, la dosis de aclaramiento ajustado al tiempo y al volumen de distribución de la urea (Kt/V) prácticamente dobló a la pauta convencional.

Del mismo modo, un inicio más precoz de la TCDE en el seno del episodio de FRA parece conllevar una mejoría en el pronóstico. Aquí destacamos el estudio de Gettings y cols.³¹ demostraron en un estudio retrospectivo, sobre un grupo de 100 pacientes traumatizados con FRA, que el inicio de la depuración con niveles de Nitrógeno Ureico Sérico (acrónimo en inglés *BUN*) inferiores a 60 mg/dL mejoró la supervivencia de ese subgrupo en comparación con los pacientes en los que se inició con valores superiores a esa cifra (39% vs 20% respectivamente, $p = 0,04$).

Como vemos, una vez más el *status* de la ciencia nos deja un poco fríos. Aunque en algún estudio se encuentre una supervivencia similar entre TC y HDI parece existir ventaja cuando utilizamos TC, al

menos, en los pacientes más graves. La mayoría de centros (el 80%) utilizan TC en unidades de críticos en nuestro medio y en un gran número de países. La dosis mínima de aclaramiento parece acercarse a $35 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ como ultrafiltrado o en combinación con diálisis. También, si optamos por HDI, parece que la diálisis más intensiva, con mayor concentración de sodio, mayor Kt/V y aplicada con más frecuencia puede dar buenos resultados.

En conjunto y mientras la evidencia se consolide, deberemos aplicar de forma más racional la terapia que se ajuste a la necesidad de cada individuo. Muy probablemente deberemos conjugar todas éstas modalidades terapéuticas, considerando cada circunstancia y cada individuo por separado. Ya que es muy probable que nos veamos condicionados por un acceso vascular complicado e insuficiente para elevados flujos y apropiada fracción de filtración, con falta de agua tratada (des-ionizada, descalcificada, des-osmotizada y sin cloro) para HDI en muchos puestos, pacientes con inestabilidad hemodinámica que imposibilite la HDI, dificultad para prescribir una anticoagulación mantenida que impida la posibilidad de TCDE, etc.

Hay dos estudios internacionales y multicéntricos que darán respuesta a algunas preguntas sobre la pauta de un tratamiento sustitutivo de la función renal en pacientes críticos, como los estudios RENAL de Australia y Nueva Zelanda y el ATN desarrollándose en EE.UU.

Indicaciones «no renales»

Como hemos comentado anteriormente, se ha empezado a considerar que los beneficios de la TCDE superan a los de ser una buena técnica de depuración renal en pacientes críticos. Algunos datos sugieren que la TCDE puede influir favorablemente en el curso clínico y, posiblemente, en la evolución de este tipo de pacientes, incluso en ausencia de fracaso renal.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva y Cirugía Cardíaca

La capacidad de eliminar importantes cantidades de fluidos de manera progresiva, fue rápidamente aprovechada en el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva resistente al tratamiento convencional.

Es quizá el grupo liderado por Iorio³² el que más recientemente ha demostrado que con sesiones diarias de hemofiltración reglada, pacientes con insufi-

ciencia cardíaca refractaria pueden mejorar su tasa de supervivencia; así como una mejor calidad de vida. La hemofiltración, a diferencia de la ultrafiltración, tiene capacidad de reducir el volumen intravascular y el intersticial.

Asimismo, algunos autores³³ han demostrado su utilidad en pacientes sometidos a *by-pass* cardio-pulmonar para cirugía cardíaca. La técnica reduce la hemodilución necesaria en la intervención quirúrgica, así como la respuesta inflamatoria secundaria; siendo especialmente útil en niños sometidos a esta intervención quirúrgica. También se aprecia una mejoría hemodinámica de los pacientes en el periodo postoperatorio.

Fallo hepático

Se pueden encontrar en la literatura algunas series cortas en las que las TCDE se utilizan en el tratamiento de la encefalopatía hepática del fallo hepático fulminante. Más recientemente, varios estudios³⁴ han utilizado las técnicas veno-venosas continuas en el manejo de la sobrecarga de volumen durante o en el postoperatorio del trasplante hepático; demostrando que estas técnicas permiten la eliminación de importantes cargas de volumen, sin gran repercusión hemodinámica.

Actualmente, los sistemas específicos de «depuración hepática» pueden aumentar los beneficios aparentes de estas técnicas. Estos aspectos se abordan en el capítulo 6 de estas Guías.

Intoxicaciones

La eliminación continua y lenta de tóxicos proporcionada por las técnicas continuas representa una ventaja en el tratamiento de intoxicaciones por drogas con tendencia a presentar «rebote» cuando son aclaradas rápidamente por las técnicas intermitentes. Se han utilizado con éxito en intoxicaciones por N-acetil procainamida, litio y fenformina^{35,36}, demostrando mayor eficiencia que la hemodiálisis convencional.

Acidosis láctica

La posibilidad que presentan las técnicas continuas de administrar elevadas cantidades de bicarbonato sin el riesgo de hipernatremia ni sobrecarga de fluidos, ha posibilitado su utilización para el manejo de la acidosis láctica^{37,38}. Incluso, algunos autores han aprovechado la alcalosis producida por el citrato

(usado como técnica de anticoagulación del sistema extracorpóreo) como forma de tratamiento de la acidosis, en pacientes con alto riesgo de sangrado³⁹.

Alteraciones electrolíticas

Casi cualquier tipo de anormalidad electrolítica puede ser tratada con éxito combinando la técnica idónea con el líquido de reposición adecuado^{14,18}; por ejemplo, utilizando una técnica dialítica continua con 2 L/h de líquido de diálisis podemos conseguir un rendimiento de 50 L/día de aclaramiento de moléculas pequeñas hidrosolubles no ligadas a proteínas, y su aplicación continua ofrece las ventajas ya comentadas sobre la hemodiálisis intermitente. Las TCDE de alto volumen pueden contribuir en el control de las alteraciones de la concentración del sodio en el paciente crítico (hiponatremia del traumatizado craneoencefálico grave, etc.). Cualquier trastorno hidroelectrolítico del paciente crítico puede ser revertido fácil y progresivamente con esta tecnología.

Se han utilizado técnicas de depuración continua para tratar temporalmente situaciones de hipercalcemia resistente al tratamiento médico; así como otros trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base⁴⁰.

Tratamiento de la hipertermia y de la hipotermia

El enfriamiento o calentamiento de la sangre del paciente como tratamiento de la hipertermia o de la hipotermia graves y refractarias al tratamiento convencional, es posible al hacer circular la sangre por los circuitos extracorpóreos y al reponer con líquidos a temperatura más baja que la corporal.

Rabdomiólisis y síndrome de aplastamiento

La rabdomiólisis traumática se relaciona con el síndrome de aplastamiento y el síndrome compartimental con isquemia prolongada de extremidades. El FRA representa una de las mayores complicaciones del síndrome de aplastamiento, aunque también puede aparecer en polifracturados, fundamentalmente en fracturas cerradas de huesos largos⁴¹.

La mioglobina (17.500 D de peso molecular y fijación limitada a proteínas) puede ser eliminada a través de las membranas actualmente utilizadas en las TCDE. De hecho, existen en la literatura varias referencias que confirman una eliminación significativa de la misma con HFVVC (25% y/o 1,8 g/24 h)⁴². En la génesis de esta síndrome influyen muchos fac-

tores que son controlados con las técnicas de depuración extracorpórea. Esta eliminación puede reducir la sobrecarga renal y podría prevenir el FRA en este contexto. Sin embargo, la experiencia indica que con las medidas clásicas de profilaxis del FRA (corrección rápida de la hipovolemia y de la isquemia renal, alcalinización urinaria, etc.), su incidencia es mínima; y que cuando llegamos tarde para la profilaxis, llegaríamos tarde también con la HFVVC.

Grandes quemados

El «Gran Quemado» es un tipo especial de traumatizados grave que, junto con el paciente con TCE grave, es el paradigma de paciente hipercatabólico. Este hecho, unido a sus especiales condicionantes para el manejo de fluidos (fuga capilar o «*capillary leak*»), lo convierten en un potencial paciente diana para las TCDE.

La experiencia actual con la HFVVC en este grupo de pacientes es buena, permitiendo un control óptimo del estado catabólico y del manejo de fluidos, con ausencia de complicaciones. El hallazgo de una reducción marcada en la mortalidad respecto a «series clásicas» permite pensar en su utilidad en el seno de pacientes sin FRA, aunque los datos son todavía insuficientes^{43,44}.

Síndrome de disfunción multiorgánica

Como comentábamos al principio del capítulo, la utilidad potencial de las TCDE en el seno del SDMO comenzó a evidenciarse desde el inicio de la generalización de su uso en pacientes críticos.

Sánchez-Izquierdo y cols., realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado en un grupo de pacientes politraumatizados graves en situación de disfunción multiorgánica «incipiente» y sin fracaso renal²⁴. Analizaron prospectivamente el efecto específico de la HFVVC en la hemodinámica y la función respiratoria de estos pacientes, prolongando el periodo de valoración hasta las 48 horas.

La HFVVC mejoró significativamente la tensión arterial media ($P = 0,0001$) y las RVS ($p = 0,0003$), sin cambios en la presión venosa central (PVC) ni en la presión capilar pulmonar (PCP). El gasto cardíaco tampoco cambió durante el estudio. Al analizar los parámetros respiratorios y de transporte de oxígeno, confirmaron las experiencias de otros autores, con mejoría clara de la oxigenación y la ventilación en los pacientes hemofiltrados. Apreciaron así mismo un aumento significativo de la extracción periférica de oxígeno. Este hecho pudo reflejar una mejoría en el

flujo sanguíneo, con una mejor redistribución a nivel periférico, hasta células previamente hipóxicas. Se obtuvo un descenso relativo de la mortalidad del 15% en el grupo sometido a hemofiltración continua.

Más recientemente, otros autores⁴⁶ valoraron (en un estudio prospectivo de cohortes) si la TCDE intermitente de alto volumen tenía algún impacto sobre la mortalidad. Analizaron los resultados obtenidos sobre 306 pacientes graves (52% oligúricos), a los que sometieron precozmente (en las primeras 48 horas tras el ingreso) a sesiones intermitentes de HFVVC de alto flujo (3.780 mL/h de media); que consiguen recambios globales de 100 litros de fluidos. Encontraron una mortalidad significativamente menor a la prevista en base al APACHE II, SAPS II e índice de Liaño; en todos los grupos pronósticos.

En otro estudio reciente⁴⁷ en el que se analizó la evolución hemodinámica y la de varios mediadores inflamatorios, cuando a un grupo de pacientes con *shock* séptico y SDMO se les sometió de forma aleatorizada y alterna a un ciclo corto (8 horas) de una hemofiltración de alto volumen (6 litros a la hora) o a un ciclo de 8 horas de hemofiltración convencional (1 litro/hora); encontraron que ambas técnicas mejoraron de forma significativa la hemodinámica de estos pacientes (disminución de la dosis de noradrenalina necesaria para mantener la presión arterial media por encima de 70 mmHg) y disminuyeron la concentración de varios mediadores inflamatorios analizados. La técnica de alto volumen acentuó los efectos beneficiosos encontrados.

Dada la experiencia con la HFVVC en el SDMO postraumático del grupo de Sánchez-Izquierdo, se decidió poner en marcha un estudio prospectivo de cohortes donde evaluar la supervivencia de pacientes politraumatizados graves con SDMO incipiente y sin fracaso renal, a los que se sometió a HFVVC. Comparando finalmente la supervivencia «real» de los mismos con la supervivencia «esperada» en base a metodología TRISS⁴⁸.

Hasta el momento se llevan incluidos en el estudio a 83 pacientes traumatizados graves (varones el 87%). La edad media de los mismos fue de 33 ± 12 años (rango de 18 a 60). El ISS medio de 38 ± 10 puntos (rango de 26 a 66). El TSR pronóstico, de 5,65 ± 1,73 puntos (rango desde 0 a 7,8). La estancia media de los pacientes fue de 26 ± 14 días, y fallecieron 9 pacientes (14%).

Cuando compararon la supervivencia real (86%) con la esperada en base a la metodología TRISS (59%), encontraron un aumento en la supervivencia de los pacientes sometidos a HFVVC (p < 0,05); y esto a pesar del sesgo del estudio, que incluyó sólo a aquellos pacientes que desarrollaron SDMO precoz (con mortalidad superior a la estimada en la muestra general).

MECANISMOS POTENCIALES QUE EXPLICAN LA VENTAJA AÑADIDA DE LAS TÉCNICAS CONTINUAS

Ante estos hallazgos «clínicos» evidentes, se ha postulado sobre los mecanismos básicos en los que se sustentan dichos hallazgos. Las hipótesis más importantes se basan en dos mecanismos (posiblemente interrelacionados). El primero de ellos sería una mejoría en la microcirculación debida a la eliminación preferente de líquido intersticial (característica «intrínseca» a estas técnicas); con una mejoría del juego de presiones a nivel tisular. Este mecanismo podría explicar la mejoría respiratoria que se evidencia con el uso de estas técnicas, e incluso la mejoría de la microcirculación que parece reflejar el aumento en la EO₂ que encuentran muchos autores; pero no justificaría inicialmente la mejoría hemodinámica. El segundo mecanismo, que es el que está promoviendo un mayor número de experiencias en la literatura⁴⁹⁻⁵³, sería el de la modulación de la respuesta inflamatoria.

En la tabla I se presenta un resumen de las indicaciones de las TCDE, con su nivel de evidencia en la literatura.

Tabla I. Indicaciones y niveles de evidencia con técnicas continuas de depuración extrarrenal

Indicación	Evidencia
FRA CON SDMO	
ACLARAMIENTO DE PRODUCTOS NITROGENADOS	A
BALANCE HÍDRICO	A
MEJORÍA HEMODINÁMICA	A
DISMINUCIÓN DE MORTALIDAD EN TCRR	A
DOSIS DE CONVECCIÓN > 35 mL/kg/h	B
INDICACIONES CON AUSENCIA DE FRA	
SDMO	
MEJORÍA COCIENTE PaO ₂ /FiO ₂	A
MEJORÍA HEMODINÁMICA	A
DISMINUCIÓN MORTALIDAD	
SDMO postraumático	B
SDMO de otras etiologías	B
REDUCCIÓN MEDIADORES PROINFLAMATORIOS	B
ICC	B
FALLO HEPÁTICO FULMINANTE	C
SÍNDROME DE APLASTAMIENTO	C
INTOXICACIONES	
Litio/ N-Acetilprocainamida	B
ACIDOSIS LÁCTICA	C
ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS	A
ALTERACIONES EN LA TEMPERATURA CORPORAL	B

FRA: Fracaso renal agudo. FHF: Fallo hepático fulminante. ALT: Alteración. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva. SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCIÓN RENAL
Indicaciones actuales de depuración extracorpórea en el paciente agudo

BIBLIOGRAFÍA

1. Star RA: Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 54: 1817-1831, 1998.
2. Liaño F, Gallego A, Pascual J, García-Martín F, Teruel JL, Marcén R y cols.: Prognostic of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron* 63: 21-31, 1993.
3. Maynar J, E Corral, J Gaínza, F Aizpuru, and ICU ARF Group of the North Spain Society of Intensive Care Medicine. Acute renal failure in critically ill patients: a descriptive, prospective multicenter study. Preliminary results. *Intensive Care Med* 23 (S1): 142, 1997.
4. Gaínza FJ, Maynar J, Corral E, Aizpuru F. Grupo de E. del FRA de la SNMIUC: Estudio prospectivo y multicéntrico del fracaso renal agudo con necesidad de tratamiento sustitutivo en pacientes críticos. *Nefrología* 18 (3): 25, 1998.
5. Uchino S, Kellum J, Bellomo R y cols.: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-818, 2005.
6. Bellomo R, Ronco C: Continuous haemofiltration in the intensive care unit *Crit Care* 4: 339-348, 2000.
7. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB y cols.: for the collaborative group for treatment of ARF in ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60: 1154-63, 2001.
8. 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* 44: 1000-07, 2004.
9. Uehlinger DE; Jakob SM, Eicheilber M, Huynb-Do U, Marti H-P, Mohaupt MG, Vogt B, Regli B, Takala J, Frey FJ: Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 20;1630-1637, 2005.
10. Vinsonneau C, Camus C, Combes A y cols.: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 368: 379-385, 2006.
11. Kellum JA, Angus DC, Johson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishann N, Linde-Zwirble WT: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28 (1): 29-37, 2002.
12. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: Acute renal failure in the Intensive Care Unit: a systematic Review of the impact of dialytic modality on Mortality and renal Recovery. *Am J Kidney Dis* 40: 875-885, 2002.
13. Herrera-Gutiérrez M, Sellar-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA, y Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Nefrológicos de la SEMICYUC: Epidemiología del fracaso renal agudo en las UCI españolas. Estudio prospectivo multicéntrico FRAMI. *Medicina Intensiva*; 30: 260-267, 2006.
14. Van Bommel EFH, Ponsen HH: Intermittent versus continuous treatment for acute renal failure: Where do we stand? *Am J Kidney Dis* 30: S72-S79, 1997.
15. Boulain T, Delpech M, Legras A y cols.: Continuous venovenous haemodiafiltration in acute renal failure associated with multiple organ failure: influence on outcome. *Clin Invest* 7: 4-10, 1996.
16. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic y cols.: Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 28 (Supl. 3): S81-S89, 1996.
17. Clark WR, Mueller BA, Alaka KJ y cols.: A comparison of metabolic control by continuous and intermittent therapies in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 4: 1413-1420, 1994.
18. Sánchez-Izquierdo Riera JA, Lozano Quintana MJ, Ambrós Checa A y cols.: Hemofiltración venovenosa continua en pacientes críticos. *Medicina Intensiva* 19: 171-176, 1995.
19. Barzilay E, Kessler D, Berlot G, Gullo A, Geber D, Ben Zeev I: Use of extracorporeal supportive techniques as additional treatment for septic-induced multiple organ failure patients. *Crit Care Med* 17: 634-637, 1989.
20. Coraim F, Coraim HP, Ebermann R, Stellwag FM: Acute respiratory failure after cardiac surgery: clinical experience with the application of continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med*; 14: 714-718, 1986.
21. Gotloib L, Barzilay E, Shustak A y cols.: Sequential hemofiltration in nonoliguric high capillary permeability pulmonary edema of severe sepsis: preliminary report. *Crit Care Med*; 12: 997-1000, 1984.
22. Cosentino F, Paganini E, Lockrem J, Stoller J, Wiedemann H: Continuous arteriovenous hemofiltration in the adult respiratory distress syndrome. A Randomized trial. *Contrib Nephrol* 93: 94-97, 1991.
23. Varios autores: Proceedings of the First International Conference on Continuous Renal Replacement Therapy. *Am J Kidney Dis* 28: S1-S129, 1996.
24. Sánchez-Izquierdo Riera JA, Alted López E, Lozano Quintana MJ y cols.: Influence of continuous hemofiltration on the hemodynamics of trauma patients. *Surgery* 122: 902-908, 1997.
25. Silvester W: Outcome studies of continuous renal replacement therapy in the intensive care. *Kidney Int* 53: S138-S141, 1998.
26. Varios autores: Proceedings of the Second International Conference on Continuous Renal Replacement Therapy. *Am J Kidney Dis* 28: S1-S116, 1997.
27. Ronco C, Bellomo R, Homel P y cols.: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356: 26-30, 2000.
28. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG y cols.: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 30: 2205-2211, 2002.
29. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S y cols.: Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 70: 1312-1317, 2006.
30. Schiffel H, Lang S, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *New Eng J Med* 346: 305-310, 2002.
31. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T: Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs late. *Int Care Med* 25: 805-813, 1999.
32. Iorio L, Simonelli R, Nacca RG, DeSanto LS: Daily hemofiltration in severe heart failure. *Kidney Int* 51: S62-S65, 1997.
33. Journois D: Hemofiltration during cardiopulmonary bypass. *Kidney Int* 53: S174-S177, 1998.
34. Matsubara S, Kemji O, Kiyosaki O y cols.: Continuous removal of middle molecules by hemofiltration in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* 18: 1331-1338, 1990.
35. Bellomo R, Kearly Y, Parkin G y cols.: Treatment of life threatening lithium toxicity with continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Crit Care Med* 19: 836-837, 1991.
36. Domoto DT, Brown WW, Bruggensmith P.: Removal of toxic levels of N-acetylprocainamide with continuous arteriovenous hemofiltration or continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Ann Intern Med* 106: 550-552, 1987.
37. Kohn OF, Kaplan AA: High bicarbonate solutions in the treatment of lactic acidosis with continuous renal replacement therapy (CVVH and CVVHD). *J Am Soc Nephrol* 6: 95, 1995.

38. Barton IK, Streater CP, Hilton PJ y cols.: Successful treatment of severe lactic acidosis by haemofiltration using a bicarbonate-based replacement fluid. *Nephrol Dial Transplant* 6: 667-668, 1991.
39. Kirschbaum B, Galishoff M, Reines HD: Lactic acidosis treated with continous hemodiafiltration and regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 20: 319-353, 1992.
40. Schou H, Knudsen F: Continuous arteriovenous hemofiltration. A new treatment in hypercalcemic crisis. *Blood Purif* 6: 227-229, 1988.
41. Alted López E, Sánchez-Izquierdo Riera JA, Sánchez Casado M: El síndrome compartimental y el síndrome de aplastamiento. En: *Medicina Crítica Práctica. Miscelánea de situaciones de emergencia*. Abizanda Campos R (Ed). Edika Med (Edit.) 1999 Barcelona, pp. 65-77.
42. Shigemoto T, Rinka H, Matsuo Y y cols.: Blood purification for crush syndrome. *Renal Failure* 19: 711-719 1997.
43. Tremblay R, Ethier J, Quérin S y cols.: Venovenous continuous renal replacement therapy for burned patients with acute renal failure. *Burns* 26: 638-643, 2000.
44. Hladik M, Tymonová J, Zaoral T y cols.: Treatment by continuous renal replacement therapy in patients with burns injuries. *Acta Chir Plastic* 43: 21-25, 2001.
45. Weksler N, Chorni I, Gurman G y cols.: Improved survival with continuous venovenous hemofiltration in nonoliguric burned patients. *Blood Purif* 15: 127-131, 1997.
46. Oudemans-Van Straaten HM, Bosman RJ, Van der Spoel JJ, Zandstra DF: Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. *Int Care Med* 25: 814-821, 1999.
47. Cole L, Bellomo R, Journois D y cols.: High-volume haemofiltration in human septic shock. *Int Care Med* 27: 978-986, 2001.
48. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS: Evaluating Trauma care: The TRISS method. *J Trauma* 27: 370-378, 1987.
49. De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, Lameire NH, Colardyn FA: Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? *Int Care Med* 25: 903-910, 1999.
50. Sánchez-Izquierdo Riera JA, Pérez Vela JL, Lozano Quintana MJ y cols.: Cytokines clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patient. *Am J Kidney Dis* 30: 483-488, 1997.
51. Schiffel H, Lang SM, König A y cols.: Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet* 344: 570-572, 1994.
52. Albright RC, Smelser JM, McCarthy JT y cols.: Patient survival and renal recovery in acute renal failure: randomised comparison of cellulose acetate and polysulfone membrane dialysers. *Mayo Clin Proc* 75: 1141-1147, 2000.
53. Heering P, Morgera S, Schmitz FJ y cols.: Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous veno-venous hemofiltration. *Int Care Med* 23: 288-296, 1997.



CAPÍTULO 5.2

Membranas en el fracaso renal agudo

E. Poch y F. Maduell

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico de Barcelona.

ABSTRACT

When choosing the appropriate dialysis membrane in the acute setting, both biocompatibility and permeability should be considered. The parameters used when selecting a filter for acute dialysis are small solute removal, middle/large solute removal, and biocompatibility. With respect to small solute removal, membrane pore characteristics (pore size distribution and density) and surface area are important membrane-related determinants.

Membrane characteristics define biocompatibility, although other factors, such as disinfectants may influence. Unlike in chronic hemodialysis, in which leukopenia and complement activation are well-accepted indicators of poor biocompatibility (i.e. bioincompatibility), the markers of inflammation in critically ill patients with acute renal failure are less clearly defined. In critical patients with acute renal failure activation of several inflammatory pathways preclude clear evaluation of the independent contribution of membrane biocompatibility. However, it has been demonstrated that in patients with acute renal failure, the use of cuprophane membranes can lead to complement activation and lipoxygenase stimulation.

Despite initial studies demonstrated lower mortality with the use of biocompatible membranes in acute renal failure, subsequent studies casted doubts on these earlier findings. Most studies were underpowered and had randomization problems. Current evidence does not allow to recommend the unrestricted use of biocompatible membranes. However, bioincompatible membranes (grade B) and unsubstituted cellulose membranes (grade A) should be avoided.

With respect to permeability, each membrane has intrinsic permeability characteristic that allow their classification according to their water and solute permeability. With respect to water permeability, membranes are classified according the ultrafiltration coefficient (CUF) expressed as mL/h/mmHg (ultrafiltered mL per hour per each mmHg of transmembrane pressure). Low permeability membranes are those with a CUF lower than 12 mL/h/mm Hg and high permeability membranes those with a CUF higher than 20 mL/h/mm Hg.

With respect to solute permeability, membranes should resemble the native kidney, with a cut-off for albumin. Solute permeability is expressed by the sieving coefficient. Currently, it is not possible to recommend permeability characteristics for dialyzer membranes in the treatment of acute renal failure. However, it is plausible to recommend medium-high permeability membranes (grade C). The decision will be influenced by the dialysis modality in each particular patient.

RESUMEN

Las membranas de diálisis con las mejores propiedades biológicas deben ser biocompatibles, capaces de excluir las impurezas del baño de diálisis y tener grandes poros que permitan la eliminación de sustancias lo más parecido al riñón nativo sano, con pérdida casi nula de albúmina o moléculas de mayor tamaño. Los diali-

zadores que mejor se ajustan a estas características son los dializadores de alto flujo o de alta permeabilidad. En la elección de la membrana de diálisis para el tratamiento del FRA se deben tener en cuenta la biocompatibilidad y la permeabilidad a pequeños solutos y a solutos de tamaño mediano-grande.

BIOCOMPATIBILIDAD

En las técnicas de diálisis la biocompatibilidad se refiere a las reacciones producidas entre el contacto de la sangre con los materiales necesarios para realizar este proceso. Las características de la membrana de diálisis es el principal factor implicado en el proceso, aunque también participan el líquido de diálisis, las agujas, las líneas y los agentes desinfectantes. En la tabla I se muestra una clasificación de las membranas de diálisis según su naturaleza y grado de biocompatibilidad. Los mecanismos fundamentales que modulan la biocompatibilidad son la transformación de las proteínas plasmáticas, mediante la activación del sistema del complemento y de la coagulación; y la activación celular, fundamentalmente de los monocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas.

La biocompatibilidad puede repercutir en el paciente de forma aguda, produciendo reacciones de hipersensibilidad, hipoxia e hipotensión y de forma crónica, a largo plazo, produciendo amiloidosis por β 2-microglobulina, desnutrición, dislipemia, arteriosclerosis, o una mayor susceptibilidad a las infecciones. Los principales marcadores de biocompatibilidad actualmente aceptados son: activación del complemento, leucopenia-neutropenia relacionada con lo anterior, alteración en el sistema de coagulación, fibrinólisis y calicreínas, y finalmente activación celular.

A diferencia de lo que ocurre en la HD crónica, en la que la leucopenia y la activación del complemento son fenómenos bien aceptados, en el FRA no están tan claros los marcadores de pobre biocompatibilidad. Además, el paciente crítico con FRA a menudo tiene activadas diversas vías inflamatorias y anti-inflamatorias, lo que

Tabla I. Grado de biocompatibilidad según membrana de diálisis

	Tipo de membrana	Biocompatibilidad
Cuprofan	Celulosa	Muy baja
Cupramonio rayon	Celulosa modificada	Moderada-baja
Acetato de celulosa	Celulosa sustituida	Moderada-baja
Hemofan	Celulosa sintética	Moderada-baja
Triacetato de celulosa	Celulosa sustituida	Moderada-alta
Polietilenvilalcohol (EVAL)	Sintética	Moderada-alta
Polimetilmatacrilato (PMMA)	Sintética	Moderada-alta
Poliacrilonirilo (PAN), AN69	Sintética	Alta
Polisulfona, polietersulfonas	Sintética	Alta
Poliamida	Sintética	Alta

Tabla II. Características de las fibras de los dializadores más usados en la actualidad en terapia continuas en el FRA

	Membrana	Superficie (m ²)	Espesor (μ)	Diámetro interno (μ)	CUF (mL/h/mmHg)
PAN-06					
Izasa®	PAN	0,60	35	250	25
Prisma M-100					
Hospal®	AN69	0,90	50	240	22
AV 400S					
Fresenius®	Polisulfona	0,75	35	220	20

Tabla III. Coeficientes de cribado para diferentes solutos de algunos dializadores para técnicas continuas de diálisis

	Coeficiente de cribado			
	Inulina/osteocalcina (5.000-5.800 Da)	β_2 -micro (11.800 Da)	Mioglobina (17.200 Da)	Albúmina (66.000 Da)
PAN-06	0,95	0,52	0,28	< 0,005
Prisma M100	0,95		0,55	< 0,01
AV 400S	0,90	0,65	0,30	< 0,002

hace más difícil evaluar el efecto independiente de la biocompatibilidad^{1,2}. No obstante, en pacientes con FRA se ha demostrado que el uso de dializadores de cuprofan es capaz de inducir la activación del complemento y de las vías de la lipoxigenasa².

Aunque estudios iniciales demostraron menor morbi-mortalidad en el FRA con el uso de membranas biocompatibles, estudios posteriores han puesto en duda esta aseveración¹. Los ensayos clínicos referentes al uso de membranas biocompatibles fue revisado por Karsou y cols.³. La mayoría de ensayos adolecían de problemas de aleatorización y de potencia estadística. Dos meta-análisis presentan conclusiones que no permiten recomendar el uso preceptivo de membranas biocompatibles en el FRA^{1,4}, mientras que otro meta-análisis demuestra mayor supervivencia con el uso de membranas sintéticas aunque no demuestra mayor recuperación de FRA⁵. En este meta-análisis se observa que el efecto deletéreo de las membranas bioincompatibles queda restringido a las de celulosa no sustituida.

No obstante, existe cierto consenso en no recomendar el uso de membranas bioincompatibles (**evidencia B**) y preferiblemente se deberían evitar las de celulosa no sustituida para la hemodiálisis en el FRA (**evidencia A**).

PERMEABILIDAD

Las membranas de diálisis son semipermeables, permitiendo el paso de agua y de solutos lo más parecido al riñón sano, sin paso de células ni moléculas superiores a 50.000 Da. Cada membrana de diálisis tiene unas características intrínsecas de permeabilidad que permite clasificarlas según su permeabilidad al agua y a los solutos (tablas II y III).

Permeabilidad al agua o hidráulica: se clasifican por su coeficiente de ultrafiltración (CUF), expresado en mL/h/mmHg (mL ultrafiltrados por hora y por cada mmHg de presión transmembrana). Consideramos membranas de baja permeabilidad los dializadores con un CUF inferior a 12 mL/h/mmHg y de alta permeabilidad cuando el CUF es superior a 20 mL/h/mmHg.

Permeabilidad a solutos: como ya se ha comentado, la permeabilidad de los dializadores debe ser lo más parecido al riñón sano, con un límite de sustancias que no deben ser permeables, *cut-off*, normalmente la albúmina.

En la tabla II se especifican algunas características de los dializadores más usados en la actualidad en terapias continuas para la insuficiencia renal aguda. Las moléculas medias y grandes sólo se eliminan con dializadores con membranas con poros lo suficientemente grandes como para que las atravesasen (membranas de alta permeabilidad) y esencialmente por mecanismo de convección. Además de la permeabilidad hidráulica, cierto grado de adsorción puede contribuir al aclaramiento de moléculas medias⁶. La capacidad depurativa de la convección depende, por una parte,

de la cantidad de volumen ultrafiltrado y, por otra, del coeficiente de cribado o *sieving coefficient*, que es la relación entre la concentración del soluto en el líquido ultrafiltrado y la concentración del soluto en el plasma. El coeficiente de cribado es de 1 para solutos de bajo peso molecular y éste disminuye dependiendo del mayor peso molecular de los solutos y de las características específicas de cada dializador. Uno de los objetivos a conseguir es la nula o mínima pérdida de albúmina. En la tabla 3 se especifican algunos coeficientes de cribado para solutos de diferentes pesos moleculares que permiten valorar más objetivamente sus prestaciones. Cuanto mayor sean los coeficientes de cribado para los diferentes sustancias evaluadas, mayor será su permeabilidad de membrana.

En la actualidad no se pueden establecer recomendaciones consensuadas sobre la elección de las características de permeabilidad de los filtros en la hemodiálisis intermitente aplicada al FRA, aunque es plausible recomendar las de permeabilidad media-alta (**evidencia C**). La elección vendrá condicionada por la modalidad escogida en cada paciente en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaber BL, Lau J, Schmid CH, Karsou SA, Levey AS, Pereira BJ: Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on mortality in acute renal failure: a meta-analysis. *Clin Nephrol* 57 (4): 274-282, 2002.
2. Schiff H, Lang SM, König A, Strasser T, Haider MC, Held E: Biocompatible membranes in acute renal failure: a prospective case-controlled study. *Lancet* 344: 570-572, 1994.
3. Karsou SA, Jaber BL, Pereira BJG: Impact of intermittent hemodialysis variables on clinical outcomes in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 35: 980-991, 2000.
4. Alonso A, Lau J, Jaber BL: Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database Syst Rev* 18 (2): CD005283, 2005.
5. Subramanian S, Venkataraman R, Kellum JA. Influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int* 62: 1819-1823, 2002.
6. Goldfarb S, Golper TA: Proinflammatory cytokines and hemofiltration membranes. *J Am Soc Nephrol* 5: 228-232, 1994.

Las sustancias acumuladas en el organismo por falta de eliminación renal se denominan toxinas urémicas. El límite de filtración de la membrana glomerular es de aproximadamente 60.000 daltons (Da), el peso molecular de la albúmina. Clásicamente se han clasificado las toxinas urémicas por su tamaño o peso molecular: moléculas pequeñas (< 500 Da); moléculas medianas (500-5.000 Da); y moléculas grandes (5.000-60.000 Da). Los procesos de depuración renal extracorpóreo también pueden contribuir al efecto tóxico. Las características de la membrana del dializador son importantes para conseguir las máximas prestaciones de permeabilidad y biocompatibilidad. Las membranas de diálisis con las mejores propiedades biológicas deben ser biocompatibles, capaces de excluir las impurezas del baño de diálisis y tener grandes poros que permitan la eliminación de sustancias lo más parecido al riñón nativo sano, con pérdida casi nula de albúmina o moléculas de mayor tamaño. Los dializadores que mejor se ajustan a estas características son los dializadores de alto flujo o de alta permeabilidad. Estas membranas iniciaron una nueva era en la hemodiálisis, con la hemodiálisis de alto flujo y el desarrollo de las técnicas convectivas derivadas de ella, la hemofiltración (HF) y técnicas de hemodiafiltración (HDF). La HF o la HDF continuas son las técnicas empleadas habitualmente en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

En la elección de la membrana de diálisis para el tratamiento del FRA se deben tener en cuenta la biocompatibilidad y la permeabilidad a pequeños solutos y a solutos de tamaño mediano-grande.

BIOCOMPATIBILIDAD

La biocompatibilidad se puede definir como la capacidad de actuar de los materiales, instrumentos,

procedimientos o sistemas en una aplicación específica sin producir una respuesta clínica adversa por parte del organismo. En las técnicas de diálisis se refiere a las reacciones producidas entre el contacto de la sangre con los materiales necesarios para realizar este proceso. Las características de la membrana de diálisis es el principal factor implicado en el proceso, aunque también participan el líquido de diálisis, las agujas, las líneas y los agentes desinfectantes. Como la membrana de diálisis ofrece el mayor grado de exposición a la sangre de todos los componentes del circuito, es parte determinante de la biocompatibilidad de todo el circuito. En la tabla I se muestra una clasificación de las membranas de diálisis según su naturaleza y grado de biocompatibilidad. Los mecanismos fundamentales que modulan la biocompatibilidad son la transformación de las proteínas plasmáticas, mediante la activación del sistema del complemento y de la coagulación; y la activación celular, fundamentalmente de los monocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas.

La biocompatibilidad puede repercutir en el paciente de forma aguda, produciendo reacciones de hipersensibilidad, hipoxia e hipotensión y de forma crónica, a largo plazo, produciendo amiloidosis por β 2-microglobulina, desnutrición, dislipemia, arteriosclerosis, o una mayor susceptibilidad a las infecciones.

Los principales marcadores de biocompatibilidad actualmente aceptados¹ son:

- Activación del complemento: liberación de C3a, C5a, C3b, C5b-C9. El pico máximo de liberación aparece a los 15 minutos de iniciada la sesión de diálisis.
- Leucopenia-neutropenia: relacionada con la activación del complemento, se produce una leucopenia transitoria debido a una leucoagregación pulmonar, conocido como secuestro leucocita-

Tabla I. Grado de biocompatibilidad según membrana de diálisis

	Tipo de membrana	Biocompatibilidad
Cuprofan	Celulosa	Muy baja
Cupramonio rayon	Celulosa modificada	Moderada-baja
Acetato de celulosa	Celulosa sustituida	Moderada-baja
Hemofan	Celulosa sintética	Moderada-baja
Triacetato de celulosa	Celulosa sustituida	Moderada-alta
Polietilenvilalcohol (EVAL)	Sintética	Moderada-alta
Polimetilmatacrilato (PMMA)	Sintética	Moderada-alta
Poliacrilonirilo (PAN), AN69	Sintética	Alta
Polisulfona, polietersulfonas	Sintética	Alta
Poliamida	Sintética	Alta

rio. Los leucocitos disminuyen a los pocos minutos alcanzando el mínimo a los 20 minutos de diálisis y a partir de la hora de diálisis se recuperan.

- Sistema de coagulación y calicreínas: el contacto entre la sangre y la membrana de diálisis produce una adsorción de proteínas plasmáticas como la albúmina, el fibrinógeno, el cininógeno y el factor XII. El factor XII sufre un cambio conformacional interaccionando con el cininógeno y la procalicreína, formándose calicreína, siendo un poderoso vasodilatador e induce la formación de bradicinina. El factor XII activado impulsa la vía intrínseca de la coagulación con el resultado de trombosis, por lo que en el tratamiento extracorpóreo se precisa del uso de heparina u otros anticoagulantes.
- Fibrinólisis: durante la diálisis se puede producir una activación de la fibrinólisis a través del aumento del activador tisular del plasminógeno.
- Activación celular: durante la diálisis se ha observado una activación de los leucocitos, monocitos, *natural killer* y linfocitos T. La activación de los monocitos induce la liberación de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6 y TNF), agentes con actividad proinflamatoria, catabólica e inmunorreguladora.

A diferencia de lo que ocurre en la HD crónica, en la que la leucopenia y la activación del complemento son fenómenos bien aceptados, en el FRA no están tan claros los marcadores de pobre biocompatibilidad. Además, el paciente crítico con FRA a menudo tiene activadas diversas vías inflamatorias y anti-inflamatorias, lo que hace más difícil evaluar el efecto independiente de la biocompatibilidad^{2,3}. No obstante, en pacientes con FRA se ha demostrado que el uso de dializadores de cuprofan es capaz de inducir la activación del complemento y de las vías de la lipoxigenasa³.

Aunque estudios iniciales demostraron menor morbi-mortalidad en el FRA con el uso de membranas biocompatibles^{3,5}, estudios posteriores han puesto en duda esta aseveración^{6,7}. Los ensayos clínicos referentes al uso de membranas biocompatibles fue revisado por Karsou y cols.⁸. La mayoría de ensayos adolecían de problemas de aleatorización y de potencia estadística. De los ensayos aleatorizados, sólo dos mostraron beneficio en términos de supervivencia con el uso de membranas biocompatibles^{5,9} mientras que otro demostraba beneficio marginal³ y 6 ensayos no demostraban efecto alguno⁸. Dos meta-análisis presentan conclusiones que no permiten recomendar el uso preceptivo de membranas biocompatibles en el FRA^{2,10}, mientras que

otro meta-análisis demuestra mayor supervivencia con el uso de membranas sintéticas aunque no demuestra mayor recuperación de FRA¹¹. En este meta-análisis se observa que el efecto deletéreo de las membranas bioincompatibles queda restringido a las de celulosa no sustituida.

No obstante, existe cierto consenso en no recomendar el uso de membranas bioincompatibles (**evidencia B**) y preferiblemente se deberían evitar las de celulosa no sustituida para la hemodiálisis en el FRA (**evidencia A**).

PERMEABILIDAD

Las membranas de diálisis son semipermeables, permitiendo el paso de agua y de solutos lo más parecido al riñón sano, sin paso de células ni moléculas superiores a 50.000 Da. Cada membrana de diálisis tiene unas características intrínsecas de permeabilidad que permite clasificarlas según su permeabilidad al agua y a los solutos.

Permeabilidad al agua o hidráulica: se clasifican por su coeficiente de ultrafiltración (CUF), expresado en mL/h/mmHg (mL ultrafiltrados por hora y por cada mmHg de presión transmembrana). Consideramos membranas de baja permeabilidad los dializadores con un CUF inferior a 12 mL/h/mmHg y de alta permeabilidad cuando el CUF es superior a 20 mL/h/mmHg.

Permeabilidad a solutos: como ya se ha comentado, la permeabilidad de los dializadores debe ser lo más parecido al riñón sano, con un límite de sustancias que no deben ser permeables, *cut-off*, normalmente la albúmina. Los mecanismos físicos de depuración en los que se basa la hemodiálisis son básicamente dos. El transporte difusivo es un movimiento pasivo de solutos a través de la membrana por la diferencia del gradiente de concentración entre la sangre y el líquido de diálisis. La ultrafiltración o transporte convectivo consiste en el paso simultáneo de agua y solutos a través de la membrana bajo el efecto de un gradiente de presión hidrostática. Además, hay otro mecanismo físico que siempre está presente en la hemodiálisis, es la adsorción, por el que ciertos solutos se adhieren a la membrana del dializador¹².

Las moléculas pequeñas se depuran fácilmente por difusión que depende del gradiente de concentración y de las características de cada dializador (naturaleza de la membrana, espesor de la pared, diámetro interno, flujo de sangre y del líquido de diálisis). En la tabla II se especifican algunas características de los dializadores más usados en la actualidad en terapias continuas para la insuficiencia

Tabla II. Características de las fibras de los dializadores más usados en la actualidad en terapia continuas en el FRA

	Membrana	Superficie (m ²)	Espesor (μ)	Diámetro interno (μ)	CUF (mL/h/mmHg)
PAN-06 Izasa [®]	PAN	0,60	35	250	25
Prisma M-100 Hospal [®]	AN69	0,90	50	240	22
AV 400S Fresenius [®]	Polisulfona	0,75	35	220	20

renal aguda. Las moléculas medias y grandes sólo se eliminan con dializadores con membranas con poros lo suficientemente grandes como para que las atraviesen (membranas de alta permeabilidad) y esencialmente por mecanismo de convección. Además de la permeabilidad hidráulica, cierto grado de adsorción puede contribuir al aclaramiento de moléculas medias¹³. La capacidad depurativa de la convección depende, por una parte, de la cantidad de volumen ultrafiltrado y, por otra, del coeficiente de cribado o *sieving coefficient*, que es la relación entre la concentración del soluto en el líquido ultrafiltrado y la concentración del soluto en el plasma. El coeficiente de cribado es de 1 para solutos de bajo peso molecular y éste disminuye dependiendo del mayor peso molecular de los solutos y de las características específicas de cada dializador. Una de los objetivos a conseguir es la nula o mínima pérdida de albúmina. En la tabla III se especifican algunos coeficientes de cribado para solutos de diferentes pesos moleculares que permiten valorar más objetivamente sus prestaciones. Cuanto mayor sean los coeficientes de cribado para los diferentes sustancias evaluadas, mayor será su permeabilidad de membrana.

Una de las causas principales de la insuficiencia renal aguda es el *shock séptico*, el cual se produce por una activación y amplificación de la respuesta inmune dependiendo de la producción de sustancias

que podrían ser depuradas, como las citocinas o productos activadores del complemento, responsables del cuadro de *shock*, hipotensión y disfunción orgánica.

No obstante, en la actualidad no se pueden establecer recomendaciones consensuadas sobre la elección de las características de permeabilidad de los filtros en la hemodiálisis intermitente aplicada al FRA, aunque es plausible recomendar las de permeabilidad media-alta (**evidencia C**). La elección vendrá condicionada por la modalidad escogida en cada paciente en particular.

BIBLIOGRAFÍA

- Cheung AK: Biocompatibility of hemodialysis membranes. *J Am Soc Nephrol* 1: 150-161, 1990.
- Jaber BL, Lau J, Schmid CH, Karsou SA, Levey AS, Pereira BJ: Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on mortality in acute renal failure: a meta-analysis. *Clin Nephrol* 57 (4): 274-282, 2002.
- Schiffel H, Lang SM, König A, Strasser T, Haider MC, Held E: Biocompatible membranes in acute renal failure: a prospective case-controlled study. *Lancet* 344: 570-572, 1994.
- Hakim RM, Wingard RL, Parker RA: Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 331: 1338-1342, 1994.
- Himmelfarb J, Tolokoff Rubin NT, Chandran P, Parker RA, Wingard RL, Hakim R: A multicenter comparison of DIALYSIS IN ACUTE RENAL FAILURE 989 dialysis membranes in the treatment of acute renal failure requiring dialysis. *J Am Soc Nephrol* 9: 257-266, 1998.

Tabla III. Coeficientes de cribado para diferentes solutos de algunos dializadores para técnicas continuas de diálisis

	Coeficiente de cribado			
	Inulina/osteocalcina (5.000-5.800 Da)	β ₂ -micro (11.800 Da)	Mioglobina (17.200 Da)	Albúmina (66.000 Da)
PAN-06	0,95	0,52	0,28	< 0,005
Prisma M100	0,95		0,55	< 0,01
AV 400S	0,90	0,65	0,30	< 0,002

6. Gastaldello K, Melot C, Kahn RJ, Vanherweghem JL, Vincent JL, Tielemans C: Comparison of cellulose diacetate and polysulfone membranes in the outcome of acute renal failure. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 15 (2): 224-230, 2000.
7. Jorres A, Gahl GM, Dobis C, Polenakovic MH, Cakalaroski K, Rutkowski B, Kisielnicka E, Krieter DH, Rumpf KW, Guenther C, Gaus W, Hoegel J: Haemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure: a prospective randomised multicentre trial. International Multicentre Study Group. *Lancet* 16; 354: 1337-1341, 1999.
8. Karsou SA, Jaber BL, Pereira BJC: Impact of intermittent hemodialysis variables on clinical outcomes in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 35: 980-991, 2000.
9. Schiffel H, Sitter T, Lang S, König A, Haider M, Held E: Biocompatible membranes place patients with acute renal failure at increased risk of infection. *ASAIO J* 41: M709-M712, 1995.
10. Alonso A, Lau J, Jaber BL: Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database Syst Rev* 18 (2): CD005283, 2005.
11. Subramanian S, Venkataraman R, Kellum JA: Influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int* 62: 1819-1823, 2002.
12. Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ: Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney Int* 56: 2005-2015, 1999.
13. Goldfarb S, Golper TA: Proinflammatory cytokines and hemofiltration membranes. *J Am Soc Nephrol* 5: 228-232, 1994.



CAPÍTULO 5.3.1

Hemodiálisis intermitente: dosis de diálisis

E. Poch y F. Maduell

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona.

ABSTRACT

DIALYSIS DOSE

In patients with end stage renal disease, the overall solute elimination is defined by the product of clearance and time (Kt), which is usually normalized for the volume of distribution (V) of the solute as «Kt/V.» While this parameter has demonstrated utility in defining a delivered dialysis dose in that population, no prospective studies have attempted to quantify the delivered dialysis dose in patients with ARF. For stable patients with ESRD, a dose response relationship has been shown for delivered clearance versus outcome.

Several studies have demonstrated a relationship between dialysis dose and survival in acute renal failure. Although most studies have been uncontrolled, the best evidence until now comes from a randomized study that compared two dialysis schedules based on the frequency of dialysis (daily vs every other day), with the greatest survival being associated with on most intensive dialysis. These evidences suggest that there is a threshold of dialysis dose below which mortality probably increases. Although consensus does not exist, based on evidence from ESRD, a minimum Kt/V of 1.2 thrice weekly should be delivered to patients with ARF (Grade A). No recommendations can be made for specific dialysis dosing for patient with specific diseases at this time. This recommendation should be taken with caution, since the premises of using urea as a marker for dose calculation, i.e. stable production, volume of distribution, are not met in patients with acute renal failure. In any case, there are evidences that the delivered dose of dialysis is often lower than the prescribed one in patients with acute renal failure.

As in each hemodialysis session, a number of factors can influence treatment efficacy, several systems have been developed in order to quantify dialysis dose in each session in a real time fashion. In this sense, some dialysis machines have incorporated biosensors that non invasively measure the effective ionic dialysance which is equivalent to urea clearance (K), and therefore, allows the calculation of dialysis dose as Kt. Because the normalization by the volume distribution of urea is not applicable in acute patients, Kt has been proposed as reliable marker of dialysis dose. The current recommendation is that the minimum Kt would be 40-45 liters for women and 45-50 liters for men. We would recommend that the administered dialysis dose be monitored in each dialysis session (grade C).

*With respect to dialysis frequency, the dose calculations referred above are based on a thrice weekly schedule, and therefore, not applicable when dialysis frequency changes. There are several ways to quantify dialysis dose when treatment frequency changes: 1. Equivalent urea clearance: $EKR (ml/min) = G/TAC$, G being urea generation and TAC the time-averaged urea concentration, 2. standard Kt/V (Kt/V_{std}): $Kt/V_{std} = (G/C_m) * t/V$, C_m being the mean predialysis peak urea concentrations, and 3. weekly urea reduction ratio: $weekly PRU = \text{number of sessions} * [100 * (C_1 - C_2)/C_1]$. The recommendation of minimum dialysis dose would be a EKR of 13 ml/min, a standard Kt/V of 2 and a weekly PRU of 210% (grade C).*

RESUMEN

Los factores más importantes que hay que tener en cuenta en las indicaciones del tratamiento sustitutivo renal en el FRA (ya sea diálisis intermitente o terapias continuas) son el momento de iniciar la terapia, la elección de la modalidad, elección de la membrana de diálisis y la prescripción y administración de la dosis de diálisis.

IMPACTO DE LA DOSIS DE DIÁLISIS EN LA SUPERVIVENCIA DEL FRA

Diversos estudios han demostrado una cierta relación entre la dosis de diálisis y la supervivencia. Inicialmente, un estudio pequeño¹ demostró que no había ventajas de la diálisis intensiva (diaria de 5-6 horas con objetivo de BUN de < 60 mg/dl) frente a la convencional (días alternos de 5 h con objetivo de BUN de < 100 mg/dl), ya que la mortalidad observada en una y otra modalidad fue de 59 y de 47% respectivamente. Pero en los años 90, una evaluación retrospectiva de más de 800 pacientes con FRA que requirieron tratamiento sustitutivo renal y estratificados por escala de gravedad, demostró que si bien la dosis de diálisis no se correlacionaba con la supervivencia en los pacientes en los extremos de la escala, sí lo hacía en los pacientes con grados intermedios de gravedad². En este estudio un $KT/V_{urea} > 1$ con diálisis intermitente 3 veces por semana o bien una cifra media de BUN de 45 mg/dl en las terapias continuas se asoció a mayor supervivencia.

Un estudio que ha centrado mucho la atención en las ventajas de la frecuencia diaria de la hemodiálisis es el de Schiff y cols.³. En él se aleatorizan 160 pacientes afectos de FRA a recibir tratamiento con hemodiálisis intermitentes variando la frecuencia de diaria vs a días alternos. La diálisis diaria se asoció a menor incidencia de complicaciones derivadas del tratamiento, un menor tiempo de recuperación de la función renal y una mortalidad significativamente más baja (28%) comparada con la diálisis a días alternos (46%). Aunque el Kt/V por sesión era de 0,90 en ambos grupos, el de diálisis diaria conseguía un valor semanal de 5,8 frente a 2,8 en el grupo de diálisis intermitentes. No obstante, este estudio ha tenido sus críticas, principalmente que se trata de un estudio unicéntrico y que el grupo que recibió diálisis a días alternos probablemente se encontraba subdializado ya que la cifra media de BUN era de 104 mg/dl. Por otro lado, se excluían los pacientes que requerían terapias continuas, por lo que cierto sesgo existe.

El estudio que presenta la evidencia más contundente de la relación entre dosis y supervivencia se realizó con la modalidad de terapias continuas, que se revisan en otro capítulo.

Estas evidencias ponen de manifiesto que existe un umbral de diálisis adecuada por debajo del cual se puede incrementar la mortalidad (mantener BUN < 45-60 mg/dl, o ultrafiltración por encima de 35 ml/kg/h). Por otra parte, en futuros estudios será importante estratificar a los pacientes en escalas de gravedad, ya que la comorbilidad del paciente puede tener una incidencia mayor sobre la mortalidad que la diálisis en sí.

Está claro que es necesario establecer una dosis mínima de diálisis en los pacientes con FRA y que son necesarios estudios prospectivos multicéntricos que evalúen la relación entre la dosis de diálisis administrada y la morbi-mortalidad del FRA categorizada por escalas validadas de gravedad.

PRESCRIPCIÓN DE LA DOSIS DE DIÁLISIS EN EL FRA

Hay que destacar que es inapropiado equiparar la condición clínica o la gravedad de la uremia con valores aislados de BUN o creatinina (**nivel C**), sino que son los cambios (incrementos) en los valores sanguíneos los que reflejan de forma más adecuada la gravedad del FRA (**nivel C**).

No existe consenso sobre el marcador más adecuado para calcular la dosis de diálisis. A pesar de que por analogía con la ERCT se utiliza la urea, los cálculos basados en la urea presuponen un estado estable de producción y metabolismo de urea. En los pacientes con FRA no se da esta situación de estabilidad debido a un mayor catabolismo proteico y un balance nitrogenado negativo.

Aunque no existe todavía consenso, la recomendación actual basada en la experiencia de la ERCT, sería que la dosis mínima de diálisis administrada tres veces por semana en los pacientes con FRA fuera un Kt/V de 1,3 o un PRU del 70% (**grado A**). No obstante, basados en estudios realizados con terapias continuas⁴, dosis más altas de diálisis pueden ser beneficiosas en pacientes críticos con FRA (**grado A**), como se ha demostrado ya en las mujeres.

MEDIDA DE LA DOSIS DE DIÁLISIS EN EL FRA

La dosis de diálisis en el FRA es mucho más difícil de medir que en la insuficiencia renal crónica estable, debido precisamente a la situación inestable de los pacientes críticos. No existe un trabajo con potencia estadística suficiente que haya cuantificado de forma prospectiva la dosis de diálisis administrada en pacientes con FRA clasificados de forma apropiada por la gravedad. La dosis de diálisis se puede calcular midiendo los cambios de urea o BUN durante la diálisis (Kt/V y PRU).

En cualquier caso, existen diferentes trabajos que demuestran que la dosis de diálisis administrada en el FRA es inferior a la prescrita en un porcentaje alto de pacientes.

Como en cada proceso de hemodiálisis intervienen múltiples factores que pueden influir en la eficacia dialítica parece lógico que se hayan creado sistemas de control que cuantifiquen en cada sesión y en tiempo real la dosis que el paciente recibe. En este sentido, diferentes monitores han incorporado biosensores que miden de forma no invasiva, utilizando las propias sondas de conductividad de las máquinas, la dializancia iónica efectiva que es equivalente al aclaramiento de urea (K) y, por tanto, permite calcular la dosis de diálisis^{5,6}, sin sobrecarga de trabajo, determinaciones analíticas, ni coste adicional.

La medición sistemática del K por el tiempo transcurrido de diálisis nos permite obtener el Kt, una forma real de medir la dosis de diálisis, expresada en litros. Si este Kt lo dividimos por el V obtendremos el Kt/V, aunque sabemos que introducir un V es introducir un valor incorrecto o poco fiable, como se ha comentado anteriormente.

En este sentido, para la monitorización de la dosis de diálisis con sensores de dializancia iónica, recomendamos el seguimiento de la misma con el Kt, por la mayor fiabilidad de las medidas. Trabajar con el Kt tiene ventajas, tanto el K como el t son reales y medidos por el monitor. Desde 1999 Lowrie y cols.⁷ proponen el Kt como marcador de dosis de diálisis y mortalidad recomendando un Kt mínimo de 40-45 litros para las mujeres y 45-50 para los hombres. En un estudio de 3.009 pacientes⁸, observaron una curva de supervivencia en J cuando distribuyeron los pacientes en quintiles según el PRU mientras que la curva era descendente cuando se utilizaba el Kt. La recomendación sería monitorizar la dosis administrada en tiempo real y en cada sesión (grado C).

En cuanto a la frecuencia del tratamiento, el cálculo de dosis de hemodiálisis y sus recomendaciones se refieren a un esquema de tres sesiones semanales. Sin embargo, si la frecuencia de diálisis cambia, la dosis es más difícil de comparar. El Kt/V semanal, que sería una forma sencilla, no nos sirve ya que sabemos que una diálisis más frecuente es más eficaz.

Existen diferentes propuestas para cuantificar la dosis de diálisis cuando hay variaciones en la frecuencia: 1. aclaramiento renal equivalente de urea: EKR (ml/min)

= G / TAC , siendo G la generación urea y TAC la concentración de urea (9), 2. el Kt/V estándar (Kt/V_{std}) propuesto por Gotch (10): $Kt/V_{std} = (G / C_m) * t / V$, siendo C_m la media de los valores pico de urea prediálisis, y 3. el porcentaje de reducción de urea semanal (11): $PRU \text{ semanal} = \text{número de sesiones} * [100 * (C_1 - C_2) / C_1]$. Así, las recomendaciones de dosis mínima para cualquier frecuencia serían un EKR de 13 ml/min, un Kt/V estándar de 2 y un PRU semanal de 210% (**grado C**).

La dosis de diálisis administrada se debería monitorizar de forma diaria (**grado C**).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gillum DM, Dixon BS, Yanover MJ, Kelleher SP, Shapiro MD, Benedetti RG y cols.: The role of intensive dialysis in acute renal failure. *Clin Nephrol* 25 (5): 249-255, 1986.
2. Paganini EP, Kanagasundaram NS, Larive B, Greene T: Prescription of adequate renal replacement in critically ill patients. *Blood Purif* 19 (2): 238-244, 2001.
3. Schiff H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346 (5): 305-310, 2002.
4. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P y cols.: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356 (9223): 26-30, 2000.
5. Petitclerc T, Goux N, Reynier AL, Bene B: A model for non-invasive estimation of *in vivo* dialyzer performances and patient's conductivity during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 16 (8): 585-591, 1993.
6. Steil H, Kaufman AM, Morris AT, Levin NW, Polaschegg HD: *In vivo* verification of an automatic non-invasive system for real time Kt evaluation. *ASAIO J* 39 (3): M348-M352, 1993.
7. Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF: The urea [clearance x dialysis time] product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose. *Kidney Int* 56 (2): 729-737, 1999.
8. Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG: Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 56 (5): 1872-1878, 1999.
9. Casino FG, López T: The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 11 (8): 1574-1581, 1996.
10. Gotch FA: The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 6): 10-14, 1998.
11. Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, Rius A, Dicenta F, Cruz MC y cols.: Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int* 64 (1): 305-313, 2003.

5.3.1. Dosis de diálisis en el fracaso renal agudo

E. Poch y F. Maduell

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el cuidado de los pacientes críticos y en las técnicas de hemodiálisis, el fracaso renal agudo (FRA) todavía se asocia con una mortalidad muy elevada, del orden del 35-45% en pacientes sin sepsis y del 75-90% en pacientes con sepsis, si se considera el FRA parenquimatoso¹⁻⁴. Esta tasa de mortalidad se ha mantenido inmóvil en los últimos años, aunque en ello ha contribuido el hecho de que el perfil de los pacientes con FRA ha cambiado en los últimos años, con la inclusión de pacientes cada vez de edad más avanzada y con mayor número de comorbilidades⁵, por lo que este estancamiento puede reflejar una mejora del pronóstico en una población de mayor riesgo. De hecho, las causas principales de mortalidad han dejado de ser las derivadas de la insuficiencia renal (hiperpotasemia, edema pulmonar, acidosis) pasando a constituir principalmente las derivadas de la sepsis y el fracaso circulatorio. Esto ha llevado a la noción de que los pacientes críticos con FRA no fallecen de insuficiencia renal pero con insuficiencia renal⁶. En parte, estas mejoras se podrían atribuir a la evolución de las terapias dialíticas en los últimos años. No obstante, aunque el tratamiento sustitutivo renal revierte gran parte de las consecuencias del FRA, es evidente que no lo hace de forma total y que de alguna manera, parte de la mortalidad se debe atribuir a efectos no corregidos de la insuficiencia renal. De hecho, se ha demostrado de forma clara que la insuficiencia renal es un factor de riesgo de mortalidad independiente después de ajustar por otras comorbilidades⁷.

El manejo del FRA incluye la mejora del estado hemodinámico y volémico del paciente, evitar nuevos insultos renales, optimización de la nutrición y finalmente, si es necesario instaurar el tratamiento sustitutivo renal. Las indicaciones habituales para la instauración de tratamiento sustitutivo en el FRA son la hipervolemia, hiperpotasemia, acidemia grave y uremia⁸. Los factores más importantes que hay que tener en cuenta en las indicaciones del tratamiento sustitutivo renal en el FRA (ya sea diálisis o terapias continuas) son el momento de iniciar la terapia, la elección de la modalidad, elección de la membrana de diálisis y la prescripción y administración de la dosis de diálisis.

IMPACTO DE LA DOSIS DE DIÁLISIS EN LA SUPERVIVENCIA DEL FRA

Uno de los factores más limitantes en la evaluación del pronóstico del FRA según la modalidad de tratamiento sustitutivo empleado, es la falta de escalas de gravedad que sean apropiadas en este tipo de pacientes y de aplicación universal. Por ello, las comparaciones entre grupos con diferentes estratificaciones ha venido siendo difícil o imposible⁴. Además, los pacientes de UCI con FRA se hallan afectados de muchas comorbilidades que afectan el pronóstico y por lo tanto hacen difícil la comparación de los efectos de diferentes dosis de diálisis o diferentes modalidades de tratamiento sustitutivo renal.

Está claro que la diálisis mejora el pronóstico a corto plazo de los pacientes con FRA, pero en la actualidad no existe consenso sobre la dosis adecuada de diálisis en este tipo de pacientes^{8,9}. La dosis de diálisis depende de la actividad catabólica, del peso del paciente, del nivel deseado de control metabólico y de la volemia. La dosis de diálisis se puede ajustar modificando las siguientes variables: tiempo, frecuencia, modalidad de tratamiento sustitutivo.

En las décadas de los 70-80, el problema de la adecuación de la diálisis se centraba en la intensidad de la misma. Así, dos estudios que evaluaban el efecto de la diálisis intensiva (mantener BUN < 60-70 mg/dl) frente a la convencional para la época (BUN 100-150 mg/dl), demostraron la eficacia de las diálisis intensivas en el sentido de mejora de la morbi-mortalidad^{10,11}.

Posteriormente, la aplicación de la cinética de la urea a la ERCT ha centrado el interés en el efecto de la dosis de diálisis sobre la morbi-mortalidad. A continuación se revisan los estudios más relevantes que han comparado los efectos de la dosis de diálisis en el pronóstico del FRA (tabla I). Como se verá más adelante, uno de los problemas de que adolecen estos estudios es la falta de acuerdo en la medida de la dosis de diálisis en el FRA y la controversia del efecto de la dosis de diálisis en el pronóstico. En el área de la ERCT, donde la experiencia y estandarización en la medición de la dosis de diálisis está mucho más avanzada, el estudio HEMO, entre otros, han concluido que un KtV mínimo requerido se debe fijar en 1,3 (para asegurar un Kt/V de 1,2)¹². Aunque el estu-

Tabla I. Relación dosis de diálisis y supervivencia en el FRA

Estudio	Diseño	n	Modalidad	Medida dosis	Resultado
Paganini	Retrospectivo	842	HDI TCRR	Kt/V Media BUN	Relación positiva
Bouman	Prospectivo Aleatorizado	106	TCRR	Volumen UF	No relación
Ronco	Prospectivo Aleatorizado	425	TCRR	Volumen UF/Kg	Relación positiva
Schiff	Prospectivo Aleatorizado	160	HDI	Frecuencia 3xsem vs 6xsem	Relación positiva

dio HEMO no fue concluyente en demostrar que una dosis alta de diálisis, $Kt/V > 1,65$, disminuyera la mortalidad respecto a la dosis convencional de $Kt/V > 1,25$, en el subgrupo de mujeres si se demostró una reducción de la mortalidad en un 19% cuando recibían una dosis elevada¹³. Es decir, las mujeres deberían recibir una dosis superior a un Kt/V de 1,6.

Respecto al FRA, en los años 80, un estudio pequeño¹⁴ demostró que no había ventajas de la diálisis intensiva (diaria de 5-6 horas con objetivo de BUN de < 60 mg/dl) frente a la convencional (días alternos de 5 h con objetivo de BUN de < 100 mg/dl), ya que la mortalidad observada en una y otra modalidad fue de 59 y de 47% respectivamente. En este estudio se ajustaron los pacientes por etiología del FRA pero no por escala de gravedad. Ya en los años 90, una evaluación retrospectiva de más de 800 pacientes con FRA que requirieron tratamiento sustitutivo renal y estratificados por escala de gravedad, demostró que si bien la dosis de diálisis no se correlacionaba con la supervivencia en los pacientes en los extremos de la escala, sí lo hacía en los pacientes con grados intermedios de gravedad¹⁵. En este estudio un $KT/V_{urea} > 1$ con diálisis intermitente 3 veces por semana o bien una cifra media de BUN de 45 mg/dl en las terapias continuas se asoció a mayor supervivencia.

En el año 2002, Bouman y cols., publicaron un estudio aleatorizado prospectivo en 106 pacientes con FRA oligúrico en los que se comparaban 3 dosis: hemofiltración temprana (en las primeras 12 h tras el diagnóstico del FRA) de volumen alto (72 a 96 L/24h), hemofiltración temprana de bajo volumen (24 a 36 L/24 h) y hemofiltración tardía de bajo volumen¹⁶. No hubo diferencias en la latencia de recuperación renal ni en la mortalidad a los 28 días. No obstante, el estudio fue diseñado para detectar una diferencia de mortalidad del 40%, por lo que efectos menores de relevancia clínica pudieron pasar por alto. Además, la dosis de hemofiltración no se ajustó por el peso corporal, por lo que hace difícil la comparación.

Un estudio que ha centrado mucho la atención en las ventajas de la frecuencia diaria de la hemodiálisis

es el de Schiff y cols.¹⁷. En él se aleatorizaron 160 pacientes afectados de FRA a recibir tratamiento con hemodiálisis intermitentes variando la frecuencia de diaria vs a días alternos. La diálisis diaria se asoció a menor incidencia de complicaciones derivadas del tratamiento, un menor tiempo de recuperación de la función renal y una mortalidad significativamente más baja (28%) comparada con la diálisis a días alternos (46%). Aunque el Kt/V por sesión era de 0,90 en ambos grupos, el de diálisis diaria conseguía un valor semanal de 5,8 frente a 2,8 en el grupo de diálisis intermitentes. No obstante, este estudio ha tenido sus críticas, principalmente porque se trata de un estudio uni-céntrico y por que el grupo que recibió diálisis a días alternos probablemente se encontraba subdializado ya que la cifra media de BUN era de 104 mg/dl¹⁸. Por otro lado, se excluían los pacientes que requerían terapias continuas, por lo que cierto sesgo existe.

El estudio que presenta unos resultados más contundentes se realizó no obstante con la modalidad de terapias continuas. Aunque estas modalidades se revisan en otro capítulo, las mencionamos en éste por la demostración de relación lineal entre dosis y mortalidad. En él se evaluaron de forma prospectiva diferentes dosis de hemofiltración veno-venosa continua en pacientes críticos con FRA¹⁹. Los grupos paralelos se aleatorizaron a tres dosis de ultrafiltración 20, 35 y 45 ml/kg/h. Los pacientes en el grupo de 35 tenían una supervivencia superior que los de 20 (supervivencia 57% frente a 41%). Sin embargo, no había diferencias estadísticamente significativas en supervivencia entre los pacientes que recibieron una dosis de 35 con los de 45. Este estudio está en la línea con otros que demuestran que la ultrafiltración de volúmenes elevados se asocia a menor mortalidad que la que se predice por las escalas de gravedad^{20,21}.

Estas evidencias ponen de manifiesto que existe un umbral de diálisis adecuada por debajo del cual se puede incrementar la mortalidad (mantener BUN $< 45-60$ mg/dl, o ultrafiltración por encima de 35 ml/kg/h). Por otra parte, en futuros estudios será importante estratificar a los pacientes en escalas de gravedad, ya que

la comorbilidad del paciente puede tener una incidencia mayor sobre la mortalidad que la diálisis en sí.

Está claro que es necesario establecer una dosis mínima de diálisis en los pacientes con FRA y que son necesarios estudios prospectivos multi-céntricos que evalúen la relación entre la dosis de diálisis administrada y la morbi-mortalidad del FRA categorizada por escalas validadas de gravedad.

PRESCRIPCIÓN DE LA DOSIS DE DIÁLISIS EN EL FRA

La terapia sustitutiva renal utiliza la ultrafiltración (convección) o la diálisis (difusión) a través de una membrana semipermeable con el fin de eliminar toxinas que en condiciones normales son eliminadas por el riñón sano. En general, se utilizan tres maneras de cuantificar la dosis de tratamiento sustitutivo renal, la concentración sérica (mg/dl) de solutos marcadores como el BUN, la transferencia de masa en el tiempo (mg/min) y el aclaramiento de estas toxinas o marcadores (ml/min). En la práctica clínica se pueden marcar unos objetivos de concentración sérica del marcador y toxina para ajustar la dosis de diálisis, o bien se emplea el aclaramiento o la transferencia de masas. No existe consenso sobre cuál de las tres opciones es la mejor, aunque se tienden a recomendar los métodos basados en aclaramiento (**grado C**).

La tasa de eliminación/concentración se representa por K y la eliminación total del soluto se define como el producto del aclaramiento (K) por el tiempo (Kt). Habitualmente, Kt se corrige por el volumen de distribución del soluto (V) como Kt/V. Otra forma sencilla de calcular la dosis de diálisis es el porcentaje de reducción de urea (PRU). En ausencia de una o unas toxinas patogénicas específicas, para el cálculo del aclaramiento de solutos se utilizan como marcadores la urea y la creatinina a pesar de que no existe evidencia clara entre el grado de uremia y el pronóstico de la insuficiencia renal. Hay que destacar que es inapropiado equiparar la condición clínica o la gravedad de la uremia con valores aislados de BUN o creatinina (**nivel C**), sino que son los cambios (incrementos) en los valores sanguíneos los que reflejan de forma más adecuada la gravedad del FRA (**nivel C**)^{22,23}.

No existe consenso sobre el marcador más adecuado para calcular la dosis de diálisis. A pesar de que por analogía con la ERCT se utiliza la urea, los cálculos basados en la urea presuponen un estado estable de producción y metabolismo de urea. En los pacientes con FRA no se da esta situación de estabilidad debido a un mayor catabolismo proteico y un balance nitrogenado negativo.

El cálculo de la prescripción de la dosis de diálisis precisa primero estimar el volumen de distribución de la urea (V_{urea}), para el que el agua corporal total se considera como un indicador adecuado en los pacientes con ERCT. No obstante, el primer problema es que, en contraste con individuos sanos e incluso con pacientes con ERCT, los pacientes con FRA presentan exceso de fluido extracelular, reducción de la masa corporal magra, con lo cual el agua corporal y la distribución de urea puede ser variable. Se ha descrito que en los pacientes con FRA el V_{urea} puede exceder el agua corporal total en un 7-50%^{24,25}. Esto sugiere bien que en el FRA existe un equilibrio inadecuado de la urea en todos los compartimentos corporales bien que refleja un estado de deshidratación celular²⁵. Este fenómeno es conocido en situaciones de FRA en pacientes críticos, ya que el grado de hidratación celular es un factor determinante del catabolismo proteico y de la generación de urea, y en los pacientes críticos con traumatismos o sépticos, se ha encontrado que el agua intracelular se halla reducida en un 15-20%²⁶. Así, la cinética de la urea en la que se basa el cálculo de la dosis de diálisis en los pacientes con ERCT, no se puede comparar a la que tiene lugar en los pacientes críticos o con FRA y por lo tanto se debe tener en cuenta esta peculiaridad. De lo contrario, si se asume que el V_{urea} es igual al agua corporal total en los pacientes con FRA puede llevar a una sobreestimación sistemática de la dosis de diálisis suministrada.

Por otro lado, también existe la controversia de si la dosis de diálisis prescrita, se suministra de forma comparable cuando se pautan formas diferentes de tratamiento sustitutivo: diálisis largas menos frecuentes, diálisis cortas diarias o hemofiltración continua^{14,27-30}, debido a las propiedades intrínsecas de las diferentes modalidades de diálisis.

El factor más importante en determinar la dosis adecuada de diálisis es el peso corporal³¹. Usando un modelo matemático, Clark y cols., demostraron que para un nivel de control metabólico deseado, como por ejemplo el mantenimiento de una cifra media de BUN de 60 mg/dl, un paciente de 50 kg necesitaría hemodiálisis intermitente 4,4 veces por semana (tabla II)^{32,33}.

Aunque no existe todavía consenso, la recomendación actual basada en la experiencia de la ERCT, sería que la dosis mínima de diálisis administrada tres veces por semana en los pacientes con FRA fuera un Kt/V de 1,3 o un PRU del 70% (**grado A**). No obstante, basados en estudios realizados con terapias continuas¹⁹, dosis más altas de diálisis pueden ser beneficiosas en pacientes críticos con FRA (**grado A**), como se ha demostrado ya en las mujeres. La dosis de diálisis administrada se debería monitorizar de forma diaria (**grado C**).

MEDIDA DE LA DOSIS DE DIÁLISIS EN EL FRA

La dosis de diálisis en el FRA es mucho más difícil de medir que en la insuficiencia renal crónica estable. Entre los factores que determinan esta dificultad se encuentran: la ausencia de un estado estable, un rebote importante post-diálisis de la urea, incertidumbre de la magnitud del agua corporal total del paciente y del volumen de distribución de la urea, la presencia de un catabolismo proteico elevado y la presencia o no de función renal residual^{25,26,31,34}. Además, incidencias prácticas en el procedimiento pueden incidir sobre la magnitud de la dosis prescrita realmente suministrada al paciente, como son cambios de flujo sanguíneo durante la diálisis (vasopresores, hipotensión episódica), recirculación en el acceso vascular y flujos sanguíneos bajos inherente a ciertos tipos de catéteres. No existe un trabajo con potencia estadística suficiente que haya cuantificado de forma prospectiva la dosis de diálisis administrada en pacientes con FRA clasificados de forma apropiada por la gravedad. La dosis de diálisis se puede calcular midiendo los cambios de urea o BUN durante la diálisis (Kt/V y PRU). Además, en los pacientes con FRA no existe acuerdo si se debe seguir un modelo unicompartimental o bicompartimental debido al rebote muy importante que se produce en los valores de BUN después de la diálisis.

En cualquier caso, existen diferente trabajos que demuestran que la dosis de diálisis administrada en el FRA es inferior a la prescrita en un porcentaje alto de pacientes^{17,31}. Esta diferencia se puede explicar por varios factores (tablas III y IV). En el estudio de Evanson se evaluaron 136 sesiones de diálisis en 40 pacientes y se calculó la dosis de diálisis administrada mediante Kt/V_{urea} y demostraron que en el 70% de diálisis el Kt/V_{urea} era inferior a 1,2 (tomando este valor como «adecuado» extrapolado de lo que se conoce de ERCT). El factor que más determinaba esta diferencia entre la dosis prescrita y la administrada era el peso

Tabla II. Frecuencia semanal de hemodiálisis requerida para determinados niveles de control de uremia

Peso (kg)	BUN deseado (mg/dl)		
	60	80	100
50	4,4	3,2	< 3,0
60	5,2	3,8	3,0
70	6	4,4	3,5
80	6,9	5,0	4,0
90	NA	5,6	4,5
100	NA	6,2	5,0

NA = no alcanzable con hemodiálisis (HD) diarias. HD intermitentes = K 180 ml/min, t = 4 h. Reproducido de Clark y cols., 1997.

del paciente, aunque también influían el sexo masculino y la consecución de flujos sanguíneos bajos.

Como en cada proceso de hemodiálisis intervienen múltiples factores que pueden influir en la eficacia dialítica parece lógico que se hayan creado sistemas de control que cuantifiquen en cada sesión y en tiempo real la dosis que el paciente recibe. En este sentido, diferentes monitores han incorporando biosensores que miden de forma no invasiva, utilizando las propias sondas de conductividad de las máquinas, la dialisancia iónica efectiva que es equivalente al aclaramiento de urea (K) y, por tanto, permite calcular la dosis de diálisis^{35,36}, sin sobrecarga de trabajo, determinaciones analíticas, ni coste adicional.

La medición sistemática del K por el tiempo transcurrido de diálisis nos permite obtener el Kt, una forma real de medir la dosis de diálisis, expresada en litros. Si este Kt lo dividimos por el V obtendremos el Kt/V, aunque sabemos que introducir un V es introducir un valor incorrecto o poco fiable, como se ha comentado anteriormente.

En este sentido, para la monitorización de la dosis de diálisis con sensores de dialisancia iónica, recomendamos el seguimiento de la misma con el Kt, por la mayor fiabilidad de las medidas. Trabajar con el Kt tiene ventajas, tanto el K como el t son reales y medidos por el monitor. Desde 1999 Lowrie y cols.³⁷ proponen el Kt como marcador de dosis de diálisis y mortalidad recomendando un Kt mínimo de 40-45 litros para las mujeres y 45-50 para los hombres. En un estudio de 3.009 pacientes³⁸, observaron una curva de supervivencia en J cuando distribuyeron los pa-

Tabla III. Dificultades de la prescripción de la dosis de diálisis en el FRA

Urea como marcador
Metabolismo no estable en el FRA
Probablemente no es el mejor indicador en el paciente crítico
Volumen de distribución desconocido en el FRA
Propias del FRA
Presencia de función renal residual
Estado catabólico del paciente
Inherentes a las terapias de sustitución renal
Difusión +/- convección
Duración y frecuencia del tratamiento

Tabla IV. Dificultades en la administración de la dosis de diálisis prescrita

- Relacionados con el acceso: flujo sanguíneo insuficiente a través del catéter, recirculación
- Yatrogénicos: suspensión de la diálisis atribuible a hipotensión
- Coagulación del filtro por anticoagulación ausente o insuficiente

cientes en quintiles según el PRU mientras que la curva era descendente cuando se utilizaba el Kt. La recomendación sería monitorizar la dosis administrada en tiempo real y en cada sesión (**grado C**).

En cuanto a la frecuencia del tratamiento, el cálculo de dosis de hemodiálisis y sus recomendaciones se refieren a un esquema de tres sesiones semanales. Sin embargo, si la frecuencia de diálisis cambia, la dosis es más difícil de comparar. El Kt/V semanal, que sería una forma sencilla, no nos sirve ya que sabemos que una diálisis más frecuente es más eficaz.

Existen diferentes propuestas para cuantificar la dosis de diálisis cuando hay variaciones en la frecuencia: 1. aclaramiento renal equivalente de urea: $EKR (ml/min) = G / TAC$, siendo G la generación urea y TAC la concentración de urea³⁹; 2. el Kt/V estándar (Kt/Vstd) propuesto por Gotch⁴⁰: $Kt/Vstd = (G/Cm) * t / V$, siendo Cm la media de los valores pico de urea prediálisis, y 3. el porcentaje de reducción de urea semanal (41): $PRU \text{ semanal} = \text{número de sesiones} * [100 * (C1 - C2) / C1]$. Así, las recomendaciones de dosis mínima para cualquier frecuencia serían un EKR de 13 ml/min, un Kt/V estándar de 2 y un PRU semanal de 210% (**grado C**).

BIBLIOGRAFÍA

- Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, Munro C, Lazarus JM: Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med* 155 (14): 1505-1511, 1995.
- De Vriese AS: Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 14 (3): 792-805, 2003.
- Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI: The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 275 (19): 1489-1494, 1996.
- Liano F, Pascual J: Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol* 18 (5): 541-550, 1998.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R, Colardijn F: The place of intermittent hemodialysis in the treatment of acute renal failure in the ICU patient. *Kidney Int Suppl* 66: S110-S119, 1998.
- Luyckx VA, Bonventre JV: Dose of dialysis in acute renal failure. *Semin Dial* 17 (1): 30-36, 2004.
- Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104 (4): 343-348, 1998.
- Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky P, Ronco C: The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 62 (5): 1855-1863, 2002.
- Abdeen O, Mehta RL: Dialysis modalities in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 18 (2): 223-247, 2002.
- Conger JD: A controlled evaluation of prophylactic dialysis in post-traumatic acute renal failure. *J Trauma* 15 (12): 1056-1063, 1975.
- Gillum DM, Dixon BS, Yanover MJ, Kelleher SP, Shapiro MD, Benedetti RG y cols.: The role of intensive dialysis in acute renal failure. *Clin Nephrol* 25 (5): 249-255, 1986.
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW y cols.: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 347 (25): 2010-2019, 2002.
- Depner T, Daugirdas J, Greene T, Allon M, Beck G, Chumlea C y cols.: Dialysis dose and the effect of gender and body size on outcome in the HEMO Study. *Kidney Int* 65 (4): 1386-1394, 2004.
- Gillum DM, Dixon BS, Yanover MJ, Kelleher SP, Shapiro MD, Benedetti RG y cols.: The role of intensive dialysis in acute renal failure. *Clin Nephrol* 25 (5): 249-255, 1986.
- Paganini EP, Kanagasundaram NS, Larive B, Greene T: Prescription of adequate renal replacement in critically ill patients. *Blood Purif* 19 (2): 238-244, 2001.
- Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 30 (10): 2205-2211, 2002.
- Schiffel H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346 (5): 305-310, 2002.
- Bonventre JV: Daily hemodialysis —will treatment each day improve the outcome in patients with acute renal failure? *N Engl J Med* 346 (5): 362-364, 2002.
- Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccini P y cols.: Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356 (9223): 26-30, 2000.
- Brause M, Neumann A, Schumacher T, Grabensee B, Heering P: Effect of filtration volume of continuous venovenous hemofiltration in the treatment of patients with acute renal failure in intensive care units. *Crit Care Med* 31 (3): 841-846, 2003.
- Oudemans-Van Straaten HM, Bosman RJ, Van der Spoel JJ, Zandstra DF: Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 25 (8): 814-821, 1999.
- Liano F, Pascual J: Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 50 (3): 811-818, 1996.
- Paganini EP, Halstenberg WK, Goomastic M: Risk modeling in acute renal failure requiring dialysis: the introduction of a new model. *Clin Nephrol* 46 (3): 206-211, 1996.
- Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, Ma L, Lowrie EG: Development of a population-specific regression equation to estimate total body water in hemodialysis patients. *Kidney Int* 51 (5): 1578-1582, 1997.
- Himmelfarb J, Evanson J, Hakim RM, Freedman S, Shyr Y, Ikizler TA: Urea volume of distribution exceeds total body water in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 61 (1): 317-323, 2002.
- Finn PJ, Plank LD, Clark MA, Connolly AB, Hill GL: Progressive cellular dehydration and proteolysis in critically ill patients. *Lancet* 347 (9002): 654-656, 1996.
- Clark WR, Ronco C: Renal replacement therapy in acute renal failure: solute removal mechanisms and dose quantification. *Kidney Int Suppl* 66: S133-S137, 1998.
- Kumar VA, Craig M, Depner T, Yeun JY: Extended daily dialysis: a new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 36 (2): 294-300, 2000.
- Lonnemann G, Floege J, Kliem V, Brunkhorst R, Koch KM: Extended daily veno-venous high-flux haemodialysis in patients with acute renal failure and multiple organ dysfunction syndrome using a single path batch dialysis system. *Nephrol Dial Transplant* 15 (8): 1189-1193, 2000.
- Schiffel H: Daily haemodialysis for acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11 (6): 589-592, 2002.
- Evanson JA, Himmelfarb J, Wingard R, Knights S, Shyr Y, Schulman G y cols.: Prescribed versus delivered dialysis in acute renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 32 (5): 731-738, 1998.

32. Clark WR, Mueller BA, Kraus MA, Macías WL: Extracorporeal therapy requirements for patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 8 (5): 804-812, 1997.
33. Clark WR, Mueller BA, Kraus MA, Macías WL: Renal replacement therapy quantification in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 6): 86-90, 1998.
34. Clark WR, Mueller BA, Kraus MA, Macías WL: The role of renal replacement therapy quantification in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 30 (5 Supl. 4): S10-S14, 1997.
35. Petitclerc T, Goux N, Reynier AL, Bene B: A model for non-invasive estimation of *in vivo* dialyzer performances and patient's conductivity during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 16 (8): 585-591, 1993.
36. Steil H, Kaufman AM, Morris AT, Levin NW, Polaschegg HD: *In vivo* verification of an automatic noninvasive system for real time Kt evaluation. *ASAIO J* 39 (3): M348-M352, 1993.
37. Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF: The urea [clearance x dialysis time] product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose. *Kidney Int* 56 (2): 729-737, 1999.
38. Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG: Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 56 (5): 1872-1878, 1999.
39. Casino FG, López T: The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 11 (8): 1574-1581, 1996.
40. Gotch FA: The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 13 Supl. 6: 10-14, 1998.
41. Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, Rius A, Dicenta F, Cruz MC y cols.: Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int* 64 (1): 305-313, 2003.



5.3.2. Material recomendado para tratamiento de aguas en unidades pequeñas

C. Solozábal* y A. Otero González**

*Servicio de Nefrología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. **Servicio de Nefrología. Ourense.

ABSTRACT

The quality of the indispensable water for small or individual units must be similar to the demanded one for the general units.

At the moment, for techniques of dialysis of high flow and even for techniques of conventional hemodialysis, the water use highly purified or ultra pure is recommended.

As much the design, as the control and maintenance of the systems of water treatment for the small units, will have to be of the same level that stops the units of general hemodialysis.

It is very recommendable that the production of the ultra pure water is made "in situ" and that it is not stored. If one takes place outside the unit, the circuit will be but short the possible thing.

All individual or general water treatment will have to basically count on a pre-treatment and a treatment of inverse osmosis.

RESUMEN

La calidad del agua exigible para unidades pequeñas o individuales, debe ser similar a la exigida para las unidades generales.

Actualmente, para técnicas de diálisis de alto flujo e incluso para técnicas de hemodiálisis convencional, se recomienda la utilización de agua altamente purificada o ultra-pura.

Tanto el diseño, como el control y mantenimiento de los sistemas de tratamiento de aguas para las unidades pequeñas, deberá ser del mismo nivel que para las unidades de hemodiálisis generales.

Es muy recomendable que la producción del agua ultra-pura se realice in situ y que no se almacene. Si se produce fuera de la unidad, el circuito será lo más corto posible.

Todo tratamiento de aguas, individual o general, deberá contar básicamente con un pretratamiento y un tratamiento de ósmosis inversa.

La calidad y pureza tanto del agua como de los líquidos a utilizar para las técnicas de diálisis es un requisito fundamental, dado que la presencia o la elevada concentración de determinadas sustancias y contaminantes químicos o biológicos, expone al paciente a riesgos importantes, con complicaciones tanto agudas como crónicas. Teniendo un gran impacto en el resultado final de los tratamientos.

Como norma básica, cualquier tratamiento de aguas para diálisis deberá estar diseñado para satisfacer como mínimo las especificaciones de los niveles químicos y bacteriológicos recomendados por la Real Farmacopea Española y la Farmacopea Europea. Además de disponer de los sistemas de control, prevención y mantenimiento que aseguren su correcto funcionamiento en el tiempo.

Desde el punto de vista bacteriológico, la Real Farmacopea Española requiere para el agua purificada un contenido inferior a 100 UFC/ml. El contenido en endotoxinas no deberá exceder de las 0,25 UE/ml (mediante medición por prueba de LAL sensible). El agua pura deberá tener, según las Guías Europeas y la Real Farmacopea Española, una conductividad como máximo de 4,3 $\mu\text{S}\cdot\text{Cm}^{-1}$ a 20° C.

«Actualmente, para técnicas de diálisis de alto flujo e incluso para técnicas de hemodiálisis convencional, se recomienda la utilización de agua altamente purificada o ultra-pura.»

Para ello, la conductividad no deberá ser superior a 1,1 $\mu\text{S}\cdot\text{Cm}^{-1}$ medido a 20° C, la contaminación bacteriana menor de 10 UFC/ml y el nivel de endotoxinas menor de 0,03 UE/ml (según la Farmacopea Europea).

Estas recomendaciones son tanto para Unidades de Diálisis grandes como para las pequeñas o individuales, estén ubicadas dentro o lejos de las unidades de hemodiálisis general o se trate de unidades especiales, como son las unidades de cuidados intensivos o similares, e incluso las domiciliarias.

Por lo cual:

«tanto el diseño, como el control y mantenimiento, deberá ser del mismo nivel que para las unidades de hemodiálisis generales.»

Se debe tener en cuenta que el agua tratada se muestra muy ávida para adquirir nuevas sustancias de los elementos de contacto y es fácilmente contaminable, por lo que no es recomendable tenerla almacenada o suministrarla a través de redes de distribución que disten mucho de la central de producción.

«Claramente, es recomendable la producción in situ del agua ultra pura y el no almacenamiento de la misma.»

Por esto, actualmente lo recomendado para unidades pequeñas es disponer de tratamientos individualizados y portátiles, que dispongan de un diseño de sistema que asegure la calidad química y bacteriológica del agua y que permita su desinfección y mantenimiento igual al de los tratamientos generales.

DISEÑO DE UN SISTEMA DE TRATAMIENTO PORTÁTIL DE AGUA

Los sistemas de producción de agua pura para diálisis constan de dos partes básicas:

- 1°. Pretratamiento.
- 2°. Tratamiento.

El pretratamiento, consiste básicamente en un pre-filtro de protección para partículas en suspensión, un descalcificador y un filtro de carbón activado.

El tratamiento propiamente dicho, se realiza mediante ósmosis inversa (OR).

No son recomendables los desionizadores de resinas, por su elevado riesgo de contaminación.

Lo ideal es disponer de un sistema portátil, con dos descalcificadores que funcionen alternativamente y se regeneren automáticamente mediante un depósito de sal muera. También deberá estar duplicado el filtro de carbón, para así asegurar un suministro constante de agua desclorada, aunque uno de los filtros esté en fase de regeneración.

Para la producción de agua purificada, el tratamiento básico se realizará mediante ósmosis inversa, pero si se desea producir agua ultra pura con conductividad inferior a 1,1 $\mu\text{S}\cdot\text{Cm}^{-1}$ será normalmente necesario disponer de dos ósmosis inversas funcionando en serie o de una ósmosis y posterior desionizador electroquímico.

Es extremadamente importante que el diseño del tratamiento de aguas, evite en lo posible la precipitación y formación de *biofilm*, permitiendo la desincrustación y desinfección de forma fácil, frecuente y a ser posible automática.

ABREVIATURAS

- LAL:** Limulus Amebocito Lisado
UFC/ml: Unidades formadoras de colonias por mililitro de líquido.
UE/ml: Unidades de endotoxinas por mililitro

BIBLIOGRAFÍA

1. European Pharmacopoea 3rd Edition, Supplement 2001: Monograph 1997: 1167 corrected 2000. Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting.
2. European Pharmacopoea 3rd Edition, Supplement 2001: Monograph 2000: 0128. Solutions for haemodialysis.
3. Real Farmacopea Española. Agua para dilución de disoluciones concentradas para hemodiálisis. *Real Farmacopea Española* 1167: 375-377, 1997.
4. Real Farmacopea Española. Hemodiálisis, disoluciones para. *Real Farmacopea Española* 0128: 1064-1067, 1997.
5. European best Practice Guidelines for Haemodialysis (part 1). Section IV. Dialysis fluid purity. *Nephrol Dial Transplant* 17 Supl. 7: 45-62, 2002.
6. NORMAS UNE. Características del agua utilizada en hemodiálisis. UNE 111-301-90. AENOR 1990.



CAPÍTULO 5.4

Técnicas Continuas de Depuración Extracorpórea (TCDE)

5.4.1. Dosificación y modalidades de las TCDE

J. A. Sánchez-Izquierdo

Hospital 12 de Octubre. Madrid

ABSTRACT

The continuous techniques of extracorporeal purification (CTEP) have occupied in the last years an important position in the renal purification in the intensive care units (UCIs). In the study that we carried out, in that they participated 41 services of intensive care medicine of the country, 38% of acute renal failure (ARF) patients received purification treatments. Of these, 84% was CTEP.

Besides their utility in the context of the renal acute failure, already in the 80's, several authors began to detect beneficial effects of CTEP that overcome those of being a good technique of renal purification in critical patients. Some data suggest that CTEP can influence favorably in the clinical path and, possibly, in the evolution of this type of patients, even in absence of renal failure. This potential additional benefit is habitually related with the clearing of circulating substances of half-high (0.5-50 KD) molecular weight as the inflammatory mediators involved in the pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome (ARDS) and the multiorgan dysfunction syndrome (MODS).

The increment in the use of the continuous techniques made that a great variety of people used them, generating a great variety of new terms in this context. The terminology was sometimes confused, coinciding many times similar variants with different denominations. As a result of this whole method and of the different modalities and terminology used to define them, it became necessary an unification of terms and definitions in the field of CTEP, being summed up this in an International Conference on CTEP in 1995, in San Diego, where a consent was succeeded in the definitions, abbreviations and nomenclatures using.

In the first place, they were defined the continuous techniques (CRRT) as any extracorporeal blood purification therapy intended to substitute for impaired renal function over an extended period of time and applied for, or aimed at being applied for, 24 hours per day. The technical main variants defined in this consent and in another generated in the year 2000 they were:

HEMOFILTRATION (HF): An extracorporeal, primarily convective therapy, where solute and water are transferred across a semi-permeable membrane. Replacement fluid is used to achieve fluid balance. Fluxes used in this technique oscillate between the 100-200 ml / min of blood and the 15-35 ml/min of ultrafiltrate.

SLOW CONTINUOUS ULTRAFILTRATION (SCUF): When CHF is used in patients in those that it is only wanted to carry out a slow and continuous extraction of fluids. The generated ultrafiltrate will correspond exactly to the loss of fluids of the patient, since

stockage is not included. The fluxes used in this technique oscillate between the 50-100 ml / min of blood and 2-5 ml/min of ultrafiltrate.

CONTINUOUS HEMODIALYSIS (CHD). In this technical variant we use the diffusion like physical mechanism of membrane to carry out the clearance. Blood circulate in counter-current of the dialysis (to maintain a certain gradient of concentrations during the whole length of the filter) liquid. The fluxes used in this modality oscillate between the 50-200 ml/min of blood and the 10-30 ml/min of dialysis liquid.

CONTINUOUS HEMODIAFILTRATION (CHDF). Variant that supposes the optimization of the two physical mechanisms of membrane depuration, diffusion and convection. It is a technique associated with high ultrafiltration rates and diffusion across a highly permeable membrane. Blood and dialysate are circulated as in hemodialysis, but in addition, ultrafiltration, in excess of the scheduled weight loss, is provided. Replacement fluid is used to achieve fluid balance. The used fluxes are similar to those used in the two techniques of those that it proceeds.

CONTINUOUS HIGH FLUX DIALYSIS (CAVHFD/CVVHFD) uses a highly permeable dialyzer with blood and dialysate flowing countercurrent. Ultrafiltrate production is controlled by blood pumps and there is a balance of filtration and backfiltration with ultrafiltrate produced in the proximal portion of the fibers and reinfused by backfiltration in the distal portion of the fibers so that replacement fluid is not required.

CONTINUOUS HIGH VOLUME HEMOFILTRATION: It is a variant of CVVH that requires higher surface area hemofilters and employs ultrafiltration volumes > 35 ml/h/kg. Studies have demonstrated a benefit from increasing the volume of ultrafiltration and replacement fluid during CRRT.

DAILY EXTENDED DIALYSIS (DED) - SLOW DIALYSIS OF LOW EFFICIENCY (SLED) that are technical hybrid among IHD and CRRT that unite advantages of both options. Habitually stipulated for a period of 12 hours or less. Compared with IHD the intermittent techniques they work with smaller fluxes of blood and liquid of dialysis. Some authors propose them as technics of weaning from CRRT.

With regard to the approaches of dosage of CTEP, multiple works that support the utility of the continuous techniques in the acute renal failure exist; even in highly catabolic patients. Although the high capacity of removal of fluids with these techniques is not questioned (the balance obtained can adapt to the situation of each patient); it is less defined the necessary clearing of solutes to get the patient's metabolic better control.

Several studies seemed to guide toward the idea that a bigger quantity of dialytic treatment conditioned a bigger survival. In this pansy line the results obtained in the classic prospective-randomized work of Ronco and collaborators demonstrate in a group of 425 critical patients with ARF that, at least when we use polisulfone membranes, the hemofiltrate volume schedule should be superior to 35 mL/Kg; getting a significant decrease in the mortality from these patients ($p < 0.0007$) to the 15 days of having discontinued CTEP. Other authors, in prospective studies of cohorts, they have found in septic patients with FRA that purification therapies with very high (60-130 mL/Kg/h) convection dose, usually applied during short periods of time and followed by more conventional dose for the inherent difficulties to the handling of very high convection dose, they have the capacity to improve the hemodynamic one and the mortality of these patients (in relation to the mortality foreseen based on grateful pointers of graveness). In support of the benefit about the mortality of critical patients with submitted FRA to CTEP with high convection dose, it has been published a meta-analysis whose results also support the referred dose recently.

We can conclude that for the treatment of critical patients with acute renal dysfunction with CTEP we can recommend the convection dose at the moment in same or superior to 35 mL/kg/h (Grade of recommendation B).

Everything has conditioned it that some authors (32) make a proposition of dividing the hemofiltración in the sepsis in derivative categories of the volume of replacement used: 1) inadequate «dose for critical» patients, below the 35 ml/Kg/h. 2) renal «dose for critical» patients, among 35-50 ml/Kg/h. 3) «dose for critical patients with sepsis», of 50-100 ml/Kg/h. 4) «Hemofiltración of super-high flux», among 100-215 ml/Kg/h, for patients with sepsis and hemodynamic serious dysfunction.

RESUMEN

Las técnicas continuas de depuración extracorpórea (TCDE) han ocupado en los últimos años un puesto importante en la depuración renal en las unidades de cuidados intensivos (UCIs). En el estudio que realizó el grupo de trabajo de cuidados intensivos nefrológicos de la SEMICYUC en que participaron 41 servicios de medicina intensiva del país, el 38% de los FRA recibieron tratamientos de depuración extracorpórea. De éstos el 84% fueron TCDE.

Además de su utilidad en el contexto del fracaso renal agudo, ya en la década de los 80, varios autores comienzan a detectar efectos beneficiosos de las TCDE que superan a los de ser una buena técnica de depuración renal en pacientes críticos. Algunos datos sugieren que las TCDE pueden influir favorablemente en el curso clínico y, posiblemente, en la evolución de este tipo de pacientes, incluso en ausencia de fracaso renal. Este beneficio potencial adicional se relaciona habitualmente con el aclaramiento de sustancias circulantes de peso molecular medio-alto (0,5-50 KD) como los mediadores de inflamación (citocinas, eicosanoides, anafilotoxinas, etc.) involucrados en la patogénesis del distrés respiratorio del adulto (SDRA) y el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO).

El incremento en el uso de las técnicas continuas hizo que una gran variedad de personal médico y de enfermería las usara, generando una gran variedad de términos nuevos en este contexto. A veces la terminología era confusa, coincidiendo muchas veces variantes similares con denominaciones diferentes. Como resultado de todo este proceso y de las diferentes modalidades y terminología utilizada para definir las, se hacía necesaria una unificación de términos y definiciones en el campo de las TCDE, concretándose ésta en una Conferencia Internacional sobre técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) en 1995, en San Diego donde se alcanzó un consenso en las definiciones, abreviaturas y nomenclaturas a utilizar.

En primer lugar, se definieron las técnicas continuas como aquellas utilizadas 24 horas al día y 7 días a la semana. Las principales variantes técnicas definidas en este consenso y en otro generado en el año 2000 fueron:

HEMOFILTRACIÓN CONTINUA (HFC). El fundamento de esta técnica consiste en hacer pasar un flujo de sangre a través de un filtro de alta permeabilidad hidráulica y biocompatibilidad, consiguiendo una depuración convectiva. El gradiente de presión necesario para mover la sangre a través del circuito extracorpóreo se consigue con una bomba peristáltica o utilizando una arteria del paciente. El volumen de ultrafiltración generado excede las necesidades de pérdida de fluidos del paciente, por lo que necesitamos realizar reposición (pre o postfiltro) ajustándose a las necesidades de balance que queramos conseguir en cada momento. Los flujos utilizados en esta técnica oscilan entre los 100-200 ml/min de sangre y los 15-35 ml/min de ultrafiltrado.

ULTRAFILTRACIÓN LENTA CONTINUA (UFLC-SCUF). Cuando la HFC se utiliza en pacientes en los que sólo se desea realizar una extracción lenta y continua de

fluidos hablamos de UFLC. El ultrafiltrado generado corresponderá exactamente a la pérdida de fluidos del paciente, ya que no se incluye reposición. Los flujos utilizados en esta técnica oscilan entre los 50-100 ml/min de sangre y 2-5 ml/min de ultrafiltrado.

HEMODIÁLISIS CONTINUA (HDC). En esta variante técnica usamos la difusión como mecanismo físico de membrana para realizar los aclaramientos. Para ello los hemofiltros fueron equipados con un segundo acceso en el compartimento del ultrafiltrado permitiendo una circulación contracorriente del líquido de diálisis (para mantener un cierto gradiente de concentraciones durante toda la longitud del filtro). El paso de agua a través de la membrana es pequeño por lo que no será necesaria la reposición de volumen. Los flujos utilizados en esta modalidad oscilan entre los 50-200 ml/min de sangre y los 10-30 ml/min de líquido de diálisis.

HEMODIAFILTRACIÓN CONTINUA (HDFC). Variante que supone la optimización de los dos mecanismos físicos de membrana que intervienen a la hora de producir los aclaramientos, difusión y convección. Realmente consiste en la combinación de las técnicas descritas anteriormente (HFC y HDC) mediante la utilización de membranas sintéticas de alta permeabilidad hidráulica. Los flujos utilizados son similares a los utilizados en las dos técnicas de las que procede.

DIÁLISIS CONTINUA DE ALTO FLUJO (CHFD). Es realmente una forma de hemodiafiltración continua. En esta técnica se utiliza un filtro con una membrana de alta permeabilidad por donde hacemos pasar la sangre impulsada por una bomba peristáltica, a la vez que por el compartimento del efluente hacemos pasar un líquido de diálisis a contracorriente a un flujo elevado con posibilidad de hacerlo recircular. Sería una variante que utiliza convección y difusión, diferenciándose de la hemodiafiltración continua en el alto flujo del líquido de diálisis que utilizamos y en la posibilidad de hacerlo recircular. La utilización de alto flujo en el líquido de diálisis genera un tercer mecanismo físico de membrana que es la retrofiltración; ésta consiste en el paso por el extremo distal del filtro de líquido del compartimento del efluente a la sangre. De esta forma se consigue un control del ultrafiltrado, ya que existen dos mecanismos contrapuestos (filtración en el extremo proximal y retrofiltración en el extremo distal). Los flujos utilizados oscilan entre los 50-200 ml/min de sangre y de líquido de diálisis.

HEMOfILTRACIÓN CONTINUA DE ALTO VOLUMEN. Es una variante de la HFC que requiere hemofiltros con mayores superficies de membrana y emplea volúmenes de ultrafiltración superiores a 35 ml/kg/h (cifra de convección a partir de la cuál hablamos de «alto volumen»). Los flujos de sangre utilizados son superiores a los usados en HFVVC convencional (180-300 ml/min de sangre, para mantener la fracción de filtración por debajo del 20%).

DIÁLISIS DIARIA EXTENDIDA (EDD)-DIÁLISIS LENTA DE BAJA EFICIENCIA (SLED), que son técnicas híbridas entre la HDI y las TCRR que combinan ventajas de ambas opciones. Habitualmente prescritas por un periodo de 12 horas o menos. Comparadas con la HDI las técnicas intermitentes trabajan con flujos de sangre y líquido de diálisis menores (en torno a 200 ml/min) y en un periodo más largo de tiempo por lo que presentan una mayor tolerancia hemodinámica y no están asociadas a desequilibrios de diálisis. Algunos autores las proponen como técnicas de destete de las TCRR.

Con respecto a los criterios de dosificación de las TCDE existen múltiples trabajos que apoyan la utilidad de las técnicas continuas en el fracaso renal agudo; incluso en pacientes altamente catabólicos. Aunque la alta capacidad de eliminación de flui-

dos con estas técnicas no se cuestiona (el balance hídrico obtenido se puede adaptar a la situación de cada paciente y a cada momento evolutivo); está menos definido el aclaramiento de solutos necesario para conseguir el mejor control metabólico del paciente.

Varios estudios «clásicos» parecían orientar hacia la idea de que una mayor cantidad de tratamiento dialítico condicionaba una mayor supervivencia. En esta línea de pensamiento los resultados obtenidos en el ya clásico trabajo prospectivo-randomizado de Ronco y cols., demuestra en un grupo de 425 pacientes críticos con FRA que, al menos cuando usamos membranas de polisulfona, el volumen de hemofiltrado horario debe ser superior a 35 mL/kg; consiguiendo un descenso significativo en la mortalidad de estos pacientes ($p < 0,0007$) a los 15 días de haber suspendido la TCDE. Otros autores, en estudios prospectivos de cohortes, han encontrado en pacientes sépticos con FRA que terapias de depuración con dosis de convección muy elevadas (60-130 mL/kg/h), normalmente aplicadas durante cortos periodos de tiempo y seguidas de dosis más convencionales por las dificultades inherentes al manejo de dosis de convección muy elevadas, tienen la capacidad de mejorar la hemodinámica y la mortalidad de estos pacientes (en relación a la mortalidad prevista en base a índices de gravedad reconocidos). En apoyo del beneficio sobre la mortalidad de pacientes críticos con FRA sometidos a TCDE con dosis de convección elevadas, ha sido publicado recientemente un meta-análisis cuyos resultados apoyan también la dosis antes referida.

Podemos concluir que para el tratamiento de pacientes críticos con disfunción renal aguda con TCDE actualmente se puede recomendar la dosis de convección en igual o superior a 35 mL/kg/h (**Grado de recomendación B**).

Todo ello ha condicionado que algunos autores (32) hiciesen una proposición de dividir la hemofiltración en la sepsis en categorías derivadas del volumen de recambio utilizado: 1) «Dosis inadecuada para pacientes críticos», por debajo de los 35 mL/kg/h. 2) «Dosis renal para pacientes críticos», entre 35-50 mL/kg/h. 3) «Dosis para pacientes críticos con sepsis», de 50-100 mL/kg/h, y 4) «Hemofiltración de super-alto flujo», entre 100-215 mL/kg/h, para pacientes con sepsis y disfunción hemodinámica grave.

VARIANTES TÉCNICAS DE LAS TCDE

Introducción

Las técnicas continuas de depuración extracorpórea (TCDE) han ocupado en los últimos años un puesto importante en la depuración renal en las unidades de cuidados intensivos (UCIs). En el estudio que realizó el grupo de trabajo de cuidados intensivos nefrológicos de la SEMICYUC en que participaron 41 servicios de medicina intensiva del país¹, el 38% de los FRA recibieron tratamientos de depuración extracorpórea. De éstos el 84% fueron TCDE. Este predominio se basa en una serie de características que implican ventajas de las TCDE frente a la hemodiálisis intermitente (HDI) en pacientes críticos²: La principal es la mayor estabilidad hemodinámica que se logra con su uso; que permite su utilización en pacientes inestables, en los que la HDI es muy difícil de realizar³. La TCDE es un tratamiento lento y continuado que evita los bruscos cambios en la volemia y en las concentraciones de electrolitos que se producen con la técnica convencional. La eliminación gradual y continua de agua y metabolitos tóxicos permite una gran flexibilidad en el manejo hidroelectrolítico, generando «espacio» para la administración de nutrición artificial completa y medicación intravenosa. Además, puede generar una mejoría en el intercambio gaseoso por disminución de la presión hidrostática y por mejora de las presiones de llenado ventricular.

Otra ventaja de las técnicas continuas es el control metabólico que conllevan, evitando los niveles elevados de urea con eliminación brusca, que se aprecian con la HDI. Con la utilización juiciosa de los fluidos de reposición, la concentración de electrolitos se puede aumentar o disminuir de forma gradual, independientemente de los cambios en el volumen corporal total de agua.

Otras ventajas potenciales incluyen un bajo volumen sanguíneo extracorpóreo, menor activación del complemento (en base al uso de membranas más biocompatibles), eliminación preferente de líquido del espacio intersticial, y tasa de complicaciones muy escasa. Todo ello, unido al hecho de que las TCDE en sus diversas modalidades permiten el control de la uremia y el volumen intravascular sin restricción de la ingesta proteica ni de líquidos; así como que no requieren de personal especializado en técnicas de diálisis, las han convertido en unas técnicas ampliamente utilizadas en las UCIs⁴.

Además de su utilidad en el contexto del fracaso renal agudo, ya en la década de los 80, varios autores⁵⁻⁸ comienzan a detectar efectos beneficio-

sos de las TCDE que superan a los de ser una buena técnica de depuración renal en pacientes críticos. Algunos datos sugieren que las TCDE pueden influir favorablemente en el curso clínico y, posiblemente, en la evolución de este tipo de pacientes, incluso en ausencia de fracaso renal. Este beneficio potencial adicional⁹ se relaciona habitualmente con el aclaramiento de sustancias circulantes de peso molecular medio-alto (0,5-50 KD) como los mediadores de inflamación (citocinas, eicosanoides, anafilotoxinas, etc.) involucrados en la patogénesis del distrés respiratorio del adulto (SDRA) y el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO).

El incremento en el uso de las técnicas continuas hizo que una gran variedad de personal médico y de enfermería las usara. Este personal previamente tenía unos conocimientos muy limitados sobre esta nueva tecnología, de forma que éstos asistían con frecuencia perplejos al cambiante devenir de nombres y abreviaturas, incapaces de apreciar totalmente sus implicaciones terapéuticas. Además las publicaciones en esta materia continuaban describiendo diferentes técnicas con denominaciones y abreviaturas similares; así como diferentes términos y acrónimos se usaban para describir técnicas esencialmente iguales. Como resultado de todo este proceso y de las diferentes modalidades y terminología utilizada para definir las, se hacía necesaria una unificación de términos y definiciones en el campo de las TCDE, concretándose ésta en una Conferencia Internacional sobre técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) en 1995, en San Diego¹⁰ donde se alcanzó un consenso en las definiciones, abreviaturas y nomenclaturas a utilizar. Las recomendaciones que surgieron de este consenso incorporaron dos premisas básicas:

1. Las abreviaturas y nomenclaturas de las técnicas debían estar basadas en las características de funcionamiento de cada método con especial énfasis en las fuerzas primarias que originaban la eliminación de líquidos y solutos.

2. La descripción de los componentes (tipo de membrana, fluidos, etc.) no debían ser consideradas en la definición, pero debían ser descritas en las correspondientes publicaciones.

Por otro lado se definieron las TCRR como todas aquellas técnicas extracorpóreas que intentaban suplir la función renal durante un periodo de tiempo y que serían utilizadas las 24 horas del día y los 7 días de la semana.

Las principales variantes técnicas definidas en este consenso fueron:

Hemofiltración continua (HFC)

El fundamento de esta técnica consiste en hacer pasar un flujo de sangre a través de un filtro de alta permeabilidad hidráulica y biocompatibilidad. El gradiente de presión necesario para mover la sangre a través del circuito extracorpóreo se consigue de dos formas: utilizando una arteria y una vena del paciente sin utilizar bomba, generándose con la propia presión arterial del paciente la Presión Transmembrana (PTM) necesaria para una producción lenta y continua de ultrafiltrado; o utilizando dos venas del paciente (o una vena canalizada con un catéter de doble luz) y presurizando el sistema con una bomba peristáltica.

El volumen de ultrafiltración generado excede las necesidades de pérdida de fluidos del paciente, por lo que necesitamos realizar reposición (pre o post-filtro) ajustándose a las necesidades de balance que queramos conseguir en cada momento.

Los líquidos de reposición serán soluciones de composición fisiológica, aunque variable, que son usadas para sustituir los elevados volúmenes de ultrafiltración generados durante las técnicas que usan mecanismos convectivos para realizar los aclaramientos. Los líquidos de reposición podrán ser administrados en predilución si éstos son infundidos en la sangre antes de la entrada de ésta en el filtro; o bien, postdilución si éstos son infundidos en la sangre después de su salida por el filtro.

El mecanismo físico de membrana generado en esta variante es el convectivo, siendo el volumen de ultrafiltración directamente proporcional a la PTM generada, al coeficiente de ultrafiltración (K_{uf}) de la membrana que estemos utilizando, y al tamaño de ésta. De igual modo, el aclaramiento realizado con esta variante será igual al volumen de ultrafiltración obtenido por unidad de tiempo para moléculas que puedan pasar libremente a través de los poros de la membrana, normalmente inferiores a los 50.000 daltons.

Con un acceso venoso de gran calibre y la inserción de un catéter de alto flujo y de doble luz se desarrollará la hemofiltración venovenosa continua (HFVVC), que en la actualidad representa la variante técnica más usada en las UCIs de España (79,6%)¹¹.

Los flujos utilizados en esta técnica oscilan entre los 100-200 ml/min de sangre y los 15-35 ml/min de ultrafiltrado.

Ultrafiltración lenta continua (UFLC-SCUF)

Cuando la HFC se utiliza en pacientes en los que sólo se desea realizar una extracción lenta y conti-

nua de fluidos hablamos de UFLC; siendo pues una variante de la HFC cuya utilidad reside en el control de fluidos en situaciones de sobrecarga hídrica.

En esta variante necesitamos un control volumétrico de la ultrafiltración para adaptarla a las necesidades de balance deseado y evitar por tanto la reposición. El ultrafiltrado generado corresponderá exactamente a la pérdida de fluidos del paciente, ya que no se incluye reposición.

Los flujos utilizados en esta técnica oscilan entre los 50-100 ml/min de sangre y 2-5 ml/min de ultrafiltrado.

Hemodiálisis continua (HDC)

En esta variante técnica usamos la difusión como mecanismo físico de membrana para realizar los aclaramientos. Para ello los hemofiltros fueron equipados con un segundo acceso en el compartimento del ultrafiltrado permitiendo una circulación contracorriente del líquido de diálisis (para mantener un cierto gradiente de concentraciones durante toda la longitud del filtro).

Al pasar por el compartimento del efluente del filtro un flujo lento continuo de líquido de diálisis a contracorriente del flujo sanguíneo, conseguimos enfrenar la sangre del paciente cargada de toxinas urémicas con un líquido de diálisis, estéril y apirógeno, a través de una membrana, rentabilizándose al máximo la difusión de moléculas de pequeño tamaño.

El líquido de diálisis se hace pasar una sola vez por el compartimento del efluente del filtro a un flujo lento, de forma que se produzca la mayor capacidad de difusión en cada momento y asegurando la práctica saturación del dializador para las moléculas de pequeño tamaño (peso molecular < 500 daltons). El paso de agua a través de la membrana es pequeño por lo que no será necesaria la reposición de volumen.

Los flujos utilizados en esta modalidad oscilan entre los 50-200 ml/min de sangre y los 10-30 ml/min de líquido de diálisis.

Hemodiafiltración continua (HDFC)

Variante que supone la optimización de los dos mecanismos físicos de membrana que intervienen a la hora de producir los aclaramientos, difusión y convección. Realmente consiste en la combinación de las técnicas descritas anteriormente (HFC y HDC) mediante la utilización de membranas sintéticas de alta permeabilidad hidráulica.

Al mecanismo de difusión que elimina de forma preferente sustancias de bajo Pm (< 500 daltons), añadimos el mecanismo convectivo que elimina de forma eficaz solutos por encima de 1.000 daltons hasta el límite impuesto por las características intrínsecas de la membrana (tamaño del poro), normalmente 40.000-50.000 daltons.

La elevada tasa de ultrafiltración que puede generarse con estas membranas hace necesaria la reposición para conseguir un adecuado balance de fluidos.

Los flujos utilizados son similares a los utilizados en las dos técnicas de las que procede.

Diálisis continua de alto flujo (CHFD)

La evolución de las técnicas continuas hace que en la década de los noventa Ronco describa un complejo modelo de hemodiálisis continua de alto flujo particularmente útil para pacientes muy catabólicos^{12,13}.

Es realmente una forma de hemodiafiltración continua. En esta técnica se utiliza un filtro con una membrana de alta permeabilidad por donde hacemos pasar la sangre impulsada por una bomba peristáltica, a la vez que por el compartimento del efluente hacemos pasar un líquido de diálisis a contracorriente a un flujo elevado con posibilidad de hacerlo recircular. Sería una variante que utiliza convección y difusión, diferenciándose de la hemodiafiltración continua en el alto flujo del líquido de diálisis que utilizamos y en la posibilidad de hacerlo recircular.

La utilización de alto flujo en el líquido de diálisis genera un tercer mecanismo físico de membrana que es la retrofiltración; ésta consiste en el paso por el extremo distal del filtro de líquido del compartimento del efluente a la sangre. De esta forma se consigue un control del ultrafiltrado, ya que existen dos mecanismos contrapuestos (filtración en el extremo proximal y retrofiltración en el extremo distal). Con este fin, en el circuito por el que circula el líquido de diálisis, colocamos un control gravimétrico que actuaría como sensor del volumen de ultrafiltrado, lo que permitiría variar la velocidad de las bombas que controlan el flujo de diálisis para ajustar la retrofiltración al balance requerido en cada momento. Una vez alcanzado el balance deseado el sistema funcionaría a balance cero.

Es importante recordar que a mayor flujo a contracorriente del líquido de diálisis mayor retrofiltración y por tanto menor volumen de ultrafiltrado, pudiendo equilibrar la filtración que se produce en la primera mitad del filtro con la retrofiltración que

tiene lugar en la segunda mitad del filtro (consiguiéndose con esto trabajar con balance equilibrado sin necesidad de reposición).

Los flujos utilizados oscilan entre los 50-200 ml/min de sangre y de líquido de diálisis.

Acute dialysis quality initiative

Para profundizar en el consenso de todos aquellos aspectos relacionados con el fracaso renal agudo y las técnicas de depuración extracorpórea, en el año 2000 se reunió un grupo de expertos que, mediante un elaborado proceso de trabajo en grupos, conferencias y reuniones, desarrollaron un sistema que denominaron ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) cuyo objetivo fue lograr recomendaciones basadas en la evidencia disponible. La primera conferencia se llevó a cabo en New York en el año 2000, centrándose ésta en la aplicación de las TCRR en pacientes críticos con FRA¹⁴.

En esta 1ª Conferencia ADQI se seleccionaron determinados temas relacionados con las TCRR siendo uno de ellos la definición/nomenclatura de éstas. El Grupo de Trabajo 1 se encargó de definir las TCRR y las variantes técnicas descritas por la Conferencia Internacional de TCRR (San Diego, 1995) sin variaciones.

Por otro lado definen una serie de técnicas nuevas no citadas en la Conferencia Internacional del 1995 y que han ido apareciendo desde entonces.

Hemofiltración continua de alto volumen

Es una variante de la HFC que requiere hemofiltros con mayores superficies de membrana y emplea volúmenes de ultrafiltración superiores a 35 ml/kg/h (cifra de convección a partir de la cuál hablamos de «alto volumen»). Los flujos de sangre utilizados son superiores a los usados en HFVVC convencional (180-300 ml/min de sangre, para mantener la fracción de filtración por debajo del 20%).

Terapias intermitentes o híbridas

Serán desarrolladas en otros capítulos del manual. Sólo definiremos aquí la DIÁLISIS DIARIA EXTENDIDA (EDD)-DIÁLISIS LENTA DE BAJA EFICIENCIA (SLED), que son técnicas híbridas entre la HDI y las TCRR que combinan ventajas de ambas opciones. Habitualmente prescritas por un periodo de 12 horas o menos.

Comparadas con las TCRR son menos eficaces para eliminar molécula de mediano tamaño (el me-

canismo físico operativo en el aclaramiento es la difusión), menos caras al utilizar monitores sofisticados con capacidad de producir dializado en línea con tomas de agua tratada, necesitan menores cantidades de anticoagulación y su realización nocturna permite movilizar al paciente durante el día para la realización de otros procedimientos.

Comparadas con la HDI las técnicas intermitentes trabajan con flujos de sangre y líquido de diálisis menores (en torno a 200 ml/min) y en un periodo más largo de tiempo por lo que presentan una mayor tolerancia hemodinámica y no están asociadas a desequilibrios de diálisis. Algunos autores las proponen como técnicas de destete de las TCRR.

CRITERIOS DE DOSIFICACIÓN DE LAS TCDE

El manejo del FRA del paciente crítico es uno de los aspectos que más ha evolucionado en los últimos 25 años. El objetivo del tratamiento es diferente al del paciente con insuficiencia renal crónica, en el que se intenta retrasar al máximo el inicio de la depuración extracorpórea. En el paciente con FRA, intentamos minimizar las complicaciones «metabólicas» que pueden afectar negativamente la evolución de nuestros pacientes; por ello, en este contexto clínico los criterios de «dosificación» de la depuración extrarrenal del paciente crónico, no son necesariamente aplicables. Preferiremos hablar, pues, de «soporte renal» frente al concepto más simple de «depuración renal».

Existen múltiples trabajos que apoyan la utilidad de las técnicas continuas en el fracaso renal agudo; incluso en pacientes altamente catabólicos^{2,3}. Aunque la alta capacidad de eliminación de fluidos con estas técnicas no se cuestiona (el balance hídrico obtenido se puede adaptar a la situación de cada paciente y a cada momento evolutivo); está menos definido el aclaramiento de solutos necesario para conseguir el mejor control metabólico del paciente. Algunos trabajos que han iniciado profilácticamente el tratamiento dialítico, sugieren que mantener las cifras de nitrógeno ureico por debajo de 100-120 mg/dL mejora la supervivencia en el fracaso renal agudo^{2,15}. En esta misma línea, un trabajo que comparaba dos técnicas continuas (espontánea y con bomba), demostró una mejor supervivencia al aumentar el aclaramiento de urea desde 7,5 hasta 15 litros al día. Parece, pues, que el objetivo terapéutico debería estar en conseguir los aclaramientos antes mencionados; fácilmente obtenibles con la hemofiltración continua (especialmente con las técnicas venovenosas con bomba).

Varios estudios «clásicos» parecían orientar hacia la idea de que una mayor cantidad de tratamiento dialítico condicionaba una mayor supervivencia. Existen al-

gunos trabajos recientes que arrojan alguna luz al respecto¹⁶. Parece que una mayor cantidad de depuración se correlaciona con una mejoría pronóstica. En este sentido, el ya clásico trabajo prospectivo-randomizado de Ronco y cols.¹⁷ demuestra en un grupo de 425 pacientes críticos con FRA que, al menos cuando usamos membranas de polisulfona, el volumen de hemofiltrado horario debe ser superior a 35 mL/kg; consiguiendo un descenso significativo en la mortalidad de estos pacientes ($p < 0,0007$) a los 15 días de haber suspendido la TCDE. El análisis se hizo por intención de tratar, y comparaban 3 volúmenes de hemofiltración horaria: 20-35-45 mL/kg. La diferencia de mortalidad se encuentra entre el primero de los grupos y los dos restantes. Otros autores¹⁸⁻²¹, en estudios prospectivos de cohortes, han encontrado en pacientes sépticos con FRA que terapias de depuración con dosis de convección muy elevadas (60-130 mL/kg/h), normalmente aplicadas durante cortos periodos de tiempo y seguidas de dosis más convencionales por las dificultades inherentes al manejo de dosis de convección muy elevadas, tienen la capacidad de mejorar la hemodinámica y la mortalidad de estos pacientes (en relación a la mortalidad prevista en base a índices de gravedad reconocidos).

En apoyo del beneficio sobre la mortalidad de pacientes críticos con FRA sometidos a TCDE con dosis de convección elevadas, ha sido publicado recientemente un metaanálisis²² cuyos resultados se presentan como riesgo relativo (RR), modelo de efecto aleatorio, con intervalos de confianza del 95% (IC). Se explora la heterogeneidad con el Q test de Cochrane. Se considera la significación estadística si el IC no incluye el 1. Se utiliza para el análisis estadístico el paquete estadístico Review Manager 4.2.8 ofrecido por la Colaboración Cochrane. Se valoran dos ensayos aleatorizados controlados en pacientes críticos^{17,23}. El estudio de Ronco y cols.¹⁷ divide a los pacientes en tres grupos, pero para valorar el impacto de la intervención con alto volumen (HVHF) se agrupan todos los que cumplen el criterio de recibir una dosis superior a 35 mL/kg/h pasando de tres grupos a dos, de 146 en hemofiltración de bajo volumen (LVHF) y 279 en HVHF. En el de Boumann y cols.²³ existen también tres grupos de pacientes dos de LVHF y uno de HVHF por lo que nuevamente para analizar el efecto de HVHF se unen en el grupo control a los dos de LVHF cumpliendo el punto de corte de 35 mL/kg/h. Ambos estudios comparten características en cuanto a la gravedad de pacientes y parámetros del tratamiento en grupo con HVHF y control con LVHF. A pesar de que en una primera lectura los resultados de Bouman podían parecer contradictorios, si se agrupan por dosis de tratamiento convectivo ayudan al estudio de Ronco a

conseguir reducir significativamente el RR de un desenlace desfavorable. Con buena homogeneidad entre los estudios según el Q test de Cochrane.

Podemos concluir que para el tratamiento de pacientes críticos con disfunción renal aguda con TCDE actualmente se puede recomendar la dosis de convección en igual o superior a 35 mL/kg/h (**Grado de recomendación B**). Como hemos comentado en el capítulo 5.1, añadir mecanismo difusivo al tratamiento extracorpóreo podría tener ventajas; especialmente cuando no podemos ofertar una dosis de convección adecuada.

Para finalizar, sólo comentar que existe una corriente científica que justifica los potenciales beneficios de las TDE en la sepsis y la disfunción multiorgánica con la «Peak Concentration Hypothesis»²⁴, según la cuál, el aumento de la convección y otros mecanismos depurativos inmunomodulan la sepsis. Únicamente los estudios experimentales de Yekebas en un modelo de pancreatitis aguda grave²⁵ han podido reproducir esta hipótesis. El estudio clínico aleatorizado de Sánchez-Izquierdo en pacientes traumáticos²⁶ podría tener el mismo significado con disminución de citokinas distales de la cascada inflamatoria.

Los hallazgos de estudios en animales²⁷⁻²⁹ y, principalmente, el estudio controlado aleatorizado¹⁷ en el que la supervivencia aumenta en pacientes críticos con FRA cuando la dosis de convección es igual o superior a 35 mL/kg/h, han hecho crecer el interés sobre el posible beneficio inmunológico, orgánico y pronóstico de emplear dosis más altas de transporte convectivo. Existen seis estudios^{18-21,30,31} con series de casos que comparten con los anteriores la tendencia a mejorar el pronóstico respecto con dosis altas al previsto mediante indicadores de gravedad (APACHE, ISI...) y en una relación del tratamiento con la mejoría hemodinámica; aunque el nivel de evidencia científica no es concluyente.

Todo ello ha condicionado que algunos autores³² hiciesen una proposición de dividir la hemofiltración en la sepsis en categorías derivadas del volumen de recambio utilizado: 1) «Dosis inadecuada para pacientes críticos», por debajo de los 35 ml/kg/h. 2) «Dosis renal para pacientes críticos», entre 35-50 ml/kg/h. 3) «Dosis para pacientes críticos con sepsis», de 50-100 ml/kg/h, y 4) «Hemofiltración de super-alto flujo», entre 100-215 ml/kg/h, para pacientes con sepsis y disfunción hemodinámica grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA, Daga D, Herrera M y Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Nefrológicos de la SEMICYUC. Situación Actual del reemplazo Renal en las UMI de la SEMICYUC. *Med Intensiva* 25S: 112, 2001.
2. Van Bommel EFH, Ponssen HH: Intermittent versus continuous treatment for acute renal failure: where do we stand? *Am J Kidney Dis* 30: S72-S79, 1997.
3. Sánchez-Izquierdo Riera JA, Alted López E, Lozano Quintana MJ, Pérez Vela JL, Caballero Cubedo R, Cobo Castellano P: Influencia de la hemofiltración venovenosa continua sobre la hemodinámica de los pacientes críticos. *Nefrología* 16: 154-159, 1996.
4. Sánchez-Izquierdo Riera JA, Lozano Quintana MJ, Ambrós Checa A y cols.: Hemofiltración venovenosa continua en pacientes críticos. *Medicina Intensiva* 19: 171-176, 1995.
5. Barzilay E, Kessler D, Berlot G, Gullo A, Geber D, Ben Zeev I: Use of extracorporeal supportive techniques as additional treatment for septic-induced multiple organ failure patients. *Crit Care Med* 17: 634-637, 1989.
6. Coraim F, Coraim HP, Ebermann R, Stellwag FM: Acute respiratory failure after cardiac surgery: clinical experience with the application of continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 14: 714-718, 1986.
7. Gotloib L, Barzilay E, Shustak A y cols.: Sequential hemofiltration in nonoliguric high capillary permeability pulmonary edema of severe sepsis: preliminary report. *Crit Care Med* 12: 997-1000, 1984.
8. Cosentino F, Paganini E, Lockrem J, Stoller J, Wiedemann H: Continuous arteriovenous hemofiltration in the adult respiratory distress syndrome. A Randomized trial. *Contrib Nephrol* 93: 94-97, 1991.
9. Varios autores: Proceedings of the First International Conference on Continuous Renal Replacement Therapy. *Am J Kidney Dis* 28: S1-S129, 1996.
10. Bellomo R, Ronco C, Ravindra LM: Nomenclature for Continuous Renal Replacement Therapies. *Am J Kidney Dis* 28 (5): S2-S7, 1996.
11. Herrera Gutiérrez ME, Daga Ruiz D, Séller Pérez G, García Alcántara A, De la Rubia C, Ruiz del Fresno L: Uso de las técnicas de reemplazo renal continuo en la Unidades de Cuidados Intensivos en España. Una encuesta a nivel nacional. *Med Intensiva* 24: 341-347, 2000.
12. Ronco C: Continuous renal replacement therapies for the treatment of acute renal failure in intensive care patients. *Clin Nephrol* 4: 187-198, 1994.
13. Ronco C, Bellomo R: Continuous high flux dialysis: an efficient renal replacement, in Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine, edited by Vincent JL, Heidelberg, Springer-Verlag. pp. 690-696, 1996.
14. Dialysis and transplantation news. Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Nephrol Dial Transplant* 16: 1555-1558, 2001.
15. Silvester W: Outcome studies of continuous renal replacement therapy in the intensive care. *Kidney Int* 53: S138-S141, 1998.
16. Tolwani A: Renal replacement therapies for acute renal failure: does dose matter? *Am J Kid Dis* 45: 1139-1143, 2005.
17. Ronco C, Bellomo R, Homel P y cols.: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356: 26-30, 2000.
18. Oudemans-Van Straaten H, Bosman R, Van der Spoel J, Zandstra D: Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 25: 814-21, 1999.
19. Honore PM, Jamez J, Wauthier M, Lee P, Dugernier T, Pirenne B, Hanique G, Matson JR: Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 28: 3581-7, 2000.
20. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P y cols.: Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Critical Care* 9: R294-R302, 2005.

21. Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin SR, Fleureau C, and Janvier G: Impact of High Volume Hemofiltration on Hemodynamic Disturbance and Outcome during Septic Shock. *ASAIO Journal* 50: 102-109, 2004.
22. Maynar J: ¿La hemofiltración de alto flujo mejora el pronóstico del shock? En: Shock: Nuevas perspectivas. Rello J y Rodríguez A (Eds). *Editorial Silva* 195-207, 2006.
23. Bouman C, Oudemans-Van Straaten H, Tijssen J, Zandstra D, Kesecioglu J: Effects of early high volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 30: 2205-2211, 2002.
24. Ronco C, Tetta C, Mariano F y cols.: Interpreting the Mechanisms of Continuous Renal Replacement Therapy in Sepsis: the Peak Concentration Hypothesis. *Artif Organs* 27: 792-801, 2003.
25. Yekebas EF, Eisenberger CF, Olnesorge H y cols.: Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous venovenous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis. *Crit Care Med* 29: 1423-30, 2001.
26. Sánchez-Izquierdo Riera JA, Pérez Vela JL, Lozano Quintana MJ y cols.: Cytokines clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patient. *Am J Kidney Dis* 30: 483-488, 1997.
27. Yekebas EF, Treede H, Knoefel WT, Bloechle C, Fink E, Izbickei JR: Influence of zero-balanced hemofiltration on the course of severe experimental pancreatitis in pigs. *Ann Surg* 229: 514-22, 1999.
28. Stein B, Pfenninger E, Grunert A, Schmitz JE, Hudde M: Influence of continuous haemofiltration on haemodynamics and central blood volume in experimental endotoxic shock. *Intensive Care Med* 16: 494-499, 1990.
29. Grootendorst AF, Van Bommel EF, Van der Hoven B, Van Leengoed LA, Van Osta AL: High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med* 18: 235-240, 1992.
30. Piccini P, Dan M, Carraro R y cols.: Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 32: 80-86, 2006.
31. Cornejo R, Downey P, Castro R y cols.: High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 32: 713-722, 2006.
32. Honoré PM, Joannes-Boyau O: High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Org* 27: 1077-1082, 2004.



5.4.2. *Monitores de técnicas continuas de depuración renal*

F. J. Gaínza

Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Bizkaia.

ABSTRACT

CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT EQUIPMENTS

Equipment for continuous renal replacement therapies must provide efficiency and security. Every unit has four peristaltic roller pumps for: blood, reposition fluid, dialysis fluid and for effluent and an additional syringe pump for anticoagulant (heparin). The most advanced monitors are provided with a fifth roller pump to permit the use of citrate as anticoagulant or to permit the reinfusion in predilution (pre-hemofilter) and postdilution (post-hemofilter) simultaneously. And systems to check the pressure at different points of the circuit: inlet (previous to the blood pump measuring negative pressures), pre-filter, outlet of the circuit (post-filter) and at the effluent. It is worthwhile that the software calculate several parameters such as the transmembrane pressure or the filtration fraction and desirable that it calculates $de Kt/V$ of urea. A detector (optic device) for blood leakage at the effluent line and other for air and foam (based on ultrasounds or infrared emission) at the blood line previous to the patient entrance are mandatory. Nowadays, the most recent equipments are presented with tactile color TFT screens which show schemes that facilitate both the montage of the circuit kit and also the instruction of use of the different therapies: Continuous hemofiltration (CVVHF), Continuous hemodialysis (CVVHD), hemodiafiltration (CVVHDF), etc. It is also of interest the ability of connecting this equipments with other computers. Devices that permit the warming of fluids and/or blood line are also necessary.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA

A la ingeniosa y arriesgada hemofiltración arteriovenosa continua, totalmente independiente de tecnología y condicionada por la presión arterial media del paciente, vinieron a reemplazarla una serie de sistemas apañados y poco seguros. A la utilización de bombas independientes y no conectadas entre sí le siguió la BSM22-VPM de Hospal, que no era otra cosa que parte del monitor de hemodiálisis intermitente Monitral al que se eliminaba el circuito hidráulico y se incluía un medidor de presión venosa (de retorno del sistema). Una generación intermedia la constituyeron la BSM32, también de Hospal y la BM25 de Baxter (una combinación de las antiguas BM11 más BM14).

Sin conseguir penetrar en nuestro mercado y durante la década de los 90 intentaron tímidamente implantarse el ADM08/ABM de Fresenius Medical Care, con tres cuerpos de bomba peristálticos, permitía técnicas continuas además de hemoperfusión y plasma-separación. Y con poco más éxito el MULTIMAT B-IC de Bellco, comercializado por Sorin en España, disponía de dos bombas peristálticas. La primera para bombear el ultrafiltrado y la segunda bombeaba a la vez, con un ingenioso sistema de doble tubo en el segmento de bomba, sangre y líquido de reinfusión en HFVVC (en proporción de 100: 15) o sangre y líquido de diálisis en HDVVC (en proporción 100:30) un sistema de balanza (gravimétrico) controlaba el balance de líquidos, con una gran autonomía, al disponer de bolsas de 12 litros.

REQUERIMIENTOS TÉCNICOS DE LOS MONITORES

La máquina ideal debe cumplir con ciertos requisitos lógicos. Debe ser de fácil programación y con un entorno agradable (pantallas táctiles, etc.), un manejo sencillo para el personal de enfermería, segura para el paciente, fácilmente trasladable y polivalente, con posibilidad de conexión con redes informáticas y, por último, proporcionar prestaciones en flujos que permitan altos volúmenes. En resumen, permitir diferentes modalidades terapéuticas para un tratamiento individualizado del paciente crítico con fracaso renal agudo e incluso servir para realizar otras técnicas adsorptivas o de plasma-separación como hemoperfusión o plasmaféresis.

Con respecto a la seguridad de los monitores, los parámetros más importantes a monitorizar incluyen: En primer lugar los flujos de sangre, de ultrafiltrado, de reposición y de líquido de diálisis. En segundo lugar el registro de presiones en diferentes puntos del circuito y el cálculo de la presión transmembrana (PTM). Por último, una serie de controles de seguridad encaminados a detectar la existencia de burbujas de aire en las líneas sanguíneas (y un sistema de clamp automático distal al detector) y la existencia de sangre en el efluente, que se corresponde con la pérdida de integridad de la membrana del filtro dializador. Algunas máquinas disponen de un sistema colorimétrico que detecta el descenso de nivel de la trampa atrapa-burbujas. Los sistemas mejores para la detección de aire y espuma en la línea de sangre son los de ultrasonidos. Para detectar espuma en los sistemas con infrarrojos hay que

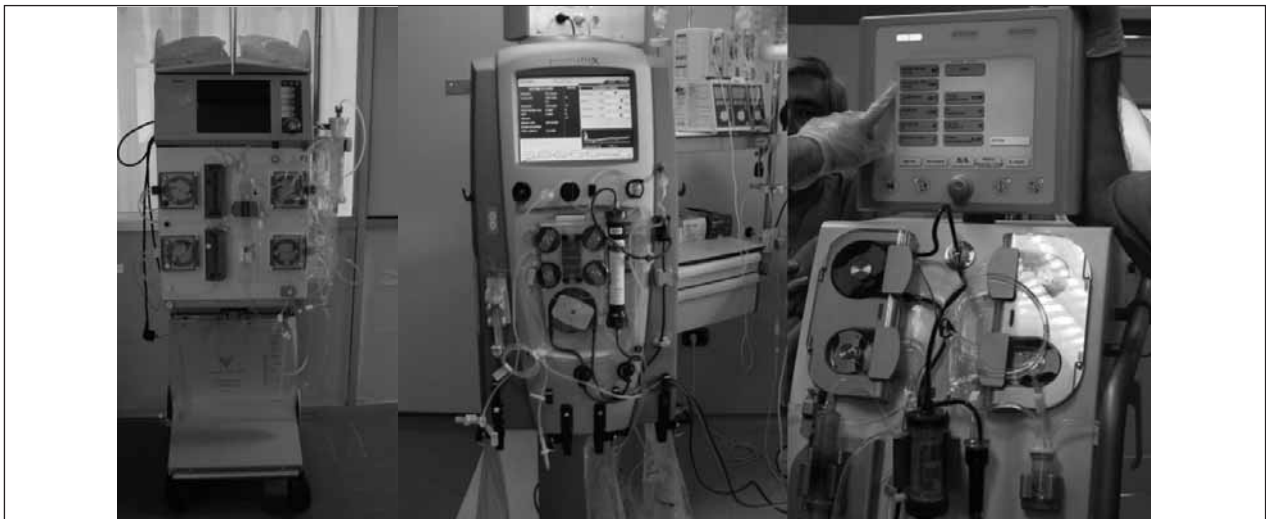


Fig. 1.—Muestra de los monitores (de izquierda a derecha) Multifiltrate, PrismaFlex y Aquarius.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCIÓN RENAL
Técnicas Continuas de Depuración Extracorpórea (TDCE)

	Prism Hospal	Aquarius Edwards	Multifiltrate Fresenius	Hygieia Kimal	prismaFlex Hospal
Bombas peristálticas	4	4	4	4	5
Medición de flujos	Gravimétrico (3 balanzas)	Gravimétrico (2 balanzas)	Gravimétrico (2 balanzas)	Volumétrico (incrementos de 10 mL)	Gravimétrico (2 balanzas)
Flujo de sangre mL/min (Qb)	10-180	10-450	10-500	0-500	10-450
Flujo de Reinfusión (Qr) mL/hora	0-100-2.000	0-10.000	600-9.600	0-6.000	0-8.000
Flujo de Diálisis (Qd) mL/hora	0-100-2.500	desconozco	66-4.200	0-4000	0-8.000
Bomba de anticoagulante	Si	Si	Si	Si	Si
Posibilidad de Plasmaféresis	Si	Si	Si	Si	Si
Hemoperfusión (adsorción con carbón activado)	No	Si	Si	No	Si

umentar mucho la sensibilidad, con lo que se activan muchas falsas alarmas.

Cualquier monitor en la actualidad para TCRR debe comprender sistemas de toma de presión prebomba de sangre, prefiltro, efluente y retorno de sangre, detector de aire en sangre y de fuga hemática por rotura del filtro. Debe, a su vez, permitir elevados flujos de sangre mediante una bomba peristáltica, para poder realizar pautas con elevados volúmenes de ultrafiltración, sin elevar en exceso la fracción de filtración. Deben incluir además otra bomba (generalmente de émbolo) para el anticoagulante y permitir la reposición en pre-filtro, pos-filtro o ambas a la vez.

MONITORES ACTUALMENTE DISPONIBLES

La PRISMA (de Hospal-Cobe), posee cuatro cuerpos de bomba peristáltica más una bomba de heparina (u otra medicación) incluye el registro de la presión en línea de entrada, presión en línea de retorno, presión prefiltro y presión en línea de efluente. Presenta detector de aire por ultrasonidos y detector de fuga de sangre en el efluente. Anticipa y detecta una presión transmembrana excesiva y la coagulación del filtro. Su flujo sanguíneo queda limitado de 10 a 180 mL/min. Tres balanzas actúan sobre los flujos de las bombas de efluente, diálisis y re-infusión. Con una precisión en la balanza de $\pm 0,45\%$. La preparación del circuito es automática y se realiza en aproximadamente diez minutos. Presenta una pantalla táctil monocroma, que puede mostrarnos el historial de las últimas 24 horas. Dispone de forma opcional, de la posibilidad de adaptar un calenta-

dor para la línea de sangre. Permite la realización de plasmaféresis de forma sencilla. Su gran inconveniente es su limitado flujo de sangre y de ultrafiltración que impide aplicar pautas con elevada convección. Además condiciona a utilizar exclusivamente el filtro del fabricante. Su fácil montaje la convierte en un monitor amigable para personal no familiarizado con la hemodiálisis. Se queda muy corta a la hora de prescribir altos flujos. Además resulta incómodo el que ante un mínimo movimiento de las balanzas salte la alarma (no tiene período de latencia). Otro inconveniente resulta al impedir acceder a las pantallas de parámetros mientras se ejecuta el auto-test.

La HYGIEIA plus de Kimal, comercializada en España por Bioline, posee un impecable control volumétrico (muy probablemente el de menor error). Además, al no ser de balanzas carece del inconveniente de los desequilibrios accidentales al mover la máquina. Dispone también de una batería de emergencia que la hace continuar funcionando en períodos de interrupción del suministro eléctrico. Posee una pantalla táctil de color con unas grandes prestaciones técnicas. Está dotada de calentador de líquidos, de serie. El flujo de sangre comprende hasta 500 mL/min, permitiendo alto flujos de convección y diálisis (hasta 6 litros por hora). Otra ventaja supone el hecho de que se puede utilizar el hemofiltro que se considere oportuno, independientemente del fabricante. Buena máquina, permite altos flujos y confiere seguridad.

La Multifiltrate de Fresenius comprende igualmente cuatro bombas peristálticas, con un control gravimétrico. En esta máquina dos de las balanzas se encuentran en la parte superior, con lo que se

evita el problema de los balanceos al colgar en ganchos las bolsas. Cada báscula puede cargar hasta 12 litros. Permite flujos elevados con lo que se adapta a los requerimientos actuales de prescripción de altos flujos. Hasta 500 mL/min de sangre y nada menos que 160 mL/min de re-infusión. Tiene calentador para líquido de sustitución o diálisis. Detecta aire o micro-espuma por ultrasonidos y con un sistema adicional óptico. Posee un sistema óptico de detección de fuga de sangre. Comprende una pantalla a color TFT-LCD de 10,4". Es una máquina robusta, ideal para altos flujos. La experiencia de aquellos que la están empleando es muy positiva.

La Aquarius de Edwards con un diseño ligero consta de cuatro cuerpos de bomba peristálticos coloreados distintos. El cebado es automático. Permite una ultrafiltración de hasta 9 a 10 litros por hora y flujos de sangre de hasta 450 mL/min. Las balanzas aceptan hasta 20 kg. También consta de un monitor a color TFT de 10,4" y de calentador de líquidos. Permite el desarrollo de plasmaféresis.

Prismaflex, al igual que su antecesora, carga y ceba el conjunto automáticamente. Posee cinco bombas peristálticas, la de sangre (peristáltica oclusiva) de mayor calibre. Ésto es especialmente interesante si queremos combinar la reposición pre y

post-filtro en un mismo tratamiento y fundamental si queremos anticoagular con citratos y no queremos echar mano de otra bomba externa. Permite flujos elevados: de sangre de 450 mL/min, de líquidos de re-infusión y diálisis de 8 litros y de extracción de 10 litros por hora. La Precisión del sistema de las balanzas es de un 0,15% como máximo de error, que pesan hasta 11 kg cada una. Como medida de seguridad añadida, posee un lector de código de barras que identifica el tipo de filtro que se ha colocado. Con esta información el sistema accede a los márgenes de seguridad. Al igual que su antecesora, los detectores de presión no presentan interfase aire-sangre. Un conjunto de bomba-jeringa, al igual que el resto de monitores que se describen en este apartado, permite la administración del anticoagulante. Presenta un diseño más ergonómico a la hora de permitir el cambio de bolsas, al disponer de un sistema de asas recogidas. Las básculas han mejorado la versión anterior al disponer de un período de latencia desde que se mueven o manipulan hasta que suena la alarma. Poseen tres puertos de comunicaciones, uno Gambro, otro RS232 y otro Ethernet para conectarse con redes o con ordenador personal. Aunque la experiencia acumulada con ella es todavía baja, resulta muy prometedora.



5.4.3. Líquidos de re-infusión y diálisis. Tampón, composición electrolítica, esterilidad y envases. Disponibilidad en el mercado

M. E. Herrera Gutiérrez

UCI. Complejo Universitario Hospitalario Carlos Haya. Málaga.

ABSTRACT

FLUIDS FOR RE-INFUSION DIALYSIS

Fluids for re-infusion and dialysis: *Re-infusion depends on ultrafiltrate concentration (close to plasmatic composition without proteins). In dialysis, to avoid the loss of substances these must be present in the dialysate in a concentration similar to the plasma. So, the same solution can be used as re-infusion or as dialyzer because both must match the losses in the effluent (level C).*

COMPOSITION OF FLUIDS USED FOR CRRT

Composition must be close to the normal plasma (potassium 3,5-5 meq/L, chloride 100-110 meq/L, calcium 3-4 meq/L, bicarbonate 25-30 meq/L or sodium 135-145 meq/L) (level C). Due to the possibility of contamination, changes in composition must be done in the dialysate bags (level C).

Phosphate is not present in CRRT fluids and must be replaced (level C).

Sodium concentration is related to haemodynamic tolerance when using Intermittent haemodialysis but at this moment there is not a recommendation for CRRT.

Nutrition: Aminoacids and glucose are cleared and must be replaced (level C).

Vitamins and trace elements: Indication for replacement has not been proved (level C).

BUFFER

Citrate: No other buffer is needed when citrate is used as anticoagulant.

Lactate: Problems derived are 1) higher serum lactate levels; 2) catabolic effect; 3) problems for metabolism in hepatic insufficiency or when a high concentration is used (high volume hemofiltration).

Bicarbonate: Precipitates when calcium is present in the solution and in these cases the fluid must be prepared shortly before the use.

Selection: Different RCTs show a possible benefit when using bicarbonate instead of lactate for haemodynamic and metabolic control, but these differences have not been definitively proved (level C). Lactate can be used but in liver failure, hiperlactacidemia, or high volume hemofiltration, bicarbonate should be preferred (level C).

STERILITY

In bicarbonate buffered solutions, buffer concentration diminishes after a short time because CO₂ diffuses through the bags and bicarbonate and calcium precipitate. These solutions are more sensible to bacterial contamination. Once prepared should be used as soon as possible (level C).

Re-infusion is delivered directly to the bloodstream and, in some cases, dialysate back flow to the blood can be demonstrated for these fluids. Sterility must be assured for these solutions (level C).

RESUMEN

LÍQUIDOS DE REPOSICIÓN Y DIÁLISIS

Fluido de re-infusión: La re-infusión depende de la composición del ultrafiltrado (próxima a la normal del plasma pero sin proteínas). *Fluido de diálisis:* Para impedir la eliminación de sustancias, estas deberán estar presentes en el dializador en márgenes próximos a la normalidad del plasma.

La misma solución puede ser usada como re-infusión o dializador dado que la composición de ambas debe reflejar las pérdidas en el efluente (tabla I) **(recomendación grado C)**.

COMPOSICIÓN DE LOS LÍQUIDOS USADOS EN TCDE

Iones: Deben aproximarse a la composición normal del plasma (potasio 3,5-5 meq/L, cloro 100-110 meq/L, calcio 3-4 meq/L, bicarbonato 25-30 meq/L y sodio 135-145 meq/L) **(recomendación grado C)**. Las soluciones comerciales pueden ser usadas tanto como re-infusión como dializador, aunque podemos ajustar su composición (en márgenes próximos a la normalidad) para responder a las necesidades de cada paciente. Dado el riesgo de contaminación la manipulación se realizará preferentemente en el líquido de diálisis **(recomendación grado C)**.

Tabla I. Coeficiente de cribado ultrafiltrado/plasma

Sodio	0,99
Potasio	0,99
Calcio	0,64
Fosfato	1,04
Magnesio	0,9
Cloro	1,05
Glucosa	1,04
HCO ₃ ⁻	1,12
Proteínas totales	0,02

Las soluciones comerciales carecen de fósforo y su reposición deberá ser contemplada, bien en el dializador o aumentando el aporte externo (**recomendación grado C**).

La concentración de sodio se relaciona con la tolerancia al tratamiento en diálisis intermitente, pero actualmente no se puede recomendar la elevación de su concentración en soluciones para TCDE.

Nutrición: Se produce eliminación de aminoácidos (por convección) y glucosa por lo que su reposición es necesaria. En ningún caso estará indicada su restricción en pacientes sometidos a TCDE (**recomendación grado C**).

Vitaminas y oligoelementos: No se ha probado la necesidad de reponer vitaminas, ácido fólico u oligoelementos (**recomendación grado C**).

SELECCIÓN DEL BÚFER O TAMPÓN

Citrato: Cuando es usado como anticoagulante del circuito no será necesario el uso de otro tampónador.

Lactato: Como inconvenientes para su uso se citan: 1) elevación de los niveles séricos de lactato; 2) efecto catabólico, y 3) dificultad de metabolización en insuficiencia hepática o ante aporte muy elevado (depuración de alto volumen).

Bicarbonato: Cristaliza con el calcio por lo que para asegurar la estabilidad del preparado debe realizarse la mezcla en un corto espacio de tiempo previo a su administración, encareciendo el producto. Su uso favorece la contaminación de las soluciones.

Comparativa: Diferentes estudios controlados muestra un discreto beneficio con el uso de bicarbonato en términos de estabilidad hemodinámica y posiblemente un mejor control metabólico, aunque estas diferencias no pueden por el momento considerarse relevantes (**recomendación grado C**). El uso de lactato es adecuado en la mayor parte de los pacientes pero se aconseja el uso de bicarbonato ante hiperlactacidemia, disfunción hepática o para realizar tratamientos de hemofiltración de alto volumen (**recomendación grado C**) (tabla II).

REQUERIMIENTOS DE ESTERILIDAD Y MANIPULACIÓN

En las soluciones de bicarbonato se produce descenso de la concentración del tampón por difusión de CO₂ y precipitación entre bicarbonato y calcio; dado que además estas soluciones presentan mayor susceptibilidad a la contaminación, se evitará la demora en su infusión una vez preparadas (**recomendación grado C**).

Dado que el fluido de re-infusión se infunde directamente en la sangre, la esterilidad es un *requisito indispensable* para estas soluciones; existe retrodifusión de componentes bacterianos desde el dializador a la sangre, por lo que también el dializador debe ser estéril (**recomendación grado C**).

Tabla II. Selección del tampón

	Lactato	Bicarbonato
Tolerancia hemodinámica	+	++
Hiperlactacidemia	+	-
Control medio interno	+	+
Contaminación	-	+
Estabilidad de las mezclas	+	-
Contraindicación	<i>Hiperlactacidemia</i> <i>Insuficiencia hepática</i> <i>HF alto volumen</i>	

BIBLIOGRAFÍA

1. Davenport A: Replacement and dialysate fluids for patients with acute renal failure treated by continuous veno-venous haemofiltration and/or haemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 144: 317-328, 2004.
2. Thomas AN, Guy JM, Kishen R y cols.: Comparison of lactate and bicarbonate buffered haemofiltration fluids: use in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1212-1217, 1997.
3. Morgera S, Heering P, Szentandrasei T y cols.: Comparison of a lactate-versus acetate-based hemofiltration replacement fluid in patients with acute renal failure. *Ren Fail* 19: 155-164, 1997.
4. Heering P, Ivens K, Thumer O y cols.: The use of different buffers during continuous hemofiltration in critically ill patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 25: 1244-1251, 1999.
5. Barenbrock M, Hausberg M, Matzkies F y cols.: Effects of bicarbonate- and lactate-buffered replacement fluid on cardiovascular outcome in CVVH patients. *Kidney Int* 58: 1751-1757, 2000.

INTRODUCCIÓN

Las técnicas continuas de depuración extrarrenal (TCDE) basan su funcionamiento en la extracción de la sangre del paciente para hacerla circular a través de un circuito extracorpóreo en el interior del cual se aplicarán diferentes mecanismos físicos encaminados a alterar la composición de la misma (mediante ajuste de la concentración de diferentes moléculas o su eliminación).

En este circuito, la sangre del paciente entra en contacto con una membrana en la que se producirá extracción de líquido (ultrafiltrado) con arrastre selectivo de moléculas o el intercambio de estas con una solución externa (dializador) cuya composición podemos regular¹.

Por tanto, podemos observar como este esquema básico de aplicación de las TCDE apunta al ultrafiltrado y al dializador (soluciones de intercambio) como el eje central de funcionamiento de los sistemas² y relacionado directamente con su capacidad de eliminación.

Principios físicos que gobiernan el intercambio de moléculas en las TCDE

El conocimiento de los principios físicos que aplicaremos en el interior del circuito extracorpóreo es la clave para determinar los requisitos de las soluciones de intercambio.

Convección: Creación de una diferencia de presión a ambos lados de la membrana que da lugar a salida de líquido desde el compartimiento de la sangre hacia el otro lado de la membrana, salida que arrastra las sustancias que tiene disueltas (y que pueden atravesar los poros de la membrana). La capacidad de eliminación vendrá dada por el tamaño de la molécula y su fracción libre en el plasma.

Difusión: Al poner en contacto la sangre a través de la membrana con una solución cuya composición podemos manipular, podemos propiciar el desplazamiento espontáneo de las moléculas entre el compartimiento de la sangre y el del líquido hasta lograr su equilibrio. Una vez más la capacidad de eliminación dependerá del tamaño de la molécula y su fracción libre en el plasma.

Relación entre los principios físicos y requisitos de los líquidos^{3,4}

Líquido de reinfusión: Al revisar el concepto básico de convección mencionamos que la eliminación de un elevado volumen de ultrafiltrado del

plasma provoca la pérdida significativa (por arrastre) de las moléculas que contiene. Para que este tratamiento sea rentable en términos de eliminación, el volumen de ultrafiltrado extraído debe ser muy elevado, por lo que obligadamente tendremos que contemplar la reposición de parte o el total de lo extraído.

La solución con la que realicemos la reposición deberá: 1) contener los componentes necesarios que hemos eliminado del plasma en una concentración que asegure su equilibrio, y 2) estar exento de aquellas sustancias que deseamos eliminar.

Por tanto, para determinar su composición debemos conocer la composición del ultrafiltrado (tabla I)⁵.

De forma simple podemos considerar que se trata de una solución con la misma composición del plasma para partículas con tamaño inferior al poro de la membrana (en la práctica «plasma sin proteínas») y por consiguiente el líquido de reposición deberá presentar una composición similar a la ideal del plasma.

También hemos de considerar que, dado que el volumen de intercambio llegará a ser muy elevado, cualquier pequeño cambio en la composición del líquido de reposición tendrá profundas y muy rápidas repercusiones sobre la composición del medio interno del paciente.

Líquido de diálisis: Como ya hemos mencionado, el mecanismo de eliminación mediante difusión se basa en el equilibrio de las diferentes moléculas entre el plasma y un líquido incorporado al otro lado de la membrana filtrante.

Al no existir transferencia de líquido en este tratamiento, no hay que considerar ningún líquido de reposición pero si habrá que determinar la composición de líquido de diálisis.

Una vez más, el fin último que perseguimos es eliminar sustancias nocivas (que por tanto deberán estar ausentes en el dializador) y normalizar o impedir la eliminación de moléculas necesarias que deberán por tanto estar presentes en el dializador en concentración suficiente como para evitar su pérdida o acercarla a los límites normales.

La concentración de este líquido podrá por tanto variar en virtud de la situación del medio interno del paciente y de las correcciones que en el mismo deseamos lograr pero, una vez más, es deseable al determinar su composición mantenerse dentro de márgenes próximos a la normalidad del plasma.

Líquido de reposición + diálisis: Ante la realización de tratamientos mixtos de hemodiafiltración, deberemos considerar ambas soluciones (reposición + dializador).

Puesto que los requisitos expuestos previamente para ambas soluciones son similares, una opción válida es emplear la misma fórmula para ambos fines³ y por tanto, a lo largo de este capítulo, haremos referencia a ambas soluciones de forma indiferenciada (tabla I) (**recomendación grado C**).

Composición de los líquidos usados en TCDE

Iones: En cuanto a su composición, estas soluciones idealmente se deben acercar a la ideal del plasma, lo que supone la inclusión de potasio entre 3,5 y 5 mEq/L, cloro de 100-110 mEq/L, calcio de 3-4 mEq/L, bicarbonato entre 25-30 mEq/L y sodio entre 135-145 mEq/L (**recomendación grado C**).

Esta fórmula sin embargo puede ajustarse (siempre dentro de márgenes próximos a la normalidad) para responder a las necesidades específicas de pacientes con alteraciones severas de estos electrolitos.

Por otra parte existen aspectos adicionales que deben ser tomados en consideración al formular los líquidos:

Respecto del sodio, al considerar el intercambio deberíamos considerar su concentración en agua plasmática (algo más elevada que la del plasma) por lo que (en teoría) una solución con la concentración en el rango considerado normal podría no conseguir una completa normalización de sodio plasmático en el paciente; sin embargo, no se ha comunicado en la literatura ningún efecto negativo con el uso de soluciones con concentración en rango «normal» y por consiguiente en este momento no podemos considerar indicada su sobredosificación en las soluciones.

En el sentido contrario, Morimatsu y cols., han apuntado la posibilidad de que, en tratamientos de

alto volumen, exista en realidad una ganancia neta de sodio con el uso de las formulaciones actualmente disponibles en el mercado⁶.

Un aspecto a tener en cuenta respecto de la concentración de sodio es que en hemodiálisis intermitente se ha demostrado una relación directa entre el descenso del sodio en el dializador y la inestabilidad hemodinámica de los pacientes⁷, sin embargo esta relación no ha podido ser demostrada en TCDE⁸.

El potasio es un ión que se mantiene en un margen muy estrecho de normalidad y cambios en su concentración sérica se acompañan de arritmias potencialmente graves y alteraciones musculares. Es por esto (y considerando que la hiperpotasemia es un hallazgo habitual en el seno del FRA) que las soluciones comerciales optan por añadir concentraciones diferentes pero en general bajas de este ión, que deberá por tanto ser complementado dependiendo de la situación de cada paciente.

El fósforo es así mismo una molécula que se eleva en situación de FRA. Este hecho junto a ciertos problemas que genera en la estabilidad en las mezclas es el motivo por el que no está presente en las soluciones comerciales para TCDE. Sin embargo, aún cuando en las etapas iniciales del tratamiento esta ausencia puede ser adecuada, la gran capacidad de eliminación de fósforo que muestran las TCDE determina un descenso rápido y progresivo de los niveles séricos del mismo que puede llegar a ser peligroso para el paciente. Por tanto la reposición de esta molécula debe ser considerada necesaria y puede realizarse mediante su adición al líquido de reposición/diálisis o bien aumentando el aporte externo de la misma (nutrición...)⁹ (**recomendación grado C**).

Por último, al determinar la reposición de bicarbonato no sólo debemos reponer las pérdidas por extracción sino también compensar la producción endógena aumentada en el paciente en fracaso renal, por lo que, una vez más, la reposición en rango «normal» puede llevar a un déficit real del mismo.

Por otra parte, existen otros componentes plasmáticos necesarios y que vamos a eliminar pero que, al no ser de detección habitual en clínica, no son considerados de forma habitual en las soluciones de reposición o diálisis.

Nutrición: Para este grupo de sustancias no se dispone de una información detallada pero podemos considerar probada la eliminación de aminoácidos y glucosa¹⁰: Se ha cuantificado la pérdida de aminoácidos entre 10 y 15 y hasta 30 g/día^{11,12}

Tabla I. Coeficiente de cribado ultrafiltrado/plasma

Sodio	0,99
Potasio	0,99
Calcio	0,64
Fosfato	1,04
Magnesio	0,9
Cloro	1,05
Glucosa	1,04
HCO ₃ ⁻	1,12
Proteínas totales	0,02

y de glucosa desde 25 a más de 50 g/día⁵. Aunque no podamos por el momento definir la mejor estrategia de administración (suplementando la dieta o bien añadiéndolos a las soluciones de reposición/diálisis), si parece claro que no debemos realizar un aporte elevado de glucosa con el dializador ya que esta maniobra produce una ganancia de glucosa y puede provocar intolerancia¹³ (**recomendación grado C**).

Vitaminas y oligoelementos: Aún cuando se ha probado su eliminación, queda por definir la necesidad de reponer sustancias como vitaminas, ácido fólico u oligoelementos, para los que actualmente no disponemos de datos suficientes en la literatura^{14,15}.

Más aconsejable parece la reposición de vitamina C¹⁶ (eliminada en una elevada concentración mediante difusión y convección)¹⁷ dado que así mismo se eliminan otros antioxidantes, como α -tocoferol o β -carotenos¹⁸ (**recomendación grado C**).

Moléculas disponibles como buffer. El aspecto más controvertido actualmente respecto de la composición de los líquidos para TCDE es la sustancia tampón empleada y la dosis adecuada de reposición de la misma.

Como hemos mencionado su reposición es necesaria, no solo para normalizar el déficit de base característico del fracaso renal agudo, sino también para reponer la extracción realizada durante el proceso de convección/difusión.

Como alternativas disponemos de:

Acetato: La molécula de acetato se metaboliza en el hígado y músculo a bicarbonato con una relación molar 1:1. Existe una amplísima experiencia al ser la sustancia usada hasta recientemente de forma habitual en los tratamientos de diálisis intermitente. Sin embargo, su efecto depresor miocárdico se ha puesto en relación con los efectos adversos hemodinámicos observados durante estos tratamientos, lo que lo hace poco aconsejable en pacientes de intensivos¹⁹.

Citrato: Un mol de citrato se metaboliza en el hígado a 3 moles de bicarbonato, por lo que se trata de un eficaz tampón. Sin embargo, existe poca experiencia acumulada con su uso como agente tampón y la existente viene en realidad derivada de su uso como anticoagulante^{20,21}.

Lactato: Es la molécula más empleada hasta la actualidad en las soluciones de reposición/diálisis usadas para tratamientos continuos dada su buena capacidad tampón (es metabolizado en el hígado

a bicarbonato en una relación molar 1:1) y su tolerancia junto a la facilidad de preparación en mezclas comerciales. Sin embargo, se han citado diversos inconvenientes a su uso en pacientes graves:

1) Alteración de los niveles séricos de lactato impidiendo su uso como marcador de hipoperfusión (un aporte por encima de 800 mMol/día puede condicionar una elevación de los niveles séricos).

2) Aumento de las cifras de urea por su efecto catabólico.

3) Incapacidad de metabolizar la carga en insuficiencia hepática²², aunque en estos pacientes un aporte de hasta 50 mMol/h es bien tolerado²³.

4) Ante aportes muy elevados (depuración de alto volumen)⁹, aunque en estos casos, Cole y cols., han demostrado que la hiperlactacidemia aparece efectivamente pero no es clínicamente relevante²⁴.

Bicarbonato: Pese a que la molécula que se elimina con la depuración es el bicarbonato (por lo que debería en buena lógica ser el buffer usado en la reposición)²⁵ su uso se ha visto relegado ante todo por problemas en su manipulación:

1) Cristaliza con el calcio incluido en los líquidos por lo que para asegurar la estabilidad del preparado debe realizarse la mezcla en un corto espacio de tiempo previo a su administración. Aunque se supone que las mezclas son estables durante al menos 24 horas, Maccariello y cols., han demostrado que la cristalización se observa incluso tras un corto espacio de tiempo tras la preparación²⁶.

2) Disminuye su concentración durante el almacenaje obteniendo una solución final con una concentración inferior a la esperada.

3) Se cita un posible efecto negativo en situaciones de acidosis láctica severa al elevar el contenido intracelular de CO₂, aunque este fenómeno no ha mostrado trascendencia en la clínica²⁷.

4) Mayor posibilidad de contaminación bacteriana durante su almacenaje o manipulación²⁸.

Actualmente la industria pone a nuestra disposición preparaciones con bicarbonato que se mantienen estables durante el almacenamiento gracias a la preparación en forma de soluciones de composición diferente que se mezclan en el momento de la infusión para así lograr la composición así definitiva.

Elección del tampón

Respecto del lactato frente al bicarbonato, los trabajos publicados muestra un discreto beneficio con el uso de bicarbonato en términos de estabilidad hemodinámica y posiblemente un mejor control metabólico, aunque estas diferencias no pueden por el momento considerarse relevantes²⁹⁻³⁵ (tabla II).

En todos los trabajos publicados, el acetato se ha mostrado como la peor alternativa, consiguiendo un control metabólico deficiente y un peor perfil de tolerancia hemodinámica frente al lactato y bicarbonato^{30,31}.

Algunos autores^{29,32-35} refieren niveles de lactato sérico superiores con el uso de soluciones de lactato, pero sin encontrar diferencias en el control del medio interno (salvo en un estudio de Tan con escasa muestra)³⁵.

Con respecto a la tolerancia hemodinámica, tan solo Barembrock y cols.³² han podido demostrar alguna ventaja con el uso de soluciones de bicarbonato, efecto no encontrado en otros estudios comparativos.

Por último, ningún trabajo publicado hasta el momento ha podido demostrar que la decisión sobre la molécula tampón tenga repercusión sobre el pronóstico³⁶.

Podemos considerar adecuado el uso de lactato en la mayor parte de los pacientes pero debemos usar bicarbonato en aquellos pacientes que presenten una hiperlactacidemia de base, presenten una disfunción hepática que pueda comprometer la metabolización de lactato a bicarbonato por este órgano o en los que se pretenda realizar una hemofiltración de alto volumen (tabla III) (**recomendación grado C**).

Cuando se selecciona el citrato como anticoagulante del circuito, será esta la molécula encargada de tamponar las soluciones^{20,21}.

Requerimientos de esterilidad para los líquidos de reposición y diálisis

La esterilidad es un requisito indispensable de estas soluciones. Esta afirmación es especialmente relevante en relación al líquido de reposición el cual se administra directamente al torrente sanguíneo del paciente (**recomendación grado C**).

Aunque el líquido de diálisis no se pone en contacto directo con la sangre del paciente, la existencia de retrodifusión (paso de líquido del compartimiento de dializador a la sangre) puede ocurrir en determinadas circunstancias y ocasionar el paso de pirógenos al paciente, habiéndose también aislado gérmenes directamente en cultivos del ultrafiltrado^{37,38}.

Por otra parte, la composición de la mezcla también determina un mayor riesgo de contaminación, especialmente el tampón usado. Las soluciones con bicarbonato presentan una mayor frecuencia de contaminación bacteriana²⁸.

Daremos en lo posible preferencia al uso de soluciones comerciales específicas y aun en estos casos debemos reducir al mínimo el número de intervenciones sobre las mismas, siguiendo siempre estrictas normas de asepsia³⁸ (**recomendación grado C**).

Estabilidad y almacenamiento

Los estándares para la realización de una TCDE suponen en la actualidad el uso de un volumen muy

Tabla II. Comparación de las diferentes moléculas tampón

Autor	Año	Estudio	Lactato casos	Bicarbonato casos	Acetato casos	Mejor control	Mejor HD
Thomas ²⁹	1997	Random	21	20		=	=
Morguera ³⁰	1997	Random	52		32	=	
Heering ³¹	1999	Cohorte	52	48	32	B = L	B = L
Barembrock ³²	2000	Random	56	61		B	B
Tan ³⁴	2003	Cruzado	8	8		B	=
Tan ³⁵	2004	Crizado	8	8		B	=
Bollmann ³³	2004	Cruzado	8	8		=	

Tabla III. Selección del tampón

	Lactato	Bicarbonato
Tolerancia hemodinámica	+	++
Hiperlactacidemia	+	-
Control medio interno	+	+
Contaminación	-	+
Estabilidad de las mezclas	+	-
Contraindicación	<i>Hiperlactacidemia Insuficiencia hepática HF alto volumen</i>	

elevado de líquido. Por tanto, es deseable disponer de contenedores de elevada capacidad para minimizar en lo posible el número de manipulaciones de las soluciones.

Los recipientes usados deben asegurar la estabilidad de la composición de la mezcla, minimizando las pérdidas de bicarbonato por difusión de CO₂ a través de las paredes o por precipitación con el calcio cuando ambas moléculas se encuentran presentes en la solución.

Por tanto, si usamos soluciones de bicarbonato y una vez realizada la mezcla de las soluciones, se reducirá al mínimo su tiempo de almacenamiento (siempre menos de 24 horas).

Pérdida de calor

La pérdida de temperatura es obligada durante la realización de una técnica extracorpórea. Aunque un enfriamiento moderado parece ser beneficioso (y en parte causa de la mejoría hemodinámica que presentan algunos pacientes tras el inicio de una TCDE)³⁹, dados los elevados volúmenes de intercambio efectuados en la actualidad (y ante el uso de hemofiltración de alto volumen), es necesario mantener controlada esta pérdida lo que obliga a disponer de un calentador que asegure un rendimiento adecuado incluso ante elevados volúmenes de intercambio.

Formulaciones de los líquidos para TCDE

Entre las alternativas usadas existen soluciones tan dispares como la solución salina, Ringer Lactato, las soluciones de diálisis peritoneal o las soluciones preparadas de forma específica para cada paciente.

Sin embargo, y considerando que ante todo hay que «evitar la manipulación», debemos considerar de primera elección las soluciones aportadas por la industria que presentan claras ventajas: volumen elevado que disminuye la carga de trabajo de enfermería, composición adecuada que minimiza la necesidad de manipulación, seguridad de estabilidad durante su almacenamiento y esterilidad asegurada siempre que la manipulación previa a su infusión sea adecuada.

Dado el volumen de intercambio tan elevado y el riesgo de provocar alteraciones severas del medio interno, así como la posibilidad de contaminación de los líquidos durante su manipulación, actualmente no se considera adecuado el uso de soluciones personalizadas salvo para casos con alteraciones muy severas del medio interno. Hay que considerar además que el uso de formulaciones personalizadas se acompaña de un riesgo muy elevado de errores de prescripción que pueden evitarse con el uso de formulaciones comerciales^{40,41} (**recomendación grado C**).

BIBLIOGRAFÍA

1. Daga D, Herrera ME, De la Torre MV y cols.: Terapias continuas de sustitución renal en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva* 23: 13-22, 1999.
2. Herrera ME, Daga D, Seller G: Componentes de los sistemas para TCRR: membranas y líquidos de reposición. En: Fallo Renal Agudo y Técnicas de Depuración Extracorpórea. Maynar y Sánchez-Izquierdo eds. 2001. Edikamed, Barcelona. pp 67-76.
3. Herrera ME, Seller G: Características de los líquidos usados en Técnicas Continuas de Depuración Renal: dializador y líquido de reposición. *Medicina Intensiva* (Supl. 2): 6-9, 2004.
4. Davenport A: Replacement and dialysate fluids for patients with acute renal failure treated by continuous veno-venous haemofiltration and/or haemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 144: 317-328, 2004.
5. Palevsky PM: Continuous renal replacement therapy component selection: replacement fluid and dialysis solutions. *Seminars in Dialysis* 9: 107-111, 1996.
6. Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R y cols.: Continuous Renal Replacement Therapy: Does Technique Influence Electrolyte and Bicarbonate Control? *Int J Artif Organs* 26: 289-296, 2003.
7. Paganini EP, Sandy D, Moreno L, Kozlowski L, Sakai K: The effect of sodium and ultrafiltration modelling on plasma volume changes and haemodynamic stability in intensive care patients receiving haemodialysis for acute renal failure: a prospective, stratified, randomized, cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 8): 32-37, 1996.
8. Leblanc M: Fluid composition for CRRT. *Contrib Nephrol* 144: 222-227, 2004.
9. Veech RL: The untoward effects of the anions of dialysis fluids. *Kidney International* 34 (5): 587-597, 1988.
10. Bellomo R, Martin H, Parkin G, Love J, Kearly Y, Obice N: Continuous arteriovenous haemodiafiltration in the critically ill: influence on major nutrient balances. *Intensive Care Med* 17: 399-402, 1991.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCIÓN RENAL *Técnicas Continuas de Depuración Extracorpórea (TDCE)*

11. Davies SP, Reaveley DA, Brown EA, Kox WJ: Aminoacid clearances and daily losses in patients with acute renal failure treated by continuous arteriovenous hemodialysis. *Crit Care Med* 19: 11510-1515, 1991.
12. Mokrzycki MH, Kaplan AA: Protein losses in continuous renal replacement therapies. *J Am Soc Nephrol* 7 (10): 2259-2263, 1996.
13. Monaghan R, Watters JM, Clancey SM, Moulton SB, Rabin EZ: Uptake of Glucose During Continuous Arteriovenous Hemofiltration. *Crit Care Med* 21: 1159-1163, 1993.
14. Fortin MC, Amyot SL, Geadah D, Leblanc M: Serum concentration and clearances of folic acid and pyridoxal-5-phosphate during venovenous continuous renal replacement therapy. *Int Care Med* 25: 594-598, 1999.
15. Story DA, Ronco C, Bellomo R: Trace element and vitamin concentration and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 27: 220-223, 1999.
16. Bistrrian BR: To replace or not to replace vitamins and minerals in CVVH: this is the question. *Crit Care Med* 27: 36, 1999.
17. Morena M, Cristol JP, Bosc JY y cols.: Convective and Diffusive Losses of Vitamin C During Haemodiafiltration Session: a Contributive Factor to Oxidative Stress in Haemodialysis Patients. *Nephrol Dial Trasplant* 17: 422-427, 2002.
18. Marin A, Hardy G: Practical Implications of Nutritional Support During Continuous Renal Replacement Therapy. *Curr Op in Clin Nutr* 4: 219-225, 2001.
19. Jacob AD, Elkins N, Reiss OK, Chan L, Shapiro JI: Effects of acetate on energy metabolism and function in the isolated perfused rat heart. *Kidney Int* 52: 755-60, 1997.
20. Mitchell A, Daul AE, Beiderlinden M y cols.: A New System for Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Venovenous Hemodialysis (Cvvh). *Clin Nephrol* 59: 106-114, 2003.
21. Swartz R, Pasko D, O'Toole J, Starmann B: Improving the Delivery of Continuous Renal Replacement Therapy Using Regional Citrate Anticoagulation. *Clinical Nephrology* 61(2): 134-43, 2004.
22. Davenport A, Aulton K, Payne RB, Will EJ: Hyperlactatemia and Increasing Metabolic Acidosis in Hepatorenal Failure Treated by Hemofiltration. *Renal Failure* 12: 99-101, 1990.
23. Davenport A, Worth DP, Will EJ: Hypochloroemic Alkalosis After High-Flux Continuous Haemofiltration and Continuous Arteriovenous Haemofiltration With Dialysis. *Lancet* 1: 658, 1988.
24. Cole L, Bellomo, Baldwin I, Hayhoe M, Ronco C: The impact of lactate-buffered high-volume hemofiltration on acid-base balance. *Intensive Care Med* 29: 1113-1120, 2003.
25. Golper TA: Continuous Arteriovenous Hemofiltration in Acute Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 6: 373-386, 1985.
26. Maccariello E, Rocha E, Dalboni MA, Ferreira AT, Draibe S, Cendoroglo M: Customized bicarbonate buffered dialysate and replacement solutions for continuous renal replacement therapies: effect of crystallization on the measured levels of electrolytes and buffer. *Artif Organs* 25: 870-875, 2001.
27. Macías WL, Mueller BA, Scarim SK, Robinson M, Rudy DW: Continuous venovenous hemofiltration: an alternative to continuous arteriovenous hemofiltration and hemodiafiltration in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 18: 451-458, 1991.
28. Kanagasmudaran NS, Larive AB, Paganini EP: A preliminary survey of bacterial contamination of the dialysate circuit in continuous veno-venous hemodialysis. *Clin Nephrol* 59: 47-55, 2003.
29. Thomas AN, Guy JM, Kishen R y cols.: Comparison of lactate and bicarbonate buffered haemofiltration fluids: use in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1212-1217, 1997.
30. Morgera S, Heering P, Szentandrási T y cols.: Comparison of a lactate-versus acetate-based hemofiltration replacement fluid in patients with acute renal failure. *Ren Fail* 19: 155-164, 1997.
31. Heering P, Ivens K, Thumer O y cols.: The use of differnet ufers during continuous hemofiltration in critically ill patients with acute renal failure. *Int Care Med* 25: 1244-1251, 1999.
32. Barenbrock M, Hausberg M, Matzkies F, De la Motte S, Schaeffer M: Effects of bicarbonate- and lactate-buffered replacement fluid on cardiovascular outcome in CVVH patients. *Kidney Int* 58: 1751-1757, 2000.
33. Bollmann MD, Revelly JP, Tappy L y cols.: Effect of Bicarbonate and Lactate Buffer on Glucose and Lactate Metabolism During hemodiafiltration in Patients With Multiple Organ Failure. *Intensive Care Medicine* 30 (6): 1103-10, 2004.
34. Tan HK, Uchino S, Bellomo R: The Acid-Base Effects of Continuous Hemofiltration With Lactate or Bicarbonate Buffered Replacement Fluids. *International Journal of Artificial Organs* 26 (6): 477-83, 2003.
35. Tan HK, Uchino S, Bellomo R: Electrolyte Mass Balance During Cvvh: Lactate Vs. Bicarbonate-Buffered Replacement Fluids. *Renal Failure* 26 (2): 149-53, 2004.
36. Manns M, Sigler MH, Teehan BP: Continuous Renal Replacement Therapies: an Update. *Am J Kidney Dis* 32: 185-207, 1998.
37. Hansard PC, Haebe MA, Manning RA, Salwen MJ: Recovery of bacteria by continuous renal replacement therapy in septic shock and by ultrafiltration from an *in vitro* model of bacteremia. *Crit Care Med* 32: 932-937, 2004.
38. Pereira BJ, Snodgrass BR, Hogan PJ, King AJ: Diffusive and convective transfer of cytokine-inducing bacterial products across hemodialysis membranes. *Kidney Int* 47: 603-610, 1995.
39. Rokyta R Jr, Matejovic M, Krouzicky A y cols.: Effects of Continuous Venovenous Haemofiltration-Induced Cooling on Global Haemodynamics, Splanchnic Oxygen and Energy Balance in Critically Ill Patients. *Nephrology Diálisis Transplantation* 19 (3): 623-30, 2004.
40. Bunchman Te, Gardner JJ, Maxvold NJ y cols.: Pharmacy errors and patient complications in CRRT: survey results from listservers. [Abstract] *Blood Purif* 22: 234-235, 2004.
41. Culley CM, Bernardo JF, Gross PR y cols.: Implementing a standardized safety procedure for continuous renal replacement therapy solutions. *Am Jhealth-Syst Pharm* 63: 756-763, 2006.



5.4.4. Problemas de coagulación de los circuitos extracorpóreos y estrategias para mejorar la duración de los filtros

F. J. Gaínza

Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

ABSTRACT

ANTICOAGULATION IN CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPIES: STRATEGIES TO IMPROVE THE DURATION OF FILTERS

Filter coagulation is the cause of replacing kits in 40% to 70% of the cases. Furthermore, circuit coagulation represents loss of blood (around 200 mL), nursing workload, consumption of fungibles and temporary interruption of treatments. Anticoagulation of the extracorporeal circuit is generally required to prevent clotting of the circuit and preserve filter performance. On the other hand, anticoagulants can produce systemic effects and bleeding. Thus, there is a struggle between filter coagulation and hemorrhage. Circuit survival time is generally used to judge the effect of anticoagulation.

Unfractionated sodium heparin (standard heparin) remains the most frequently used agent and the drug of choice for patients who require anticoagulation. It is cheap, and at low dosages (5-10 IU/kg per hour) the systemic effects are minor, providing an activated thromboplastin time less than 1.5 times the control. The drugs most often used apart from heparin in CRRT are prostaglandins and citrates.

In patients with filter hypercoagulability heparin is frequently insufficient, and apart from physical maneuvers, such as reinfusion in pre-dilution and the reduction of the filtration fraction, we can add prostacyclin to heparin to increase filter life.

Continued exposure to heparin may lead to the development of heparin-immunoglobulin G4 complexes and heparin-induced thrombocytopenia type II (TIH II), increasing the risk of both bleeding and thrombotic complications. In these cases there are several alternatives to heparin: regional citrate anticoagulation, prostaglandins, human recombinant hirudin (lepirudin), danaparoid and argatroban.

RESUMEN

La coagulación de los filtros en técnicas de depuración extracorpórea continuas constituye uno de los principales problemas de su aplicación. Casi la mitad de los circuitos no llegan a cumplir el tiempo programado para su recambio. No existe consenso sobre lo que debe durar dicho circuito, aunque la mayoría de fabricantes recomiendan cambiar filtro y líneas cada 48 a 72 horas.

Existen una serie de medidas encaminadas a mejorar la duración. La reposición prefiltro y el control de la fracción de filtración (mantenida por debajo del 20 ó 25%) son las más eficaces y las que mejor podemos controlar. Las emboladas con suero no han demostrado aumento en la eficacia. El correcto diseño de los circuitos y, lo que está más a nuestro alcance, un buen catéter proporcionan mayor duración y menos interrupciones de tratamiento.

En la mayoría de los casos debemos optar por anticoagular el circuito, procurando que nuestra actuación tenga el menor efecto sistémico sobre el paciente y reduciendo al mínimo las complicaciones hemorrágicas.

En algunas circunstancias se puede optar por no anticoagular, especialmente en casos de sangrado importante, coagulopatía, trombopenia severa o alteraciones en las pruebas de la coagulación; en este caso convendrá mantener a la baja la fracción de filtración y reponer prefiltro (en predilución). Sin embargo, en la mayor parte de las ocasiones emplearemos heparina no fraccionada a dosis bajas (5-10 U/kg·h) controlando el APTT para obtener valores de entre 1 y 1,4 veces el control (menor de 45 segundos). En casos de TIH podremos utilizar antioagulación regional con citratos, prostaglandinas

Tabla I. Nivel de Evidencia Científica (Modificado de Referencia 6)

Heparina Estándar (HS)	
HS sola a 5-10 UI/kg-h	grado B
mantener APTT 1-1,4 del control	grado C
asociada a AT III	grado B
asociada a prostaglandinas (Pg)	grado B
Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM)	
mantener anti-Xa 0,25-0,35	grado B
Trombopenia Inducida por Heparina (TIH)	
parar heparinas	grado B
citratos	grado C
danaparoid	grado C
Argatroban	grado C
fondaparinux (pentasacárido)	grado C
Aumento de riesgo de sangrado	
citratos	grado B
Pg	grado C
no usar anticoagulante	grado C

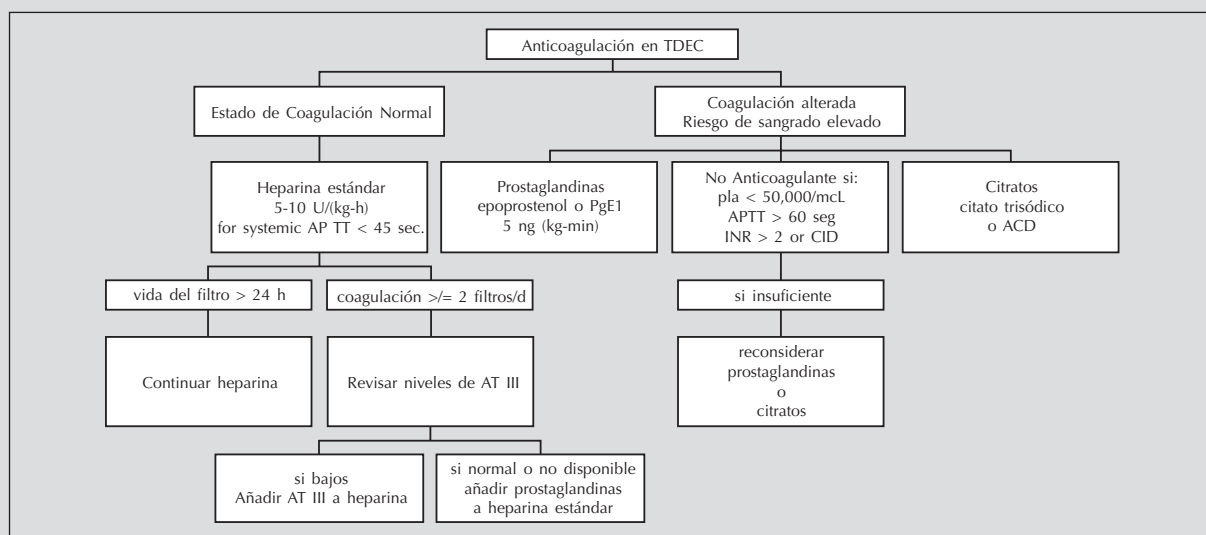


Fig. 1.—Algoritmo de actuación para anticoagular circuitos en Técnicas de Depuración Extracorpórea (modificado de ref. 5).

(sobre todo epoprostenol), fondaparinux o inhibidores de la trombina. En casos de coagulación frecuente de filtros se pueden asociar prostaglandinas a heparina. El esquema de actuación queda resumido en el algoritmo de la figura 1. Los niveles de evidencia se describen en la tabla I.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta RL: Anticoagulation strategies for continuous renal replacement therapies: what works? *Am J Kidney Dis* 28 (5S3): S8-S14, 1996.
2. Gaínza FJ, Minguela JI, Urbizu JM: Anticoagulación de los circuitos extracorpóreos en hemofiltración y hemodiálisis continuas. En: Fracaso renal agudo en el paciente crítico. De: Net y Roglan (editores). Barcelona 1999. Springer-Verlag Ibérica. pp. 229-38.
3. Gaínza FJ, Quintanilla N, Lampreabe I: Anticoagulación y Accesos Vasculares en las Técnicas de Depuración Extracorpórea. De: A. Net y A. Roglan (editores). Masson. Madrid. 2004. pp. 161-82.
4. Gaínza FJ, Quintanilla N: La anticoagulación de los circuitos extracorpóreos: anticoagulación con heparina. En: Manual de Técnicas Continuas de reemplazo renal. De: Francisco J Gaínza (editor) Ergón, Madrid. pp. 73-80, 2005.
5. Gaínza FJ, Quintanilla N, Pijoan JI, Urbizu JM, Delgado S, Lampreabe I: Role of prostacyclin (epoprostenol) as anticoagulant in continuous renal replacement therapies: efficacy, security and cost analysis. *J Nephrol* 19 (5): 648-655, 2006.
6. Oudemans-Van Straaten HM, Wester JPI, De Pont ACJM, Schetz MRC: Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med* 32: 188-202, 2006.

RESUMEN

La coagulación de los filtros en técnicas de depuración extracorpórea continuas constituye uno de los principales problemas de su aplicación. Casi la mitad de los circuitos no llegan a cumplir el tiempo programado para su recambio. No existe consenso sobre lo que debe durar dicho circuito, aunque la mayoría de fabricantes recomiendan cambiar filtro y líneas cada 48 a 72 horas.

Existen una serie de medidas encaminadas a mejorar la duración. La reposición prefiltro y el control de la fracción de filtración (mantenida por debajo del 20 ó 25%) son las más eficaces y las que mejor podemos controlar. Las emboladas con suero no han demostrado aumento en la eficacia. El correcto diseño de los circuitos y, lo que está más a nuestro alcance, un buen catéter proporcionan mayor duración y menos interrupciones de tratamiento.

En la mayoría de los casos debemos optar por anticoagular el circuito, procurando que nuestra actuación tenga el menor efecto sistémico sobre el paciente y reduciendo al mínimo las complicaciones hemorrágicas.

En algunas circunstancias se puede optar por no anticoagular, especialmente en casos de sangrado importante, coagulopatía, trombopenia severa o alteraciones en las pruebas de la coagulación; en este caso convendrá mantener a la baja la fracción de filtración y reponer prefiltro (en predilución). Sin embargo, en la mayor parte de las ocasiones em-

plearemos heparina no fraccionada a dosis bajas (5-10 U/kg·h) controlando el APTT para obtener valores de entre 1 y 1,4 veces el control (menor de 45 segundos). En casos de TIH podremos utilizar anticoagulación regional con citratos, prostaglandinas (sobre todo epoprostenol), fondaparinux o inhibidores de la trombina. En casos de coagulación frecuente de filtros se pueden asociar prostaglandinas a heparina.

INTRODUCCIÓN

La coagulación de los circuitos es la complicación más frecuente en las técnicas continuas de depuración extracorpórea. Supone un importante desperdicio de material fungible, tiempo de trabajo del personal sanitario, pérdida de sangre del paciente (hasta 200 mL por cada filtro coagulado), y de horas de tratamiento. Así, se puede considerar que aunque son técnicas continuas, su aplicación no funciona las 24 horas del día¹. Otros autores y nosotros mismos hemos evaluado el problema de la coagulación y analizado las formas de abordar este problema²⁻⁸.

Son varios los factores que favorecen la coagulación del circuito extracorpóreo: catéteres, líneas y filtros. En primer lugar, el contacto de la sangre con material extraño (con diferente grado de biocompatibilidad) activa a las células de la sangre, formando agregados de plaquetas y polimorfonucleares, y

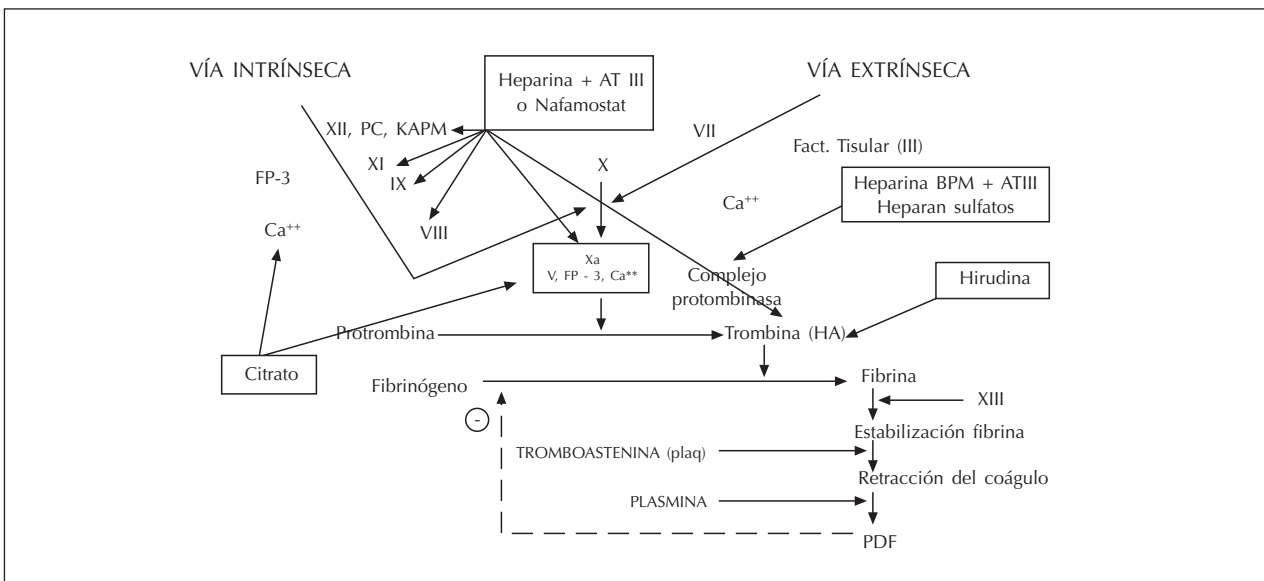


Fig. 1.—Cascada Proteica de la Coagulación.

activando la cascada proteica de la coagulación hasta llegar a la formación de fibrina y del coágulo (fig. 1). En segundo lugar, se activa al contacto de la sangre con aire, bien en las cámaras de registro de presión o en las atrapa-burbujas, o en el aire que queda en los capilares del hemofiltro tras un imperfecto purgado. En tercer y último lugar, las características reológicas de la sangre pueden determinar la coagulación. Las turbulencias, principalmente en catéter y conexiones, favorecerán la formación de trombos. Además, la sangre es un fluido viscoso y a mayor hematocrito mayor viscosidad. A hematocrito normal la viscosidad relativa (al agua) se encuentra entre 3 y 4, con anemia alrededor de 2, y con hematocrito del 60% puede dispararse hasta 8 ó 10. Hematocrito tan elevado se pueden encontrar a la salida de los filtros; siempre que la ultrafiltración sea importante o que el paciente presente policitemia. La temperatura también afecta a la viscosidad. Si ésta desciende, la viscosidad aumenta. Así, lo hace un 2% por cada grado centígrado que desciende. Más adelante veremos como podemos modificar estas condiciones. La velocidad del flujo de sangre también afecta a la viscosidad. Con flujos muy lentos en la microcirculación, como ocurre en el *shock*, la viscosidad puede aumentar significativamente, ya que aumentan las interacciones intercelulares y entre células y proteínas, aumentando la adhesión de eritrocitos. Cuando han sido analizadas las variaciones de flujo no deseadas, se han detectado 0,69 episodios por hora de tratamiento⁹.

MONITORIZACIÓN DEL ESTADO DE LOS FILTROS Y DE LA COAGULACIÓN

Aunque sea obligatorio conocer el estado basal de coagulación de un paciente mediante datos básicos, lo cierto es que la realidad clínica no siempre es concordante. Pacientes con todos los parámetros en el rango de la normalidad pueden presentar tendencia hemorrágica y otros con trombopenia severa o pruebas alteradas, coagulan repetidamente los filtros. En otros casos, las pruebas patológicas o episodios de sangrado llevan a transfundir plaquetas o plasma, produciendo estadios transitorios de hipercoagulabilidad.

El factor tisular desencadena la vía extrínseca, mientras que el contacto del colágeno o una superficie extraña (membrana del filtro) activa factor XII y plaquetas, poniendo en marcha la vía intrínseca. Afortunadamente, esta vía es más lenta y necesita minutos para activarse. La vía extrínseca es explosiva: se activa en segundos.

Pruebas analíticas rutinarias de coagulación

Recuento plaquetar: Valores normales entre 130.000 y 4.000.000 por μL .

El tiempo parcial de tromboplastina activado (*APPT*): Esta prueba deriva su nombre de la utilización de tromboplastina parcial o cefalina, la cual es un componente fosfolipídico que se añade a una muestra que ha sido activada por la exposición a una carga negativa (caolin, celita o ácido elálgico). Su valor normal se encuentra entre 25 y 35 segundos.

El tiempo o el índice de protrombina y el INR: El INR (acrónimo de *Internacional Normalized Ratio*) es el cociente entre el tiempo de protrombina del paciente y el del control del laboratorio (Normal entre 0,9 y 1,2).

Concentración de Calcio: el ión calcio juega un papel fundamental acelerando las reacciones tanto en la vía extrínseca, como en la vía intrínseca (excepto en los dos primeros pasos). De ahí que en hipocalcemia severa, o si hacemos reaccionar el calcio iónico con citrato o precipitarlo con oxalato, se verá alterada la capacidad de coagular *in vivo* o *in vitro*.

Tiempo de coagulación activado: se añade sangre fresca a partículas cargadas negativamente. Con bolas de cristal y tubo de plástico claro: valor normal 110-190 segundos. Poco utilizado.

Pruebas especiales

Niveles de Antitrombina III: es una alfa-globulina o cofactor antitrombina-heparina. La trombina, el 90% de la que se forma en un coágulo procedente de la protrombina, se adsorbe a las fibras de fibrina. El resto es combinado rápidamente con la antitrombina III. Valor Normal 80-120%.

Test para detectar TIH-II. La TIH tipo I (TIH-I) se desarrolla en un 10%-30% de los pacientes tratados con heparina no fraccionada, está mediada por mecanismos no inmunes y no presenta manifestaciones clínicas. La TIH tipo II (TIH-II) está mediada por anticuerpos y ocurre aproximadamente en el 1% de los casos que reciben heparina intravenosa a dosis terapéuticas durante más de 4 días. Se han evaluado numerosas pruebas biológicas para el diagnóstico de la TIH de tipo II y ninguna de las existentes hasta el momento es específica, por lo que el criterio clínico sigue siendo decisivo. El test de liberación de serotonina tiene una alta especificidad (99%) y sensibilidad (65-94%) en el diagnóstico, aunque también la desventaja del uso de radioisótopos, por lo que no está disponible en todos los laboratorios.

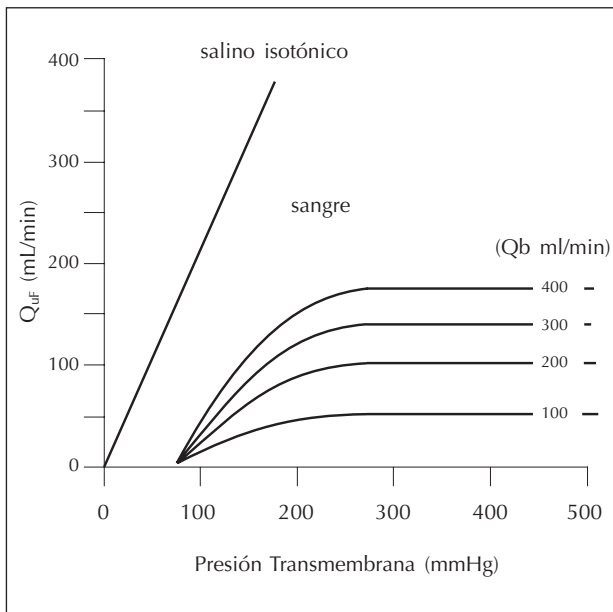


Fig. 2.—Relación Flujo de Ultrafiltrado (Q_{uf}) y Presión Transmembrana (PTM).

Tromboelastografía. Es la representación gráfica de la formación y lisis del coágulo. Mide el proceso interactivo de la coagulación, tiene en cuenta la interrelación de la cascada de la coagulación con las plaquetas. La diferencia con el resto de los test es que ésta no es una prueba estática. Se puede realizar en treinta minutos.

Tiempo de ecarin: Esta prueba consiste en ver lo que tarda en coagular un plasma al que se añade veneno de serpiente en lugar de trombina, utilizando la técnica del Tiempo de Trombina. El tiempo normal oscila entre 14 y 16 segundos. Estos valores se alargan cuando se administran inhibidores directos de la trombina.

Se utiliza para control de la Hirudina recombinante.

Monitorizar las presiones

El flujo de ultrafiltrado es función directa de la Presión Transmembrana (PTM) que aplicamos entre ambos lados de la membrana y de una constante: el coeficiente de permeabilidad hidráulica de cada membrana. Ello es válido para unos rangos de flujos, presiones y hematocrito (fig. 2). Las curvas son facilitadas por el fabricante, generalmente bajo condiciones *in vitro* y con sangre bovina. *In vivo*, la constante de permeabilidad K_f es algo menor y cambiante en el tiempo. Según se produce la pérdida de

superficie efectiva de la membrana, por coagulación de capilares, por formación de película proteica o por burbujas de aire, el K_f real baja. Si conseguimos monitorizar la PTM (Presión Tras-Membrana), un incremento de ésta, para condiciones estables de flujos, implica tener que «aspirar» más para obtener lo mismo. Es decir, representa una caída del coeficiente de permeabilidad. En la práctica, expresa que se ha coagulado parte de la superficie, algunos capilares, o que se ha depositado una capa proteica en la membrana que disminuye su permeabilidad.

ESTRATEGIAS PARA PROLONGAR LA DURACIÓN DE LOS FILTROS

Medidas técnicas

Diseño de los circuitos. Circuitos cortos, sin recorrecos ni obstáculos.

Utilización de catéteres apropiados: longitud y calibre adaptados a la vena y al flujo que requiramos.

Utilización de Membranas de alta biocompatibilidad: La activación de la coagulación está en relación con la geometría y estructura química de la membrana. Se trata de sangre muy concentrada que circula en contacto con un material extraño a baja velocidad y que presenta un alto riesgo de ocasionar trombosis del filtro. Las placas parecen ser algo menos trombogénicas que los capilares, sin embargo, su uso prácticamente se ha abandonado. A igualdad de superficie, se prefieren filtros cortos, con gran número de fibras paralelas, a filtros largos con poca cantidad de fibras y con un diámetro interno de capilar en torno a 200-250 μm . Los materiales más empleados son los sintéticos (polisulfonas, polimetacrilatos, poliacrilonitrilos), íntimamente relacionados con el concepto de biocompatibilidad. Aunque la evidencia científica no haya probado que las membranas más biocompatibles mejoren la supervivencia del paciente o la recuperación del Fracaso Renal Agudo en hemodiálisis intermitente¹⁰, al tratarse de TCDE, terapias que deben funcionar muchas horas, a mayor biocompatibilidad menor coagulación.

Modificar la Fracción de Filtración (FF) actuando sobre:

- Flujo de sangre (Q_B): Aumentar el flujo reduce la FF.
- Ultrafiltración (Q_{uf}): Reducir la UF disminuye la FF.
- Reinfusión prefiltro: disminuye la FF (ver la fórmula 2 del siguiente cuadro)

Fórmulas para calcular la Fracción de Filtración (FF).

$$\text{Fórmula 1. } FF = Q_{uf} / Q_p$$

O con reposición en predilución:

$$\text{Fórmula 2. } FF = Q_{uf} / (Q_p + Q_R)$$

$$\text{Fórmula 3. } Q_p = Q_B (100 - \text{hematocrito}) / 100$$

Siendo **Q** flujos; **UF** ultrafiltrado; **R** reposición; **P** plasma y **B** sangre.

Cambios precoces de circuitos: Los fabricantes recomiendan cambiar los circuitos cada 48 ó 72 horas, principalmente, por el daño que ejercen los rodillos de las bombas peristálticas sobre las tubuladuras del cuerpo de bomba. Sin embargo, la formación de una película proteica en la membrana hace perder progresivamente la eficacia de ésta. Lo que conduciría a que cambios más frecuentes (aún sin definir) mejorasen la depuración de algunas sustancias; sobre todo de algunos mediadores pro-inflamatorios que se adhieren en las primeras horas.

Adelantarse a la coagulación: Cada membrana tiene unos gráficos que *in vitro* (con suero y sangre bovina) establecen la relación entre Presión Transmembrana (PTM) y flujo de Ultrafiltrado (Q_{uf}). Como vemos (fig. 2) para flujos de sangre y PTM habituales la relación es lineal y sigue la ecuación:

$$\text{Fórmula 4. } Q_{uf} = K_f \cdot PTM$$

El fabricante proporciona un K_f para cada membrana. Nosotros debemos realizar el cálculo del K_f real al inicio para ver como se aproxima al teórico, y así comprobar como asciende el valor de la PTM a lo largo del tratamiento. Llega un momento que al caer mucho el K_f la PTM debe ascender bastante para mantener el ultrafiltrado que le hemos pedido a la máquina. Ésto nos indicará la coagulación inminente.

Infusión de sueros. La administración de emboladas de suero cada 30 minutos o cada hora no pa-

Tabla I. Nivel de Evidencia Científica (Modificado de Referencia 6)

- Recuento de plaquetas menor de 50.000-70.000/ μ L.
- Tiempo parcial de tromboplastina activado mayor de 60 segundos (o dos veces el valor control).
- Un INR de protrombina mayor de 2.
- La presencia de sangrados espontáneos severos.
- Coagulopatía intravascular diseminada (CID).

rece un método que aumente significativamente la eficacia o duración de los filtros¹¹. Sin embargo, la reposición prefiltro (en predilución) consigue reducir la fracción de filtración, aunque pueda disminuir algo el aclaramiento.

Indicaciones de no anticoagular

En nuestra experiencia hemos podido mantener sin heparina los circuitos durante períodos prolongados de tiempo en el contexto de trombocitopenias. En la tabla I resumimos las indicaciones de no anticoagular. Bellomo y cols.¹² en un estudio prospectivo aleatorizado de no-anticoagulación *versus* heparina a dosis baja en pacientes con alto riesgo de sangrado (definidos por los criterios anteriormente descritos) encontraron supervivencias de filtro superiores a las 30 horas en el grupo sin heparina; sin detectar diferencias significativas entre grupos en lo que a duración de filtro se refiere. En otra serie de 37 pacientes que presentaban trombopenia, Martín y cols.¹³, reportaron una duración media de los filtros de 22,1 horas, apenas diferente a la que encontraron con heparina a dosis baja —como la empleada por nosotros— o con heparina a altas dosis. Smoyer y cols.¹⁴ en una serie de 114 pacientes pediátricos y adultos jóvenes no utilizaron heparina en el 47% de los casos, utilizando para ello criterios similares a los arriba mencionados. Tampoco encontraron una disminución significativa en la duración de los filtros con o sin heparina.

Anticoagulación con heparinas

Heparina no fraccionada (heparina sódica)

DOSIS: Existe consenso en la utilización a la entrada del circuito de dosis bajas de heparina sódica (no fraccionada). Tras una dosis de carga de 2.000 a 5.000 Unidades, le sigue una perfusión de entre 5 y 10 Unidades Internacionales por kilogramo de peso y hora^{12,14-18}. Prácticamente la totalidad de los monitores incluyen bombas de jeringa para la infusión de heparina. Nuestra práctica comprende diluir 5 mL de heparina al 1% (50 mg = 5.000 U) en 15 mL de salino al 0,9%. Así resulta por cada mL de infusión una dosis de 2,5 mg (250 U). La heparina no se deberá utilizar en trombopenias severas ni cuando se confirme o sospeche TIH. La pérdida de heparina por el filtro y el ultrafiltrado y su consumo en el circuito, hacen que a dosis muy bajas su efecto sistémico sea mínimo.

CONTROL Y PRECAUCIONES: Habitualmente se mide a diario el APTT. Los niveles óptimos diana son

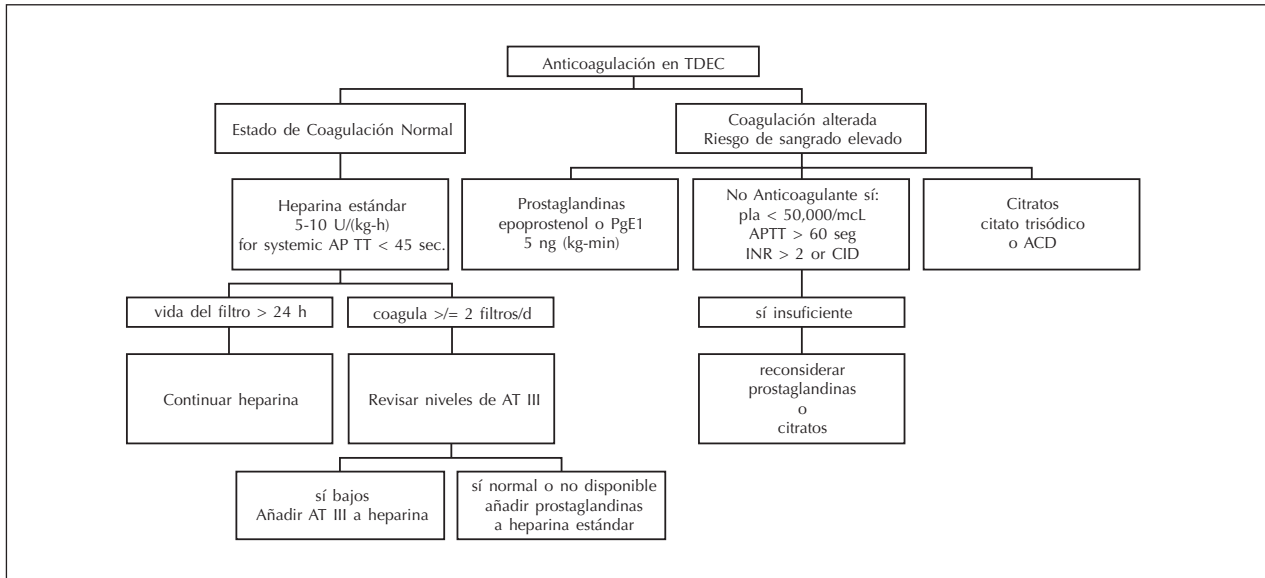


Fig. 3.—Algoritmo en la toma de decisiones para anticoagular circuitos extracorpóreos (Traducido de: Gaínza y cols. Journal of Nephrology vol. 19, n.º 5: 648-655) 2006.

35 a 45 segundos (hasta 1,4 veces el control). Por cada 10 segundos que elevamos el APTT se alarga la vida de los filtros en un 25%, pero aparecen más complicaciones hemorrágicas. Así, van de Wetering y cols¹⁷ en 85 pacientes tratados con hemofiltración arteriovenosa continua, encontraron que la supervivencia del filtro era proporcional al APTT: con valores entre 15 y 35 segundos, presentaban dos veces más posibilidad de coagularse y entre 45 y 55 segundos, tres veces más de complicación hemorrágica. Reportando además, que el riesgo de coagulación del filtro disminuía un 25% por cada 10 segundos que se incrementaba el APTT.

El ajuste de dosis de Heparina debe estar fundamentado en cada situación clínica, sopesando en todo momento la relación riesgo-beneficio. Es importante prestar atención a caídas del hematocrito, sangrados espontáneos y a otra medicación concomitante que favorezca el riesgo de sangrado (Proteína C activada, heparina de bajo peso molecular, prostaglandinas, aspirina, inhibidores plaquetares, fibrinolíticos, etc.).

La respuesta anticoagulante de la heparina depende del nivel en sangre de AT-III y de la presencia de plaquetas activadas. La deficiencia de AT-III, presente sobre todo en pacientes afectos de fallo hepático, conlleva una resistencia a la acción de la heparina. Bastien y cols.¹⁹, encontraron que los pacientes con este déficit enzimático tenían más acortada la vida del filtro y una mayor mortalidad.

Heparinas fraccionadas

DOSIS: Las heparinas fraccionadas, con un peso molecular de alrededor de 4.000 Da, presentan ventajas en cuanto a farmacocinética y a seguridad en comparación a la heparina estándar. La actividad anticoagulante de ambos tipos de heparina reside en una única secuencia de 5 sacáridos que se encuentra, de manera aleatoria, distribuida a lo largo de las cadenas de heparina y que se une con gran afinidad a la antitrombina III. La principal diferencia entre la heparina estándar y las de peso molecular bajo, radica en el efecto inhibitorio sobre el factor Xa y la trombina. Cualquier heparina, conteniendo la secuencia del pentasacárido, inhibe el factor Xa simplemente por unirse a la antitrombina III y de esta forma acelerando la interacción entre factor Xa y antitrombina III. Por contra, la inactivación de la trombina por la heparina requiere que ésta se una tanto a antitrombina III como a trombina, formándose un complejo. El cuál, sólo se puede formar con una longitud mínima de 18 unidades de sacárido y que incluya, además, la secuencia del penta-sacárido. La mayoría de las moléculas de heparina estándar tienen al menos esa longitud, mientras que sólo un porcentaje pequeño de moléculas de heparina de bajo peso molecular son lo suficientemente largas como para unirse a la vez a la antitrombina III y a la trombina. Es decir, la heparina estándar posee una actividad inhibitoria equivalente ante el factor Xa y

la trombina, mientras que las preparaciones de heparina de bajo peso molecular inactivan preferentemente el factor Xa.

Varios ensayos analizan las heparinas de bajo peso molecular²⁰⁻²³. Tras una dosis de carga de dalteparina de 15-25 U por kg, seguida de 5 U/kg por hora, o con carga de enoxaparina de 0,15 mg por kg y luego 0,05 mg/kg y hora. La experiencia es mucho menor que con la heparina no fraccionada. El riesgo de inducir TIH también existe con las heparinas de bajo peso molecular, aunque parece ser menor que con la heparina no fraccionada ya que pueden existir reacciones cruzadas. Con el penta-sacárido fondaparinux, parece no existir reacción cruzada y se puede utilizar en TIH.

CONTROL: Al existir insuficiencia renal, se necesita monitorizar el valor de anti-Xa. Así, a nivel sistémico no conviene que superen 0,5 UI/mL si no se busca un efecto sistémico de anticoagulación, recomendándose entre 0,25 y 0,35 UI/mL para las TCDE. Dado su peso molecular, es de esperar que se pierda por el ultrafiltrado en aquellas técnicas que aca-reen convección.

Heparinoides

Danaparoid es un heparán sulfato con acción, sobre todo, anti-Xa (potencia 22 anti-Xa frente a 1 anti-trombina). La experiencia es muy escasa en TCRR. Davenport²⁴ reportó el caso de un paciente con trombocitopenia inducida por heparina que no

evolució favorablemente al pasarle a prostaciclina y dalteparina, pero que sí respondió con Organ[®] (danaparoid).

Alternativas a la heparina: citratos y prostaglandinas

Citratos

DOSIS: Se puede utilizar citrato trisódico o Ácido Cítrico Dextrosa, ACD²⁵⁻³³. Su utilización entraña complicaciones debido a que aporta gran cantidad de sodio, el citrato se convierte a bicarbonato (a razón 1:3), y baja severamente las concentraciones de Ca²⁺ y Mg²⁺. Con el ACD entre un 10 y 14% de los cationes son protones y el resto es sodio. La forma de manejarse con relativa seguridad y comodidad consiste en utilizar citrato como líquido de reinfusión prefiltrado. Ésto obliga a diseñar unos líquidos para diálisis o reinfusión postfiltrado especiales, que compensen los desequilibrios iónicos potenciales del citrato.

Uno de los sistemas eficazmente empleado para conseguir este equilibrio ha sido reportado por Mehta y cols.^{25,26}, proponiendo la infusión prefiltrado de una solución de citrato trisódico al 4% a ritmo inicial de 170 mL/hora (rango 100-200 ml/h) junto con una solución de diálisis hiponatémica (concentración de Na = 117 mEq/l), libre de álcali y calcio a un flujo de 1 litro por hora además de la administración separadamente de gluconato cálcico al 10%, a un flujo éste de 40 mL/h. El flujo de citrato se ajusta para mantener un TCA post-filtro entre 180-

Tabla II. Nivel de Evidencia Científica (Modificado de Referencia 3)

Heparina Estándar (HS)	
HS sola a 5-10 UI/kg-h	grado B
mantener APTT 1-1,4 del control	grado C
asociada a AT III	grado B
asociada a prostaglandinas (Pg)	
Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM)	
mantener anti-Xa 0,25-0,35	grado B
Trombopenia Inducida por Heparina (TIH)	
parar heparinas	grado B
citratos	grado C
danaparoid	grado C
Argatroban	grado C
fondaparinux (pentasacárido)	grado C
Aumento de riesgo de sangrado	
citratos	grado B
Pg	grado C
no usar anticoagulante	grado C

220 segundos. Otro grupo ha propuesto la utilización prefiltro de citrato trisódico al 25%²⁸.

Otro método eficazmente utilizado, es el descrito por Palsson y cols.^{29,30}, que emplean un líquido de reposición prefiltro, es decir, predilución, con citrato trisódico a una concentración de 13,3 mMol/L (40 mEq/L), cloruro sódico 100 mMol/L, cloruro magnésico 0,75 mMol/L y dextrosa 0,2%, precisando infundir por otra línea una solución de gluconato cálcico a un flujo de 4,5-6,3 mEq/h para mantener una concentración de calcio iónico entre 1-1,2 mMol/L, es decir, de 4-4,8 mg/dL. En un trabajo más reciente, estos autores encuentran en 22 pacientes anticoagulados con citrato, una duración de filtros de 40 horas³⁰. Otra serie más amplia incluye a 37 pacientes tratados solo con citrato, 87 a los que añaden heparina y 85 sólo con heparina, encontrando resultados excelentes (duración promedio de los filtros de 80 horas con citratos), con pocas complicaciones metabólicas³¹. En pacientes con insuficiencia hepática, en los que está limitada la metabolización del citrato, se desaconseja la utilización de citratos.

En el trabajo de Cointault y cols.³³ se describe la utilización de bolsas de un litro comercializadas de ácido cítrico en dextrosa: ACD-A541® (BRAUN), que contiene: 123,6 mMol/L de glucosa, 224,4 mMol/L de sodio, 114,2 mMol/L de ión hidrógeno y 112,9 mMol/L de citrato (3,22%). Infundiéndola a una dosis inicial de 250 mL/h y titulando la dosis para un iCa^{2+} en el circuito de 0,25-0,4 mMol/L. El calcio fue aportado mediante una solución de $CaCl_2$ a un ritmo inicial de 30 mL/h (1,37 mMol/h) e infundido a nivel sistémico para mantener un $iCa^{2+} > 1,1$ mMol/L.

CONTROL: La concentración normal de citrato en sangre es de 0,05 mMol/L, la concentración diana al utilizarlo como anticoagulante es de 3-5 mMol/L en la sangre del circuito. La concentración buscada en el circuito de Ca iónico (iCa^{2+}) de $< 0,35$ mMol/L y la sistémica de 1,1 mMol/L o mayor. Lo que se consigue infundiendo a nivel sistémico una solución de cloruro, gluconato o glubionato cálcicos para mantener el calcio iónico sistémico mayor de 1 mMol/L. La alcalosis metabólica, la hipernatremia y la hipomagnesemia, deben también tenerse presentes.

En la actualidad *Fresenius Medical Care* tiene comercializado el Ci-Ca que comprende bolsas de 1 litro de citrato trisódico al 4% (136 mmol/L) y otras bolsas de Ci-Ca sin calcio, Na 133; Mg 0,75; Cl 116,5; bicarbonato 20 y con potasio de 2; en mMol por litro y glucosa 1 g/L como líquido de diálisis en aplicación de HDCVV. Así, para un flujo de sangre de 100 mL/min, se estima la infusión (de 4 mmol de

citrato por litro de sangre) (es decir, una proporción citrato:sangre 1:34) y una dosis de calcio de 1,7 mmol por litro de efluente; recomendándose una dosis de 2 litros por de líquido de diálisis (aunque la máquina Multifiltrate permite hasta 4 litros/h = 70 mL/min).

Hospal comercializa una solución diluida de citrato (Citrasol 10/2) con una composición de 10 mMol de citrato sódico, 2 de ácido cítrico, 136 de Na y 16 de CL, todo en mMol/L. Al ser diluida para alcanzar una concentración diana de 4 mmol/L en sangre se infundiría en predilución a 2.500 mL/h (equivale a una infusión de 35 mL/h de una solución concentrada al 30% y un flujo de sangre de 130 mL/min) iniciando una infusión de Ca a razón de 0,6 g hora.

Prostaglandinas

DOSIS: Las prostaglandinas están indicadas cuando no se puede utilizar heparina (trombopenia severa, TIH, o riesgo elevado de sangrado) y cuando la duración de los filtros es breve, por ejemplo menor de 16 a 24 horas. La prostaglandina más utilizada es la prostaciclina (Pgl_2), que se administra como fármaco en forma de epoprostenol sódico. El epoprostenol es un potente inhibidor de la función plaquetar. Inhibe reversiblemente esta función disminuyendo la expresión de los receptores plaquetares de fibrinógeno y la P-selectina. Reduce, además, la formación de agregados heterotópicos de polimorfonucleares y plaquetas en hemofiltración³⁴. La dosis utilizada para prevenir la coagulación de los filtros oscila entre 4 y 8 nanogramos por kilogramo de peso corporal y minuto ($ng \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$). La mayor parte de los autores la utilizamos a dosis de 5 ng. Conviene comenzar la administración de forma escalonada para alcanzar, según tolerancia hemodinámica, la dosis diana en los 15 a 30 minutos que siguen a la instauración. Sus efectos sistémicos son la hipotensión arterial y el sangrado. Los efectos pulmonares son menos frecuentes, porque se administra a la entrada del circuito. Su peso molecular muy bajo (374,45 Dalton), su aclaramiento sistémico muy alto, y su semivida de pocos minutos, convierten al epoprostenol en un fármaco eficaz y relativamente seguro. Su acción vasodilatadora es de 2 minutos y su acción antiplaquetar de 2 horas³. Sus inconvenientes son el elevado precio en comparación con la Heparina —que puede compensarse total o parcialmente por su eficacia en el ahorro de fungible— y su moderada complejidad en la administración. Para su preparación se debe reconstituir, filtrar y, recomendablemente, diluir. Debe protegerse de la luz y su estabilidad a temperatura ambiente es de 12

horas y refrigerado, algo superior a las 24 horas. Otra prostaglandina que se ha empleado con menor frecuencia es la Prostaglandina E₁.

Con respecto a la experiencia con prostaglandinas, Journois y cols.³⁵ administraron PGI₂ asociada con heparina a 11 pacientes, resultando en una duración del filtro que fue 55% mayor que la conseguida con heparina sola. En una serie más corta, se empleó epoprostenol en 7 pacientes —sin heparina— durante 630 horas, siendo la duración de los filtros un 30% más corta que con heparina sola, sin encontrar complicaciones hemorrágicas³⁶. En un ensayo controlado y aleatorizado, Langenecker y cols.³⁷ encontraron una duración de filtros de 14,3 h con heparina; 18,8 h con epoprostenol y de 22 h con la combinación de ambos fármacos, en 12, 14 y 19 pacientes, respectivamente. Davenport y cols.³⁸ en un estudio cruzado no aleatorizado en 17 pacientes con fallo renal y hepático, prescribieron epoprostenol como el único anticoagulante en 9 de ellos, detectando menos hemorragias que en los otros 8 pacientes tratados solamente con heparina. En otro estudio, 6 niños en hemofiltración arteriovenosa, fueron tratados por Zobel y cols.³⁹ con epoprostenol combinado con dosis bajas de heparina, sin encontrar complicaciones hemorrágicas o hemodinámicas. La prostaciclina ha sido utilizada también por otros autores en combinación con la heparina en hemofiltración después de cirugía cardíaca⁴⁰. Otra prostaglandina, la PgE₁ ha sido evaluada a diferentes dosis (20 vs 5 ng·kg⁻¹·min⁻¹) en combinación con heparina, sin encontrar diferencias en la frecuencia de complicaciones hemorrágicas⁴¹. Aunque si encontraron mayor supervivencia de los filtros con mayor dosis (32 vs 22 h). En otro estudio controlado y aleatorizado, se compararon epoprostenol y prostaglandina E₁ con tres grupos: heparina sola, como grupo control (17 pacientes); prostaciclina más heparina (15 pacientes) y PgE₁ más heparina (18 pacientes) resultando en una duración superior a las 24 horas en 36%; 65% y 59%, respectivamente⁴². La combinación de PgE₁ o prostaciclina a heparina no fraccionada inhibió la reactividad plaquetar y su agregación durante la hemofiltración continua en una relación dosis dependiente^{36,40,41}. Dos series relativamente grandes con 51 y 38 pacientes evalúan la eficacia y seguridad del epoprostenol durante 4.040 y 9.749 horas, respectivamente^{43,44}.

CONTROL: Dada su farmacocinética, ante la presencia de efecto adverso como: caída de presión arterial significativa, sangrado atribuible a fármaco o hipoxemia severa, el epoprostenol se debería suspender. Se puede utilizar asociado a dosis bajas de

heparina (especialmente si se presenta coagulación frecuente del filtro) y se puede utilizar en la TIH.

Otras alternativas para la anticoagulación

Inhibidores de la Trombina

Incluyen la Hirudina recombinante humana, el argatroban y el dermatán sulfato. Experiencia muy escasa en TCDE. La Hirudina recombinante humana inhibe irreversiblemente la trombina y aunque su semivida es de 100 minutos, con insuficiencia renal, ésta se puede alargar a días. Además casi la mitad de los pacientes al quinto día de tratamiento desarrollarán anticuerpos contra la Hirudina (revisado en ref. 3).

El argatroban inhibe directamente a la trombina libre y a la ligada al coágulo y no reacciona con los anticuerpos Heparina-PF4. Además es aclarada por el hígado, con lo que en insuficiencia renal terminal su semivida no se alarga, es de 35 minutos. De momento no está disponible en Europa. El dermatán sulfato es un glucosaminoglicano que inhibe selectivamente a la trombina. No interactúa con las plaquetas. La semivida en insuficiencia renal se alarga hasta tres veces. Ha sido utilizado en hemofiltración continua⁴⁵. Estos dos últimos fármacos se monitorizan con el APTT y su experiencia en técnicas continuas es por el momento muy escasa.

CONCLUSIONES

Se puede optar por no anticoagular, especialmente en casos de sangrado importante, coagulopatía, trombopenia severa o alteraciones en las pruebas de la coagulación; en este caso convendrá mantener a la baja la fracción de filtración y reponer prefiltro (en predilución). Sin embargo, en la mayor parte de las ocasiones emplearemos heparina no fraccionada a dosis bajas (5-10 U/kg·h) controlando el APTT para obtener valores de entre 1 y 1,4 veces el control (menor de 45 segundos). En casos de TIH podremos utilizar antioagulación regional con citratos, prostaglandinas (sobre todo epoprostenol), fondaparinux o inhibidores de la trombina. En casos de coagulación frecuente de filtros se puede asociar prostaglandinas a heparina. Los niveles de evidencia se describen en la tabla II³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R: Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit

- «down-time» on uraemic control. *Intensive Care* 29 (4): 575-8, 2003.
2. Mehta RL: Anticoagulation strategies for continuous renal replacement therapies: what works? *Am J Kidney Dis* 28 (5S3): S8-S14, 1996.
 3. Oudemans-Van Straaten HM, Wester JPJ, De Pont ACJM, Schetz MRC: Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med* 32: 188-202, 2006.
 4. Gaínza FJ, Minguela JI, Urbizu JM, Lampreabe I: Anticoagulation with low-dose un-fractionated heparin in continuous renal replacement therapies: coagulation parameters and filter life span (abstracts). *Kidney Int* 55 (1): 363-4, 1999.
 5. Gaínza FJ, Minguela JI, Urbizu JM: Anticoagulación de los circuitos extracorpóreos en hemofiltración y hemodiálisis continuas. En: Fracaso renal agudo en el paciente crítico. De: Net y Roglan (editores). Barcelona. Springer-Verlag Ibérica. pp. 229-38, 1999.
 6. Gaínza FJ, Quintanilla N, Lampreabe I: Anticoagulación y Accesos Vasculares en las Técnicas de Depuración Extracorpórea. De: A. Net y A. Roglan (editores). Masson. Madrid. pp. 161-82, 2004.
 7. Gaínza FJ, Quintanilla N: La anticoagulación de los circuitos extracorpóreos: anticoagulación con heparina. En: Manual de Técnicas Continuas de reemplazo renal. De: Francisco J Gaínza (editor). Ergón, Madrid. pp. 73-80, 2005.
 8. Quintanilla N, Gaínza FJ: Alternativas a la anticoagulación con Heparina: citratos y prostaglandinas. En: Manual de Técnicas Continuas de reemplazo renal. De: Francisco J Gaínza (editor). Ergon, Madrid. pp: 81-87, 2005.
 9. Baldwin I, Bellomo R, Koch B: Blood flow reductions during continuous renal replacement therapy and circuit life. *Intensive Care Med* 30: 2074-9, 2004.
 10. Alonso A, Lau J, Jaber BL: Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* Issue 2: CD 005283, 2005.
 11. Ramesh Prasad GV, Palevsky PM, Burr R, Lesko JM, Gupta B, Greenberg A: Factors affecting system clotting in continuous renal replacement therapy: results of a randomized, controlled trial. *Clin Nephrol* 53: 55-60, 2000.
 12. Bellomo R, Teede H, Boyce N: Anticoagulant regimens in acute continuous hemodiafiltration: a comparative study. *Intensive Care Med* 19: 329-32, 1993.
 13. Martin PY, Chevrolet JC, Suter P, Favre H: Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 24: 806-12, 1994.
 14. Smoyer WE, McAdams C, Kaplan BS, Sherbotie JR: Determinants of survival in pediatric continuous hemofiltration. *J Am Soc Nephrol* 6: 1401-1409, 1995.
 15. Tan HK, Baldwin I, Bellomo: Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med* 26: 1652-1657, 2000.
 16. Martin PY, Chevrolet JC, Suter P, Favre H: Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 24: 806-812, 1994.
 17. Van de Wetering J, Westendorp RGJ, Van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JDM, Chang PC: Heparin use in continuous renal replacement procedure: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 7: 145-150, 1996.
 18. Leslie GD, Jacobs IG, Clarke GM: Proximally delivered dilute heparin does not improve circuit life in continuous venovenous haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 22: 1261-1264, 1996.
 19. Bastien O, French P, Paulus S y cols.: Antithrombin III deficiency during continuous venovenous haemodialysis. *Contrib Nephrol* 116: 154-158, 1995.
 20. Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD: A controlled trial of low-molecular weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 27: 2224-2228, 1999.
 21. Journois D, Safran D, Castelain MH, Chanu D, Drevillon C, Barrier G: Comparison of the antithrombotic effects of heparin, enoxaparin and prostacycline in continuous hemofiltration. *Ann Fr Anesth Reanim* 9: 331-337, 1990.
 22. Reeves JH, Graan M: Randomised controlled trial enoxaparin versus heparin in continuous renal replacement therapy (abstract). *Blood Purif* 21: 207, 2003.
 23. Pont AC de, Oudemans-Van Straaten HM, Roozendaal KJ, Zandstra DF: Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study. *Crit Care Med* 28: 421-425, 2000.
 24. Davenport A: Management of heparin-induced thrombocytopenia during continuous renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 32 (4): E3, 1998.
 25. Mehta RL, McDonald BR, Ward DM: Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis. An update after 12 months. *Contrib Nephrol* 93: 210-214, 1991.
 26. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar M, Ward DM: Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 38: 976-981, 1990.
 27. Ward DM, Mehta RL: Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int* 43: S237-S244, 1993.
 28. Tolwani AJ, Campbell RC, Schenk MB, Allon M, Warnock DG: Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 60: 370-374, 2001.
 29. Palsson R, Niles JL: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 55: 1991-1997, 1999.
 30. Palsson R, Laliberte KA, Niles JL: Choice of replacement solution and anticoagulant in continuous venovenous hemofiltration. *Clin Nephrol* 65 (1): 34-42, 2006.
 31. Morgera S, Scholle C, Voss G y cols.: Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract* 97 (4): c131-6, 2004.
 32. Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, DuBose T: Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 29: 748-752, 2001.
 33. Cointault O, Kamar N, Bories P, Lavayssiere L, Angles O, Rostaing L, Genestal M, Durand D: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions. *Nephrol Dial Transplant* 19: 171-178, 2004.
 34. Kozek-Langenecker SA, Spiss CK, Michalek-Sauberer A, Felfernig M, Zimpfer M: Effect of prostacyclin on platelets, polymorphonuclear cells, and heterotypic cell aggregation during hemofiltration. *Crit Care Med* 31: 864-868, 2003.
 35. Journois D, Chanu D, Pouard P, Mauriat P, Safran D: Assessment of standardized ultrafiltrate production rate using prostacyclin in continuous venovenous hemofiltration. *Contrib Nephrol* 93: 202-204, 1991.
 36. Ponikvar R, Kandus A, Buturovic J, Kyeder R: Use of prostacyclin as the only anticoagulant during continuous venovenous hemofiltration. *Contrib Nephrol* 93: 218-220, 1991.
 37. Langenecker SA, Felfernig M, Werba A, Mueller CM, Chiari A, Zimpfer M: Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 22: 1774-1781, 1994.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCIÓN RENAL
Técnicas Continuas de Depuración Extracorpórea (TDCE)

38. Davenport A, Will EJ, Davinson AM: Comparison of the use of standard heparin and prostacyclin anticoagulation in spontaneous and pump-driven extracorporeal circuits in patients with combined acute renal and hepatic failure. *Nephron* 66: 431-437, 1994.
39. Zobel G, Trop M, Muntean W, Ring E, Gleispach H: Anticoagulation for continuous arteriovenous hemofiltration in children. *Blood Purif* 6 (2): 90-95, 1988.
40. Klotz KF, Gellersen H, Brzelinski T: Use of prostacyclin with continuous hemofiltration after open-heart surgery. *Contrib Nephrol* 116: 136-139, 1995.
41. Kozek-Langenecker SA, Kettner SC, Oismueller C, Gonano C, Speiser W, Zimpfer M: Anticoagulation with prostaglandin E1 and unfractionated heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 26: 1208-1212, 1998.
42. Kozek-Langenecker SA, Spiss CK, Gamsjager T, Domenig C, Zimpfer M: Anticoagulation with prostaglandins and unfractionated heparin during continuous venovenous haemofiltration: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 114: 96-101, 2002.
43. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Minari M, Melfa L, Cappe G, Cabassi A: Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti-haemostatic agent. *Intensive Care Med* 28: 586-593, 2002.
44. Gaínza FJ, Quintanilla N, Pijoan JI, Urbizu JM, Delgado S, Lampreabe I: Role of prostacyclin (epoprostenol) as anticoagulant in continuous renal replacement therapies: efficacy, security and cost analysis. *J Nephrol* 19 (5): 648-655, 2006.
45. Bermond F, Fenocchio CM, Cantaluppi V, Guarena C, Pacitti A: Anticoagulation with dermatan sulphate for renal replacement therapy in intensive care units (abstract). *Blood Purif* 23: 167, 2005.



CAPÍTULO 5.5

Técnicas mixtas de depuración extrarrenal y transición de técnicas continuas a discontinuas

A. Roglan y G. García-Erauzkin

*Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital de Sant Pau y Santa Creu. Barcelona. **Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Bizkaia.

ABSTRACT

Acute kidney injury is a severe complication in a large number of critically ill patients and is associated with high mortality. There is currently no strict consensus regarding the exact moment that renal replacement therapy should be initiated, which modality to use, or the desired dose of dialysis. Continuous dialysis is preferable in some clinical circumstances, such as in cases of hemodynamic instability, multiorgan failure or septic shock, or when there is a need for large volumes of parenteral nutrition/ intravenous drugs or a strict metabolic control (eg. uremia, water, acid-base imbalance). The use of mixed dialysis therapies is increasing due to their additional advantages. The transition from continuous to non continuous techniques is not well defined. Transition is usually considered when hemodynamic stability, excessive water retention and metabolic imbalance are controlled. Another reason to change from continuous dialysis is the excessive risk of bleeding. Non continuous techniques mainly consist of short, intermittent dialysis therapy or mixed techniques, preferably performed nocturnally in critically ill patients. Mixed techniques are preferable to control catabolism, hemodynamic stability and overhydration. This approach appears to be more appropriate than short intermittent dialysis. That is performed daily or every second day until renal recovery is accomplished.

RESUMEN

El fracaso renal agudo es una complicación grave de un amplio número de pacientes ingresados en cuidados intensivos y que comporta una alta mortalidad. En esta población, si precisa diálisis, aun cuando no existe un consenso estricto ni sobre el momento preciso en que se debe iniciar la utilización de una técnica dialítica, la modalidad más adecuada o la dosis mínima a conseguir, hay circunstancias clínicas en las que las técnicas continuas son preferibles a las intermitentes, como son la estabilidad hemodinámica, gran requerimiento de fluidos, disfunción multiorgánica, shock séptico, mal control metabólico, urémico, ácido-base y mineral, pero actualmente estamos asistiendo a un progresivo uso de técnicas de mixtas por algunas de sus ventajas adicionales. Cuando finalizar la diálisis en continuo e iniciar una intermitente también esta sujeto a debate. Es habitual que una vez lograda la estabilidad hemodinámica, razonablemente eliminado el exceso hídrico y controlada la situación bioquímica, se plantearía el paso a una técnica intermitente corta o mixta. Otra razón que también favorecería el paso a una modalidad de este tipo sería la existencia de sangrado importante, por la menor heparinización que requieren. Las técnicas discontinuas recomendadas serían la hemodiálisis intermitente corta diaria o las técnicas mixtas, preferiblemente nocturnas en los pacientes ingresados en cuidados intensivos, por su mayor capacidad para facilitar el control del catabolismo, la adaptación hemodinámica y la consecución del balance negativo necesario, para pasar a sesiones de hemodiálisis intermitente a días alternos, cuando el estado hemodinámico lo permite y la cantidad de fluido a extraer del paciente en cada sesión de hemodiálisis no es excesivamente grande, si aún no se ha producido un grado suficiente de recuperación de función renal.

En estos últimos años estamos asistiendo a un debate sobre lo que debemos considerar como dosis adecuada de diálisis en el paciente con disfunción renal aguda que precisa sustitución renal y así mismo cómo debemos administrarla. Sobre la primera pregunta podemos encontrar una orientación en otro capítulo de esta guía.

En cuanto a la segunda pregunta: ¿cómo debemos administrar la dosis adecuada de diálisis?, existen distintas posibles respuestas: hemodiálisis intermitente, distintas variaciones sobre técnicas en continuo y, por último, técnicas mixtas que en la literatura podemos identificar como diálisis de baja eficiencia y sostenida (SLED: sustained low efficiency dialysis), diálisis diaria ampliada (EDD: extended daily dialysis) y también como diálisis lenta continua (SCD: slow continuous dialysis).

Un tratamiento sustitutivo debe cumplir una serie de premisas: poder eliminar la sobrecarga hídrica, aun en pacientes inestables, permitir un aclaramiento suficiente de moléculas de distintos pesos moleculares y reestablecer la homeostasis de electrolitos y del equilibrio ácido-base. Por último, la técnica que usemos debe ser «predecible» en cuanto a la obtención de los resultados buscados y «flexible» para adaptarse a las necesidades cambiantes del estado del paciente.

La elección entre técnicas intermitentes, continuas o mixtas deberá basarse en múltiples variables: estado catabólico del paciente y grado de disfunción multiorgánica, junto a estabilidad hemodinámica. En función del tipo y tamaño de moléculas a depurar deberemos escoger técnicas de diálisis de mecanismo preferentemente difusivo o convectivo. Así, si pretendemos depurar moléculas de tamaño medio-alto como citocinas, etc., la elección deberá ser básicamente del tipo convectivo.

También deberemos conocer las posibilidades logísticas del hospital, área/personal en donde el paciente es dializado, grado de experiencia del personal que practica las diálisis, etc. No menos importante, es el coste-eficacia de nuestra decisión, no solo en el aspecto económico sino en la mejoría de la mortalidad o de la recuperación renal, dado que la diálisis será en principio, temporal.

Las técnicas de SLED combinan las ventajas de la HDI: aclaramiento difusivo elevado, flexibilidad en la composición del líquido de diálisis y a un bajo coste, y los de la hemofiltración continua: estabilidad hemodinámica y progresiva mejoría del equilibrio ácido-base y en menor cuantía que con las técnicas de diálisis en continuo, un aclaramiento convectivo de moléculas de tamaño medio-alto.

Las bases teóricas y clínicas para la utilización de técnicas mixtas o «híbridas» en el paciente renal agudo se inician en 1988¹ usando el equipo empleado en pacientes con fracaso renal crónico en diálisis². Por tanto utilizan básicamente los mecanismos difusivos como base para obtener la depuración extrarrenal.

Desde entonces han sido publicados diversos estudios tanto controlados como de experiencia personal³⁻⁶. En pacientes críticos, Marshall y cols.^{3,7} mostraron los resultados de la aplicación de SLED en 37 pacientes críticos con fracaso renal y necesidad de diálisis. Destaca en el trabajo la estabilidad hemodinámica, la corrección de la hipervolemia y un aclaramiento efectivo de solutos (Kt/V de $1,36 \pm 0,38$). En un trabajo prospectivo y aleatorizado, Kielsstein y cols.⁴ comparan SLED y CVVH. Observaron una correcta reducción de la urea, sin diferencias en la estabilidad hemodinámica y uso de vasopresores y con menor necesidad de heparina. Kumar y cols., compararon su experiencia, incluso de forma prospectiva entre SLED y CVVH en pacientes críticos, sin hallar diferencias en la estabilidad hemodinámica, aunque afirman la mayor simplicidad y menor coste económico de la SLED ya que no requiere líquidos de sustitución industrialmente fabricados. También destacan la mejor aceptación por el equipo asistencial⁵.

Esta técnica puede ser realizada con los equipos que se usan para el tratamiento crónico de diálisis o bien con sistemas relativamente simples como el específicamente desarrollado por Fresenius Medical Care®: Genius single-pass dialysis system. Estas modalidades de diálisis permiten ajustar el líquido de diálisis a las necesidades cambiantes del paciente y a bajo coste, simple y seguro control del volumen extraído, bicarbonato como tampón, la duración de la diálisis y por tanto la posibilidad de indicarla durante las horas nocturnas, lo que presenta ventajas adicionales en los pacientes ingresados en cuidados intensivos, como la práctica de distintos procedimientos, la movilización o el traslado del paciente para exploraciones o terapéuticas. La tabla I muestra distintos trabajos usando SLED como técnica de diálisis.

Se están describiendo algunas variantes o nuevas indicaciones sobre la SLED clásica (difusión) como son el uso de la aplicación de convección a la técnica⁸, la anticoagulación con citrato^{9,10}, y en intoxicaciones con el fin de evitar el rebote que se produce tras una diálisis intermitente¹¹. También se están empezando a utilizar SLED nocturna en el «destete» o transición del paciente de desde técnicas en continuo a intermitentes.

Como complicaciones cabe destacar como en las técnicas en continuo la hipofosfatemia, la dosifica-

Tabla I. Estudios con SLED para el tratamiento de fracaso renal agudo

	Máquina usada en la diálisis	Flujo sangre/dializado ml/min	Tiempo prescrito (h)	Tratamiento nocturno
Fiaccadori y cols	AK200 Ultra®	200/100	8-9	No
Kielstein y cols	Genius®	200/100	12	Sí
Kielstein y cols	Genius®	150-200/150-200	8	Sí
Kumar y cols	2008H®	200/300	6-8	No
Lonnemann y cols	Genius®	70/70	18	No informe
Marshall y cols	2008H®	200/100	12	Sí
Marshall y cols	4008S ArRT-Plus®	250-350/180-200	12	No informe
Morgera y cols	Genius®	180-200/180-200	4-6	No
Naka y cols	No informe	100/200	6-8	No informe
Ratanarat y cols	No informe	200-250/67-150	6-12	No informe
Schlaepfer y cols	2008H®	100-200/100-300	8-24	Sí

ción inadecuada de fármacos, primordialmente los antibióticos, y la hipotermia. Pero con respecto a éstas, hay que destacar que el coste de la técnica de SLED es mucho menor, y dado que las técnicas en continuo no han demostrado de forma incontrovertible desde el punto de vista de evidencia clínica (aunque si una tendencia uniforme en estos trabajos), mayor supervivencia que las técnicas intermitentes, habrá que concluir que son coste-eficacia mejor que éstas.

Estamos a la espera de los resultados del *Acute Renal Failure Network Trial* para conocer más datos sobre la relación supervivencia y técnicas de depuración extrarrenal¹².

En cuanto al «destete» (transición) o suspensión de técnicas continuas de reemplazo renal, lleva de nuevo revisar en qué circunstancias clínicas está indicado el tratamiento sustitutivo de la función renal, así como cuál es la técnica de elección. Dada la ausencia de evidencia científica que aclare estos puntos incluso tras revisión sistemática de la misma^{13,14}, se debe recordar los dos aspectos fundamentales en que se basan estas indicaciones:

- que no existe ningún consenso ni sobre el momento preciso en que se debe iniciar ni finalizar la utilización de una técnica de reemplazo renal en el FRA, ni sobre la modalidad más adecuada, ni siquiera sobre la dosis mínima a conseguir¹⁵ y
- que esta falta de consenso se debe a la enorme dificultad de conseguir estudios con la potencia estadística necesaria para arrojar el grado de evidencia necesario para aclarar estas cuestiones, lo cual obliga a recurrir a la amplia experiencia que tanto la práctica clínica como los resultados de la investigación científica otorgan al clínico¹⁶.

En este último argumento se basa la consideración de que hay circunstancias clínicas en las que las técnicas continuas son preferibles a las intermitentes, como son aquellas asociadas a aumento de presión intracraneal¹⁷, insuficiencia hepática aguda¹⁸, enfermedad cardíaca significativa^{19,20}, o sepsis severa¹⁶. En general, las técnicas continuas parecen proporcionar mayores ventajas mientras existan inestabilidad hemodinámica, grandes requerimientos de fluidos, disfunción cardíaca global, alto índice APACHE II de severidad, *shock* séptico²¹ o importante dificultad en el control metabólico, urémico, ácido-base y mineral²².

Una vez lograda la estabilidad hemodinámica, razonablemente eliminado el exceso de balance hídrico positivo, y controlada la situación bioquímica, se plantearía el paso a una técnica intermitente o mixta. Otra razón que también favorecería el paso a una modalidad de este tipo sería la existencia de sangrado importante, por la menor dosis de anticoagulante que requieren estas técnicas, que además se puede minimizar mediante la infusión de suero salino²¹.

En el FRA, respecto a la Insuficiencia Renal Crónica, se considera necesaria una mayor dosis y frecuencia de sesiones de hemodiálisis dado el mayor grado de catabolismo, la mayor frecuencia de problemas hemodinámicos asociados, diferencia del volumen de distribución de la urea, etcétera²². Por ello, la forma de paso de una técnica de reemplazo renal continua a otra discontinua sería el inicio la hemodiálisis intermitente corta diaria o el uso de técnicas mixtas. Una vez que se considere que la tolerancia hemodinámica lo permite y que la cantidad de fluido a extraer del paciente en cada sesión de hemodiálisis no sea excesivamente grande se puede pasar a sesiones de hemodiálisis a días alternos si aún no se ha producido un grado suficiente de recuperación de función renal.

En cualquier caso, dada la mencionada falta de evidencia científica que apoye las decisiones en este campo, se explica las amplias variaciones que presentan las estrategias de uso de las técnicas de reemplazo de la función renal entre diferentes centros y entre diferentes regiones geográficas²³, dichas decisiones deben depender del juicio médico²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tam PY, Huraib S, Mahan B, LeBlanc D, Lunski C: Slow continuous hemodialysis for the management of complicated acute renal failure in an intensive care unit. *Clin Nephrol* 30: 79-85, 1988.
2. Schlaeper C, Amerling R, Manns M, Levin N: High clearance continuous renal replacement therapy with a modified dialysis machine. *Kidney Int* 56: S20-3, 1999.
3. Marshall M, Golper T, Shaver J, Alam M, Chatoth D: Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 60: 777-85, 2001.
4. Kielstein J, Kretschmer V, Emst T, Hafer C, Bahr M, Haller H, Fliser D: Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 43: 342-9, 2004.
5. Kumar V, Yeun J, Depner T, Don B: Extended daily dialysis vs continuous haemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report. *Int J Artif Organs* 27: 371-9, 2004.
6. Ketteler M, Lonnemann G, Floege J: Sistema de diálisis Genius®: una opción novedosa para el tratamiento sustitutivo renal continuo en los pacientes críticos. En: A. Net, A Roglan eds. *Depuración extrarrenal en el paciente grave*. Masson ed. pp. 151-60, 2004.
7. Marshall M, Golper T, Shaver M, Alam M, Chatoth D: Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 39: 555-70, 2002.
8. Marshall M, Ma T, Galler D, Rankin A, Williams A: Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant* 19: 877-84, 2004.
9. Morgera S, Scholle C, Melzer C, Slowinski T, Liefeld L, Baumann G, Peters H y cols.: A simple, safe and effective citrate anticoagulation protocol for the Genius dialysis system in acute renal failure. *Nephrol Dial Pract* 98: c35-40, 2004.
10. Finkel K, Foringer J: Safety of regional citrate anticoagulation for continuous sustained low efficiency dialysis (C-SLED) in critically ill patients. *Ren Fail* 27: 541-5, 2005.
11. Lund B, Seifert S, Mayersohn M: Efficacy of sustained low efficiency dialysis in the treatment of salicylate toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1483-4, 2005.
12. Palevsky P, O'Connor T, Zhang J, Star R, Smith M: Design of the VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network (ATN) Study: intensive versus conventional renal support in acute renal failure. *Clin Trials* 2: 423-35, 2005.
13. Kellum JA, Angus DC, Jonhson JP y cols.: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28: 29-37, 2002.
14. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of the dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 40: 875-85, 2002.
15. Kellum JA, Mehta R, Angus DC y cols.: For the ADQI Work Group. The First International Consensus Conference on Continuous Renal Replacement Therapy. *Kidney Int* 62: 1855-63, 2002.
16. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z: Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 5): 67-72, 2001.
17. Davenport A, Finn R, Goldsmith AJ: Management of patients with acute renal failure complicated by cerebral edema. *Boold Purif* 7: 203-9, 1989.
18. Davenport A, Will EJ, Davison AM: Effect of renal replacement therapy on patients with combined acute renal failure and fulminant hepatic failure. *Kidney Int* 43 (Supl. 41): S245-S251, 1993.
19. Cipolla CM, Grazi S, Rimondini A: Changes in circulating norepinephrine with hemofiltration in advanced congestive renal failure. *Am J Cardiol* 66: 987-94, 1990.
20. Caprioli R, Favilla G, Palmarini D: Automatic continuous venovenous hemodiafiltration in cardiosurgical patients. *ASAIO J* 39: M606-M608, 1993.
21. Kanagasundaram NS, Paganini EP: Continuous renal replacement therapy. En: Parrillo JE, Dellinger RP (eds). *Critical care medicine: principles of diagnosis and management*, 2nd ed. St Louis, MI: Mosby Inc, 2001.
22. Luyckx VA, Bonventre JV: Dose of dialysis in acute renal failure. *Seminars in Dialysis* 17 (1): 30-6, 2004.
23. Silvester W: Prospective study of renal replacement therapy for acute renal failure in 21 hospitals in state of Victoria, Australia. *Blood Purif* 15: 147-52, 1997.
24. Quan A, Quigley R: Renal replacement therapy and acute renal failure. *Curr Opin Pediatr* 17 (2): 205-9, 2005.



CAPÍTULO 5.6

Logística e implantación de programas de TCDE

A. Otero González*, E. González Parra** y F. J. Gaínza***

*Complejo Hospitalario de Ourense. **Hospital de La Defensa. Madrid. ***Hospital de Cruces. Bizkaia.

ABSTRACT

LOGISTICS AND IMPLANTATION OF TCDE PROGRAMS

In the clinical praxis seems to exist a wide consensus regarding the increase of patients' survival with FRA due to the using of continue techniques against conventional HDI. The clinical efficiency criteria prescribe that the implantation model might be "open" and collaborative between Nephrology and Acute Patients Unities both at the medical and nursing levels.

The indications of TCDE are:

INDICATIONS OF TCDE IN THE CRITICAL PATIENT

A. TCDE as a substituted treatment of the renal function

1. Hydro-electrolytic alterations correction
 - Severe metabolic acidosis
 - Severe hyperkalemia
 - Sodium alterations
2. Glomerular filtration decrease (retention of nitrogen products)
3. Acute Renal Failure

B. TCDE as a renal support (with or without FRA)

1. ARDS
3. SIRS
4. Hyperthermia or hypothermia non controlled by physical measures
5. Poisoning (litio, etilenglicol, biguanidas, etanol, metanol)

ARDS (Adult respiratory distress syndrome) ; SIRS (Systemic inflamatory response syndrome).

RESUMEN

LOGÍSTICA E IMPLANTACIÓN DE PROGRAMAS TÉCNICAS CONTINUAS DEPURACIÓN EXTRARRENAL (TCDE)

La práctica clínica parece estar de acuerdo en que existe un incremento en la supervivencia de los pacientes con FRA debido al uso de técnicas continuas frente a la HD convencional. Los criterios de eficacia clínica indica que se debe de implantar un modelo abierto y colaborativo entre los servicios de nefrología y las unidades de cuidados intensivos tanto a nivel médico como de enfermería.

Indicadores de la TCDE en los pacientes críticos:

A. TCDE como tratamiento sustitutivo de la función renal

1. Corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas
 - Acidosis metabólica
 - Hipercalemia severa
 - Alteraciones del Na
2. Descenso del filtrado glomerular
3. Fallo renal agudo

B. TCDE como tratamiento renal sustitutivo (con y sin FRA)

1. Síndrome de distres respiratorio del adulto (ARDS)
3. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)
4. Hipertermia o hipotermia incontrolable con medidas física
5. Venenos (litio, etilenglicol, biguanidas, etanol, metanol)

En el presente capítulo no vamos a abordar aspectos sobre la logística de aplicar tratamiento con Hemodiálisis Intermitente, ya que la Sociedad Española de Nefrología ha elaborado previamente guías sobre estos tratamientos. Lo mismo ocurre con lo que respecta a los accesos vasculares. Sin embargo, si se ha dedicado el capítulo 5.2. a las membranas y el 5.3. a las Unidades de tratamiento de agua para diálisis en unidades pequeñas. Donde sí nos centraremos es en los modelos logísticos de las técnicas continuas.

Ante todo queremos dejar clara nuestra opinión sobre el hecho de que el beneficio en la aplicación del tratamiento del FRA debe recaer sobre el paciente que lo padece. Idealmente se debe de trabajar de forma coordinada y sinérgica entre especialidades. Cada hospital es distinto de otro y no se pueden establecer fórmulas mágicas en cuanto a organización. Cada tratamiento lo debe realizar el más capaz y el que oportunamente se encuentre con los medios, tiempo y disposición para hacerlo bien. Es totalmente desaconsejable y estéril la lucha entre especialistas o entre enfermería.

Las técnicas continuas de depuración extrarrenal, desde su primera aplicación clínica en el año 1977¹, han experimentado amplia difusión como consecuencia de las mejoras tecnológicas, mayor número de unidades de pacientes críticos y nuevas indicaciones (reflejadas éstas en la tabla I y en el capítulo 5.1. de las presentes guías).

Frente a un concepto clásico de que las técnicas de depuración extrarrenal son modalidades terapéuticas privativas de la Nefrología y de que su implantación y desarrollo en el hábitat hospitalario es enteramente de su responsabilidad y com-

petencia, se establece la necesidad de desarrollar un ámbito de relación con las unidades de pacientes agudos para implementar programas eficientes. Para este objetivo es preciso solventar algunas controversias relacionadas con el coste-eficiencia de la técnica.

Sobre casi treinta mil ingresos en unidades de cuidados críticos, casi el 6% presentaron FRA y de entre ellos el 72% necesitaron tratamiento sustitutivo: con TCDE un 80% de los casos, con HDI un 17% y tan solo en el 3% con Diálisis Peritoneal². En la práctica clínica parece existir un amplio consenso por el cual las técnicas continuas aumentan la supervivencia del paciente con FRA frente a la Hemodiálisis Intermitente (HDI) convencional³. Sin embargo, existen tan solo cuatro ensayos aleatorizados y prospectivos que evalúen adecuadamente la supervivencia entre ambas técnicas⁴⁻⁷. Estos estudios no resultan concluyentes, incluso en el de Mehta y cols.⁴ se aprecian peores resultados en los pacientes tratados con técnicas continuas, quienes por otra parte presentaban mayor severidad en su enfermedad. Tampoco en el estudio más reciente de todos ellos, con un aparente buen diseño, no se demuestran diferencias en cuanto a supervivencia entre técnicas continuas e intermitentes⁷. En este último artículo se describe que realizaban una pauta de HDI exquisita y muy cuidadosa (conductividad elevada, conexión iso-volémica, líquido de diálisis a temperatura baja, y duración muy larga de las sesiones — mayor de 5 horas—) frente a unas técnicas continuas de dosis conservadora (1 litro de diálisis y 1,2 litros de ultrafiltración, por hora).

Tampoco los resultados de dos meta-análisis^{8,9} encontraron mejoría en la supervivencia entre TCDE e

Tabla I. Indicaciones de TCDE en el paciente crítico

- A. TCDE como tratamiento sustitutivo de la función renal**
1. Corrección de alteraciones hidro-electrolíticas
 - Acidosis metabólica severa
 - Hiperkalemia severa
 - Alteraciones del Sodio
 2. Caída del filtrado glomerular (retención de productos nitrogenados)
 3. Oligoanuria (mal manejo de volemia refractario a tratamiento conservador)
 4. Insuficiencia Renal Crónica Reagudizada
 5. insuficiencia Renal Terminal con Ingreso en UCI-Reanimación
- B. TCDE como soporte renal (con o sin FRA)**
1. SDRA
 2. FMO
 3. SIRS
 4. Hipertermia o hipotermia no controladas por medidas físicas
 5. Intoxicaciones (litio, etanol, metanol, etilenglicol, biguanidas)

(SDRA: Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto; FMO: Fallo Multiorgánico; FRA: Fracaso renal Agudo; SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).

HDI a nivel global, aunque si cuando analizaban por separado aquellos estudios con índice de severidad equiparable entre grupos.

Cole y cols.¹⁰ en un estudio multicéntrico, defienden un modelo cerrado de tratamiento del FRA en UCI al analizar 135 pacientes: 116 pacientes ingresados en intensivos, coincidentes con otros 19 fuera de la UCI. Concluyendo una interesante incidencia de 13 casos por 100.000 habitantes y año con FRA severo. Comparaban sus resultados con la mortalidad esperada por la severidad y la reportada por otros trabajos (mortalidad real 49,2% y esperada 59% según el índice de Liaño).

La realidad es que la lista de ventajas de las técnicas continuas es amplia: mejor nutrición, mejor balance de líquidos, manejo hemodiámico más sencillo, recuperación renal mayor, etc.¹¹ y éstas han querido ser asumidas por la mayoría, aunque la evidencia científica se esté mostrando reacia a plasmar una ventaja aplastante. Los resultados epidemiológicos de nuestro medio y los del resto del mundo así lo evidencian. La inmensa mayoría elegimos técnicas continuas.

Manns y cols.¹², en un estudio retrospectivo de cohortes observaron que aunque la TCDE eran tres veces más caras que la HDI, la recuperación de la función renal fue un 10% mayor, por lo que concluían que el coste-eficiencia era superior con las técnicas continuas. Hubo mucho cruce entre tratamientos y la anticoagulación en TCDE fue con citrato en

Tabla II. Posibles ventajas del Modelo «cerrado»

- Disminución de la «parcelación» de los cuidados
- Capacidad inmediata de respuesta a la urgencia
- Precocidad en el inicio de la TDCE
- Visión global de la opción terapéutica
- Eliminación de los costes de un especialista consultor
- Disminución de los costes de enfermería nefrológica
- Mayor eficacia en los reajustes de los objetivos terapéuticos
- Mayor atención a los efectos hemodinámicos de la terapia con TDCE

casi la mitad de los casos. Por otro lado, el número de sesiones con HDI fue de 3,9 por semana.

Una vez definida la tendencia a una mayor eficiencia de las terapias continuas sobre la hemodiálisis convencional en el tratamiento de pacientes críticos con FRA, el punto conflictivo es quién indica y controla las TCDE. Clásicamente¹³ se describen dos modelos de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): el modelo «cerrado» o «australiano» modelo muy vigente en España y el «abierto» o «americano». El primero de ellos¹⁴ justifica su diseño en función de unas características (tabla II) que son generalidades y sin evidencia científica, y en una mayor supervivencia del paciente¹⁵.

El modelo americano¹⁶, defiende una opción abierta (tabla III), para todas las especialidades médicas, y en el caso de las TCDE se basa en características técnicas y de conocimiento.

Finalmente otro aspecto a considerar es el papel de la enfermería. Se han descrito modelos basados en enfermería nefrológica, o de forma exclusiva en enfermería de UCI o modelos mixtos¹⁷. Las ventajas y desventajas de cada uno se expresan en la tabla IV.

Proponemos el esquema de un modelo colaborativo, tanto en el aspecto médico como de enfermería y basado en los principios siguientes:

- Establecimiento de protocolos conjuntos de indicación de la TCDE y estandarización de la técnica.

Tabla III. Posibles ventajas del Modelo «abierto»

- 1º. Mayor conocimiento de las características físico-químicas del «proceso» dialítico:
 - Dosis de diálisis, ajuste de fármacos
 - Membranas de diálisis
 - Utilidad terapéutica de las variaciones del flujo sanguíneo o del líquido dializante o indicaciones de otras opciones: p. ej.: hemodiafiltración.
- 2º. Utilidad de las TCDE en procesos sin FRA: Sepsis, SDRA, SIRS, FMO.
- 3º. Utilidad de suplementación con otras técnicas: plasmaféresis, hemoperfusión. Hemoadsorción, etc.

Tabla IV. Opciones de enfermería para la atención de TCDE en UCI

a) Modelo de enfermería nefrológica

Ventajas

- Mayor conocimiento de las técnicas de depuración extrarrenal
- Mayor opciones para reciclaje y actualización en nuevas técnicas
- Proporciona una segunda persona para la atención del paciente

Desventajas

- 2 enfermeras no se precisan 24 horas para la atención de la técnica
- La mayoría de los servicios de nefrología no disponen de personal suficiente para desplazar a una enfermera a la UCI
- Posibles conflictos de competencias con enfermeras de UCI
- 2 enfermeras por cama en UCI es ineficiente

b) Modelo de enfermería de UCI

- Precocidad en el inicio de la técnica
- Mayor facilidad para evaluación del paciente y sustitución de líquidos parenterales
- Eliminación de posibles conflictos de competencias con otras enfermeras

- Se precisa asistir a un alto número de casos y con alta frecuencia para adquirir la experiencia adecuada

c) Modelo de enfermería colaborativo

- La enfermera nefrológica inicia el proceso dialítico
- Intercambio de conocimientos con enfermería de UCI
- Probablemente su coste-eficiencia es adecuado

- Posible retraso en el inicio de la técnica
- Las responsabilidades pueden ser ambiguas
- Diferencias de criterios pueden duplicar esfuerzos
- Probablemente el coste eficiencia es inadecuado

- Una vez identificado el paciente, se recomienda consulta a Nefrología y de acuerdo a los protocolos se establece la técnica indicada con los parámetros individualizados.
- El acceso vascular puede canalizarlo bien el Nefrólogo, o bien el especialista al cargo del paciente (anestesiista, intensivista o pediatra de niños críticos). Fundamentado el último caso en su mayor proximidad al paciente y mayor conocimiento del potencial vascular de cada caso. En cada circunstancia se considerará la oportunidad, dificultad de la técnica, así como la habilidad y disponibilidad del médico.
- Las incidencias de la técnica son atendidas inicialmente por nefrología. Pero idealmente el personal de las Unidades de destino deben ir progresivamente adquiriendo capacidad y conocimientos para hacer frente a la mayoría de acontecimientos que surjan durante la jornada.
- Los cambios que puedan surgir en las pautas a lo largo de la jornada las indica y registra el intensivista, anestesiista o pediatra (cambio de flujos, volumen de ultrafiltrado, anticoagulante) pudiendo requerir la consulta al nefrólogo en función de la complejidad de la decisión y de la experiencia en las técnicas que posea cada uno.
- El nefrólogo diariamente debería revisar las TCDE y juntamente con el médico de UCI/anestesiista se realizan las indicaciones y reajustes

terapéuticos necesarios. Controlar las transiciones a otras terapias como HDI, diálisis lenta extendida, etc.

- La enfermería de Nefrología puede desplazarse a la unidad de críticos para solventar incidencias puntuales. El montaje, cebado y la conexión la podrán realizar las enfermeras de las unidades de destino o las de Nefrología, siempre con buena formación previa.
- Los costes de la técnica y su mantenimiento pueden ser imputados proporcionalmente a cada Servicio Médico, según el modelo de Gestión Económica que opere en cada Hospital.

En definitiva, las TCDE son opciones terapéuticas eficientes, y los datos existentes parecen avalar un modelo colaborativo Nefrología-Cuidados Críticos tanto a nivel médico como de enfermería.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaer D, Scheler F: Arteriovenous hemofiltration. A new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretic. *Klin Wochenschr* 55: 1121-1122, 1977.
2. Uchino S, Kellum J, Bellomo R y cols.: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-818, 2005.

A. OTERO GONZÁLEZ y cols.

- Bellomo R, Ronco C: Continuous haemofiltration in the intensive care unit *Crit Care* 4: 339-348, 2000.
- Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB y cols.: for the collaborative group for treatment of ARF in ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60: 1154-63, 2001.
- 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* 44: 1000-07, 2004.
- Uehlinger DE; Jakob SM, Eicheilber M, Huynb-Do U, Marti H-P, Mohaupt MG, Vogt B, Regli B, Takala J, Frey FJ: Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 20; 1630-1637, 2005.
- Vinsonneau C, Camus C, Combes A y cols.: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 368: 379-385, 2006.
- Kellum JA, Angus DC, Johson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishann N, Linde-Zwirble WT: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28 (1): 29-37, 2002.
- Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: Acute renal failure in the Intensive Care Unit: a systematic Review of the impact of dialytic modality on Mortality and renal Recovery. *Am J Kidney Dis* 40: 875-885, 2002.
- Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH. A prospective, multicenter Study of the epidemiology management, and outcome of severe acute renal failure in a «closed» ICU system. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 191-196, 2000.
- Hoyt DB: CRRT in the area of cost containment: is it justified? *Am J Kidney Dis* 30: S102-S104, 1997.
- Manns B, Doig C, Lee H, Dean S, Tonelli M, Jhonson D, Donaldson C: Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Crit Care Med* 31 (2): 449-455, 2003.
- Bihari DJ: Acute renal failure in the Intensive Care Unit: the Role of the Specialist in intensive care. *Semin Dial* 9 (2); 204-208, 1996.
- Bellomo R, Cole L, Reeves J, Silvester W: who should manage CRRT in the ICU? The intensivist's viewpoint. *Am J Kidney Dis* 30 (5 Supl. 4): S109-S111, 1997.
- Bellomo R, Farmer M, Parkin G, Wright C, Boyer N: Severe acute renal failure: a comparison of acute continuous hemofiltration and conventional therapy. *Nephron* 71: 59-64, 1995.
- Paganini EP: Continuous renal Replacement Therapy: a Nephrological Technique, Managed by Nephrology. *Semin Dial* 9(2): 200-203, 1996.
- Martin RK: who should manage CRRT in the ICU? The nursing viewpoint. *Am J kidney Dis* 30; 5(S4): S105-S108, 1997.



CAPÍTULO 5.7

Complicaciones de las técnicas renales sustitutivas

F. J. Gaínza y Eduardo Junco

Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. Servicio de Nefrología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

ABSTRACT

COMPLICATIONS IN THE USE OF RENAL REPLACEMENT THERAPIES

Extracorporeal circuits for the management of acute renal failure entail a great deal of complications. The placement of a large double lumen central venous catheter (CVC) to provide enough blood flow together with the necessity of a continuous anticoagulation are the cause of the majority of the adverse events, such as puncture site bleeding, vascular complications, systemic hemorrhage, venous thrombosis and CVC-related infections. Hydro-electrolytic abnormalities regarding the use of fluids for reposition and dialysis, are frequently observed; mainly hypokalemia and hypophosphatemia. Liquids with lactate can produce hyperlactatemia or even exacerbate the lactic acidosis when lactate metabolism is altered.

En este capítulo no vamos a abordar las complicaciones relacionadas con la Hemodiálisis Intermitente (HDI) que ya ha sido tema de revisión en otras guías de nuestra Sociedad (SEN). Nos centraremos más en las técnicas continuas (TCRR).

Las TCRR suponen una intervención sobre el paciente que incluye: canalizar un acceso venoso central, establecer una circulación extracorpórea, enfrentar la sangre con una membrana (sintética), infundir grandes volúmenes de líquidos para compensar las pérdidas que acarrea el ultrafiltrado y, casi siempre, anticoagular el circuito. Todos estos aspectos son potencialmente peligrosos, nos obligan a un conocimiento profundo de estos procedimientos y a utilizar la tecnología disponible más segura y homologada en cada momento.

Debemos extremar el cuidado y no escatimar la información y formación a todo el personal implicado en estos tratamientos, para guiar una buena práctica que minimice el riesgo de su aplicación. Afortunadamente, el escenario donde se aplican estas técnicas son las unidades de pacientes críticos en las que la vigilancia clínica es estrecha gracias a la utilización de moderna tecnología que permite monitorizar con precisión las constantes de los pacientes. Sin embar-

go, el personal de estas unidades no está tan familiarizado con los circuitos extracorpóreos como lo pueden estar los profesionales de nefrología y diálisis.

Queremos, además, llamar la atención en el hecho de que cuando se utilizan técnicas con alto flujo, todas las complicaciones hidroelectrolíticas y metabólicas pueden maximizarse. En ellas, el control y la vigilancia deberán ser aun más estrechos. Por ejemplo, la medida de electrolitos y de pH se deberá realizar más de una vez al día, especialmente si se detectan niveles patológicos.

ALTERACIONES RELACIONADAS CON LA ANTICOAGULACIÓN Y CON LOS LÍQUIDOS

Recientemente Maxvold y cols.¹ han realizado una búsqueda a través de tres servidores que recogen tratamientos con técnicas continuas de reemplazo renal, encontrando 18 casos de complicaciones en series pediátricas: 2 relacionadas con la administración de heparina y el resto con los líquidos, que no eran comerciales. La mitad de estas complicaciones fueron considerados peligrosas y en dos de los casos resultaron fatales.

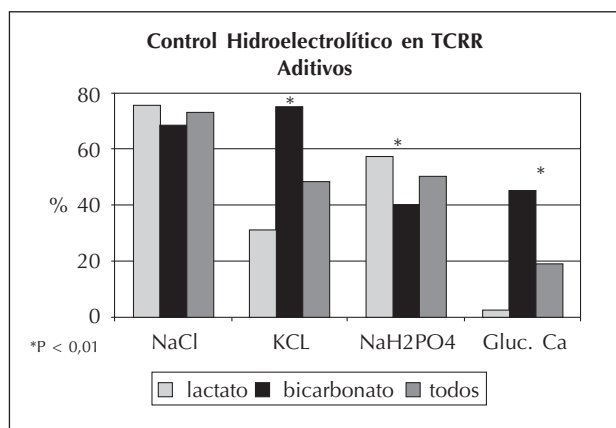


Fig. 1.—Porcentaje de días, sobre 530 cortes, en los que se precisó enriquecer con suplementos los líquidos según se utilice lactato o bicarbonato. Actualmente los líquidos con bicarbonato contienen calcio en otro compartimiento separado, por lo que no es necesario suplementarlos con este catión divalente. Además, se presentan con diferentes concentraciones de potasio.

En una serie de 37 pacientes anticoagulados con citrato trisódico y un líquido de diálisis sin tampón y sin calcio y bajo en sodio, encontraron alcalosis metabólica en la mitad de los casos, a las 72 horas, e hipercalcemia en 13 casos. No detectaron ni hipocalcemia ni hiponatremia².

Al analizar el impacto que pudieran tener sobre alteraciones hidroelectrolíticas estas técnicas continuas, Morimatsu y cols.³ compararon a 49 y 50 pacientes tratados con HDFCVV y HFVVC, respectivamente. Estos autores no hallaron diferencias en cuanto a prevalencia de niveles anormales de fosfato durante el tratamiento, que fue elevada en ambos grupos (45,5% vs 42,4%; NS). Lo mismo ocurrió con las concentraciones alteradas de magnesio (56,3% vs 63,4%; p = 0,13). Sin embargo, la HDFVVC se asoció a una mayor prevalencia de hipomagnesemia (8,1% vs 0,4%; p < 0,0001) y a una menor incidencia de hipermagnesemia (48,2% vs 63,0%; p = 0,0014). La hipercalcemia fue más frecuente con HDFVVC (15,3% vs 0,4%; p < 0,0001).

Desde la utilización, como soluciones de infusión y/o diálisis, de suero salino, bicarbonato, Ringer lactato o líquidos de diálisis peritoneal, se ha avanzado mucho en las últimas dos décadas. Para aproximarnos a la definición del líquido idóneo, nosotros analizamos 604 días de tratamiento en 32 pacientes, estudiando los valores bioquímicos cada día durante las dos primeras semanas y cada dos hasta el día 31 de TCRR, incluyendo un total de 530 cortes⁴. En resumen detallamos lo más destacable en la figura 1.

Ningún líquido comercializado de reinfusión o diálisis contiene fosfato. En hemodiálisis del paciente renal crónico es excepcional tener que suplementar el concentrado de diálisis con sales de fosfato. Sin embargo, en técnicas continuas y según se alarga el tratamiento, las pérdidas de fosfato son importantes y la hipofosfatemia es casi la norma.

Esto tiene una explicación: el fósforo se pierde por filtrado glomerular en condiciones fisiológicas, pero se reabsorbe a nivel tubular proximal (TCP) del 85 al 90% de lo filtrado. Como ejemplo teórico, en una hemofiltración con un volumen de UF de 2.400 mL por hora se eliminará el equivalente a 40 mL/min de fil-

Tabla I. Complicaciones hidroelectrolíticas

- Pérdida de fosfatos (hipofosfatemia)
- Pérdida de potasio (hipokalemia)
- Tendencia a hiponatremia
- Falta de metabolización del lactato
 - Acidosis metabólica láctica
 - Hiperlactatemia sin acidosis
- Hipocalcemia: al reponer con soluciones de bicarbonato que no contienen Ca⁺⁺ (V. GR. solución D6 de Bieffe-Medital)
- Hipercalcemia (se suele ver en tratamientos de TCRR que se prolongan semanas)
- Error al utilizar bolsas de bicarbonato: no mezclar correctamente el compartimiento del contenido ácido con el de bicarbonato

Tabla II. Medidas para evitar las complicaciones electrolíticas

- Suplementar los líquidos con Fosfato Monosódico 1 Molar (1 a 2 mL por litro de solución), ya que los fluidos no contienen fosfatos
- Suplementar con cloruro potásico para conseguir concentraciones de 4 a 5 mEq/L si se precisa
- Conseguir de los fabricantes que no rebajen las concentraciones de Na de 140 mEq/L (idealmente 142 a 145 mEq/L). Si necesario, suplementar las bolsas con ampolla de cloruro sódico al 20% (por cada mL que añadamos a un Litro de fluido subiremos la concentración de Na en 3,4 mEq/L)
- Realizar análisis de iones a diario (calcio, fosfato y magnesio, se pueden analizar cada 48 h) y no emplear líquidos sin calcio
- Utilizar bicarbonato como amortiguador en vez de aniones metabolizables
- Las consecuencias de no mezclar apropiadamente los dos compartimentos que llevan las bolsas comercializadas de bicarbonato puede acarrear la reinfusión de un líquido ácido (sin bicarbonato) o justo lo contrario (sin Ca ni Mg). Algunas presentaciones llevan el bicarbonato en el compartimiento pequeño y otras lo llevan en el grande
- Es importante un etiquetado claro en letras grandes y que advierta a los encargados de conectar las bolsas de los líquidos de diálisis o reinfusión la importancia de mezclar apropiadamente los contenidos
- Conseguir de los fabricantes que rebajen moderadamente la concentración de calcio

trado glomerular. Como la reabsorción de fosfato en hemofiltración es nula, a través de la membrana se eliminará una cantidad de fosfato entre tres y cuatro veces mayor a la correspondiente a un filtrado glomerular de 100 mL/min. El aporte diario en nutrición parenteral para un adulto se encuentra alrededor de 30 mMol/día (casi 1 g de fósforo inorgánico -Pi) y la ingesta oral normal es algo superior (1,4 g/día), contenida principalmente en lácteos, carne y cereales.

Para suplementar los líquidos nosotros utilizamos fosfato monosódico 1 Molar (NaH_2PO_4). Así, al añadir 5 mL (media ampolla) a una bolsa de 5 L se alcanza en ese líquido una concentración de 1 mMol/L (3,1 mg/dL de Pi). Si el paciente presenta hipofosfatemia y nos interesa un balance positivo más enérgico empleamos 1 ampolla de 10 mL. Así se alcanza una concentración de fosfato de 2 mMol/L equivalente a 6,2 mg/dL de Pi.

La mayoría de los líquidos comerciales presentaban hasta hace poco concentraciones muy bajas de potasio. Esto puede ser útil para pacientes en los que se inicia la terapia con hiperkalemia; pero ello acontece con escasa frecuencia, debido fundamentalmente a que estas técnicas se inician en estadio más precoz. La tendencia a la hipokalemia es frecuente, así ocurrió en casi la mitad de nuestras prescripciones. Por ejemplo, para elevar la concentración de K en una bolsa de 5 litros desde 1,5 mEq/L a 4,5 mEq/L, debemos añadir 15 mEq de KCl a la bolsa. En la actualidad vemos que la mayoría de fabricantes presentan diferentes concentraciones de potasio que llegan incluso hasta los 4 mEq por litro.

En las tablas I y II repasamos la relación de complicaciones de este tipo y sus medidas para reducirlas.

Tabla III. Complicaciones metabólicas y farmacológicas

- Pérdida de hidratos de carbono
 - Pérdida de aminoácidos
 - Pérdida de vitaminas hidrosolubles y antioxidantes
 - Considerar el aporte de energía que proporciona el lactato cuando se utiliza (aproximadamente, 500 kcal/día en una prescripción estándar)
 - Hipotermia
 - Hipertermia (en caso de fallar el calentador)
 - Pérdida de antioxidantes y otras sustancias valiosas
 - Ajuste incorrecto de fármacos: dosis insuficiente o toxicidad
-

Tabla IV. Medidas para evitar las complicaciones metabólicas

- Utilizar líquidos con glucosa a concentración fisiológica
 - Suplementar el aporte de aminoácidos en la nutrición parenteral o enteral (recomendado 0,2 g por kg de peso y día para una pauta de TCRR estándar y proporcionalmente en una de alto flujo)
 - Considerar el aporte de vitaminas hidrosolubles en la nutrición o en forma de suplementos
 - Utilizar calentadores de la línea de sangre y/o de los líquidos de reinfusión, incluyendo siempre termostatos. Recordar que una moderada hipotermia puede mejorar la estabilidad hemodinámica y el consumo de oxígeno, pero en un paciente que se está despertando puede resultar desagradable
 - Una elevación exagerada de la temperatura en la línea hemática puede conllevar hemólisis (de ahí la importancia de utilizar termostatos y de que no se sobrepasen los 38 °C)
 - Para minimizar las pérdidas de sustancias valiosas que no podemos medir (antioxidantes, citocinas beneficiosas, proteínas de bajo peso molecular, fármacos) debemos ser prudentes a la hora de pautar los flujos de ultrafiltrado
 - Conocer datos farmacocinéticos de todo lo que prescribamos. Recordando que se eliminan los fármacos hidrosolubles, la fracción que no se liga a proteínas (fracción a) y en hemofiltración se ultrafiltran moléculas de hasta 30 a 50 kDa
 - Se consideraran ajustes de dosis si el aclaramiento extracorpóreo supera el 20-25% del aclaramiento total de la molécula
-

PÉRDIDA DE SUSTANCIAS VALIOSAS Y COMPLICACIONES METABÓLICAS

Tanto la diálisis como la hemofiltración conllevan pérdida de glucosa y de aminoácidos, de vitaminas hidrosolubles y de antioxidantes. El reducido peso molecular de la glucosa (180 Da) y de los aminoácidos (120-150 Da) hacen que atraviesen fácilmente la membrana de filtro tanto por difusión como por convección. Dichas pérdidas pueden llegar a comprender hasta un 30-40% del aporte de hidratos de carbono en una nutrición y entre un 15-20% del de aminoácidos. Si los líquidos que empleamos contienen glucosa a concentración fisiológica, no habrá que tener en consideración estas pérdidas⁵. Con respecto a los aminoácidos, ausentes en estos líquidos, se recomienda suplementarlos con 0,2 g por cada kg de peso y día. En técnicas de altos flujos, habrá que realizar ajustes proporcionales. Los oligoelementos no se pierden significativamente por su elevada ligazón a las proteínas⁶

Las complicaciones serias relacionadas con la temperatura parecen poco frecuentes. Si bien es

Tabla V. Complicaciones relacionadas con los accesos vasculares

Frecuencia	Gravedad	Comentarios
I Referidas a la canalización		
A. Por lesión vascular y/o punción de arteria		
Hematoma	+++	+
Fístula arteriovenosa	+	++
Pseudoaneurisma	+	++
Disección vascular	+	+++
Hemorax (subclavia)	+	+++
Hemorragia retroperitoneal (femoral)	+	+++
B. Por lesión de otro órgano		
Neumotórax (subclavia)	+	+++
Punción de tráquea (yugular)	+	+++
Quilotórax	+	+++
C. Por la anestesia		
Bloqueo del plexo braquial (yugular)	+	+
Paso de anestésico a la circulación	+	++
D. Entrada de aire		
Con introductor de vaina pelable	++	+++
Sin introductor pelable (poca cantidad)	+	++
E. Relacionado con la guía metálica		
Arritmia cardíaca	+++	++
Vía falsa	+	++
Pérdida de guía a la circulación	+	+++
F. Relacionados con el catéter		
Trayecto incorrecto	+	+
Desprendimiento de fragmento (excepcional)	+	+++
Rotura auricular (excepcional)	+	+++
II Relacionados con su permanencia		
A. Trombosis del CVC	+++	+
B. Malfunción		
a. Acodamiento	+++	+
b. Torsión	+++	+
c. Contacto con pared	+++	+
d. Trombosis parcial o biofilm	+++	+
C. Trombosis venosa (arterial en su caso)		
D. Infección del orificio de entrada	++	+
E. Infección del túnel subcutáneo	+	++
F. Bacteriemia y SRIS	+++	+++
G. Sepsis o shock séptico	+	+++
H. Endocarditis	+	+++
I. Embolos sépticos/osteomielitis	+	+++
J. Estenosis venosa (frec. subclavia)	++	++

Tabla VI. Medidas para evitar las complicaciones relacionadas con los catéteres

- Colocar catéteres por personal experimentado o por Médicos residentes supervisados
- Elegir bien la zona de punción, individualizando riesgos-beneficios
- Revertir posibles alteraciones de la coagulación (transfundir plaquetas, plasma, retirar anticoagulantes)
- Controlar el respirador, especialmente al puncionar la vena subclavia
- Compresión de la zona de punción, especialmente si se punciona la arteria por error
- Utilizar Ecografía para localizar vasos y/o punción eco-dirigida
- Valorar catéteres tunelizados de silicona si se prevén duraciones superiores a 2 semanas
- Punción por técnica limpia (lavado quirúrgico de manos, guantes, mascarilla, bata...)
- Utilizar catéteres impregnados con sulfodiazina argéntica y clorhexidina
- *Trendelenburg* cuando proceda
- Vigilar siempre la guía metálica para que no se pierda en su totalidad o un fragmento en la circulación sanguínea
- Cuidar la entrada de aire, especialmente peligrosa al utilizar introductores pelables

Tabla VII. Complicaciones técnicas y hematológicas

- Fallo en el *software* de las máquinas
- Programación de la terapia incorrecta
- Hemólisis por *stress* en el cuerpo de bomba o por PTM excesiva
- Pérdida de sangre en el efluente (ruptura de la membrana)
- Entrada de aire al torrente circulatorio
- Pérdida de eficacia por *by-pass* frecuente
- Coagulaciones frecuentes del circuito (pérdida de sangre, fungible y eficacia)
- Hemorragia por desconexión accidental (especialmente peligrosa en técnicas arteriovenosas)
- Hemorragia sistémica por sobreanticoagulación
- Fenómenos alérgicos y reacción a pirógenos
- Leucopenia y/o trombopenia
- Reacción anafilactoide al utilizar captopril y membranas con carga negativa (AN69)

Tabla VIII. Medidas para evitar las complicaciones técnicas y hematológicas

- Utilizar máquinas de última generación con control de balances y homologadas por la UE
- Máquinas con detector de burbujas de aire, espuma y fuga de sangre
- Revisiones técnicas y electrónicas periódicas
- Utilizar material fungible de calidad, membranas biocompatibles
- Recambiar el filtro y líneas siguiendo las recomendaciones del fabricante
- Estar atento a la evolución de las presiones en el circuito y adelantarse a los acontecimientos
- Revisar los catéteres y recambiarlos si procede
- Individualizar la anticoagulación, sopesando en cada paciente riesgos y beneficios

cierto que si no calentamos los líquidos o el circuito provocaremos una moderada hipotermia que hemodinámicamente puede resultar beneficiosa⁷. Yagi y cols.⁸ encontraron episodios de hipotermia (temperatura < 35,5 °C) en 36 de 72 pacientes. Hipotermia que persistió, en promedio, durante más de dos días. Los potenciales problemas metabólicos y una relación de alternativas para minimizarlos quedan reflejados en las tablas III y IV, respectivamente.

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LOS ACCESOS VASCULARES

Hemos repasado recientemente los problemas asociados con la coagulación y con la colocación de los catéteres venosos centrales⁹. En lo referente a accesos vasculares, en las tablas V y VI, se resumen los puntos más destacados sobre complicaciones y las medidas para prevenir su aparición, sin profundizar en su contenido, ya que se describen en otro apartado de estas guías, y forman parte de una monografía sobre este tema dentro de la serie de Guías de Actuación en Nefrología.

COMPLICACIONES TÉCNICAS

Por último en las dos últimas tablas se enumeran un conjunto de posibles errores que, al menos desde

el punto de vista teórico, pueden surgir y que habrá que tener siempre presentes (tablas VII y VIII).

BIBLIOGRAFÍA

1. Barletta JF, Barletta GM, Brophy PD, Maxvold NJ, Hackbard RM, Bunchman TE: Medication errors and patient complications with continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 21 (6): 842-5, 2006.
2. Morgera S, Scholle C, Voss G y cols.: Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract* 97 (4): c131-6, 2004.
3. Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R, Ronco C: Continuous veno-venous hemodiafiltration or hemofiltration: impact on calcium, phosphate and magnesium concentrations. *Int J Artif Organs* 25 (6): 512-9, 2002.
4. Gaínza FJ, Quintanilla N, Minguela I, Cachorro I, Maynar J, Lampreabe I: Aproximación hacia el líquido ideal para la hemodiafiltración venovenosa continua en el fracaso renal agudo (resumen). *Nefrología* 21 (2): 23, 2001.
5. Bralo B, Quintanilla N, Gaínza FJ, Lampreabe I: Pérdida de nutrientes con la hemodiafiltración venovenosa continua (resumen). *Nefrología* 19 (2): 28, 1999.
6. Druml W: Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. *Kidney Int* 56 (S72): 56-61, 1999.
7. Gaínza FJ, Minguela JI, Urbizu JM, Jimeno I, Lampreabe I: Effect of continuous veno-venous hemodiafiltration on hemodynamic and laboratory parameters in critically ill patients (abstract). *Nephrology* 3 (Supl. 1): S469, 1997.
8. Yagi N, Leblanc M, Sakai K, Wright EJ, Paganini EP: Cooling effect of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Am J Kidney Dis* 32 (6): 1023-30, 1998.
9. Gaínza FJ, Quintanilla N, Lampreabe I: Anticoagulación y accesos vasculares en la técnicas de depuración extracorpórea. En: depuración extrarrenal en el paciente grave, de Alvar Net y Antoni Roglan. Massom, Barcelona. pp. 161-182, 2004.

TEMA 6

Técnicas extracorpóreas adicionales en el paciente crítico

- **6.1. MARS, diálisis con albúmina y otros sistemas bioartificiales**
- **6.2. Sistemas adsorbente y mixtos: su papel en la sepsis**



CAPÍTULO 6.1

MARS, diálisis con albúmina y otros sistemas bioartificiales

M. E. Herrera Gutiérrez* y J. Maynar**

*UCI. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga. **Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria.

ABSTRACT

MARS, ALBUMIN DIALYSIS AND OTHER BIOARTIFICIAL DEPURATIVE SYSTEMS

Serum albumin is a transporter for bilirubin, aminoacids or biliary salts. Adding albumin to a dialyser improves its capability for clearing these molecules (single pass albumin dialysis). Two systems has been developed for reducing the cost of this technique: the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) regenerates albumin reducing the final amount used and the Prometheus system separates serum albumin and performs direct adsorption on it. Results point to higher efficiency on clearance for Prometheus but higher impact on hemodynamics for MARS.

*These treatments are indicated for clearing bilirubin or biliary salts (**recommendation B**) and improve hemodynamics (**evidence C**), hepatorenal syndrome (**evidence B**) and hepatic encephalopathy (**evidence B**) in acute as well as acute on chronic patients, but we can not recommend a specific technique (**recommendation C**). Adverse affects are the same that in other extracorporeal techniques. Apart from clinically irrelevant lowering of platelets the treatment is safe and well tolerated (**evidence B**).*

*Acute liver failure: It has been useful in cases of viral or toxic hepatitis, primary graft dysfunction after liver transplant or extensive liver surgery when hyperbilirubinemia, hepatic encephalopathy or high intracranial pressure are present. Two RCT show a possible effect on outcome for MARS treatment (**recommendation C**).*

*Acute decompensation of chronic hepatopathy: It has been useful for liver cirrhosis, primary biliary cirrhosis or agudization of viral or alcoholic hepatitis. The clinical effect is more evident in the most severely ill patients (i.e. MELD > 20). Two RCT show a positive effect on survival but a third study did not show positive results. A meta-analysis of these data did not reach statistical significance (**recommendation B**).*

*Pruritus: The effect of these treatments is intense but of limited duration. Subsequent treatments lose efficacy. It has been used as an effective rescue therapy for refractory pruritus but at this point a specific dosage or protocol has not yet been defined (**recommendation C**).*

*Bioartificial systems: Cell based systems (bioreactors) have been recently introduced and a recent RCT with a low number of patients has been published but this study did not show a clear effect on outcome even though a positive effect on acute failure has been suggested (no recommendation). A preliminary study has been presented with the use of a circuit based on human tubular cells but more studies are needed before this system is introduced in the clinical practice (**no recommendation**).*

RESUMEN

SISTEMAS ARTIFICIALES DE DETOXIFICACIÓN HEPÁTICA

Dado que la albúmina participa en el transporte de bilirrubina, aminoácidos aromáticos, cobre o ácidos biliares, el añadir albúmina al dializador permite eliminar

los compuestos adheridos a la albúmina del paciente (diálisis con albúmina de un solo paso). Existen dos variantes de este tratamiento que aumentan su eficacia y disminuyen su coste. Por una parte, el sistema «Molecular Adsorbent Recirculating System» (MARS®) realiza el reciclado de la albúmina y disminuye su consumo. Por otra, el sistema Prometheus separa la albúmina del paciente y realiza la adsorción directamente sobre esta. Los resultados publicados apuntan a una mayor eficacia en la eliminación mediante el sistema Prometheus sobre el MARS pero con un posible menor impacto sobre la hemodinámica del paciente.

Estos sistemas son útiles para eliminar bilirrubina y sales biliares (**Recomendación Grado B**). Su uso produce una mejoría significativa sobre la hemodinámica (**Evidencia Grado C**), el síndrome hepatorenal (**Evidencia Grado B**) y la encefalopatía hepática (**Evidencia Grado B**) tanto en pacientes con insuficiencia hepática aguda como aguda sobre crónica. No se puede actualmente aconsejar un tratamiento de preferencia sobre los demás (**Recomendación Grado C**).

Los efectos adversos esperables son los mismos que los descritos para las TDE y, salvo por una trombopenia sin trascendencia clínica, el tratamiento es seguro y bien tolerado (**Evidencia Grado B**). No existe suficiente evidencia para la generalización de su uso en niños (**Sin Recomendación**).

Tabla I. Mortalidad comunicada en diferentes estudios con el uso de MARS

Autor	Año	n	Patología	Tipo estudio	Mortalidad
Stange	1999	13	Variada	Serie	31%
Awad	2001	9	IHA	Serie	55,9%
Sorkine	2001	8	FAsC	Serie	37,5%
Mitzner	2001	8	SHR I	Serie	38%
Jalan	2003	8	Alcohol	Serie	50%
Wilmer	2002	13	Variada	Serie	62%
Schmidt	2003	13	IHA	Controlado	Supervivencia (37,5% vs 40%)
El Bayanosy	2004	27	IHA	Controlado	Supervivencia (50% vs 69,2%)
Mitzner	2000	13	FAsC	Controlado	Supervivencia (62,5% vs 100%)
Heemann	2002	24	FAsC	Controlado	Supervivencia (50% vs 91,2 %)
Sen	2004	18	FAsC	Controlado	Sin efecto (55,5% vs 55,5%)

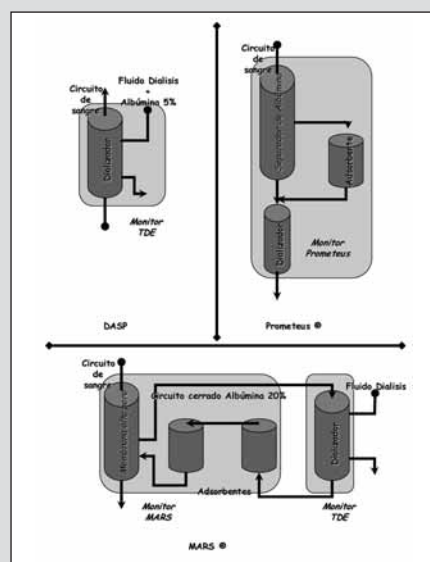


Fig. 1.—Distintas modalidades de aplicación de la Diálisis con albúmina.

Indicaciones para la diálisis con albúmina

Fallo hepático agudo: Puede ser eficaz ante hepatitis aguda viral, por tóxicos, disfunción primaria del injerto tras TOH o cirugía hepática, ante la presencia de hiperbilirrubinemia severa, encefalopatía hepática o signos de hipertensión intracraneal. Dos trabajos controlados muestran beneficio en términos de supervivencia con este tratamiento (**Recomendación Grado C**).

Descompensación aguda de hepatopatía crónica: Se ha indicado en el uso de descompensación de cirrosis hepática, cirrosis biliar primaria, o agudización de la hepatitis alcohólica o viral, ante la presencia de hiperbilirrubinemia severa, síndrome hepatorenal o encefalopatía hepática. El efecto beneficioso parece ser más acentuado en aquellos con mayor deterioro, siendo este efecto máximo para aquellos que presentan un índice MELD superior a 20. Dos estudios controlados muestran efecto sobre la mortalidad pero en un tercero no se detectan diferencias. En un meta-análisis realizado sobre estos datos no se detecta significación estadística (**Recomendación Grado B**).

Prurito: La eficacia de la técnica es elevada pero de duración limitada y con pérdida de efectividad ante la repetición de los tratamiento. Es un tratamiento de rescate efectivo en el prurito refractario aunque no es posible clarificar la dosis de tratamiento ni el intervalo en que se debe administrar (**Recomendación Grado C**).

Sistemas bioartificiales de soporte hepático

El uso de sistemas basados en el uso de hepatocitos incluidos en un sistema extracorpóreo ha sido recientemente aplicado en clínica en un estudio controlado con un número bajo de casos, pero no ha mostrado efectos positivos sobre la supervivencia, aunque podría ser de utilidad en casos de fracaso hepático agudo (**Sin Recomendación**).

Sistemas bioartificiales de soporte renal

Existen resultados preliminares sobre la posible utilidad de un sistema de soporte renal basado en el uso de células tubulares humanas pero por el momento no ha sido incluido en la práctica clínica habitual (**Sin Recomendación**).

BIBLIOGRAFÍA

1. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A y cols.: Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs* 30: 276-84, 2006.
2. Khuroo MS, Farahat KLC: Molecular Adsorbent Recirculating System for Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure: a Meta-analysis. *Liver Transplant* 10: 1099-106, 2004.
3. Demetriou AA, Brown RS, Busuttill RW y cols.: Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Trial of a Bioartificial Liver in Treating Acute Liver Failure. *Ann Surg* 239: 660-70, 2004.
4. Humes HD, Weitzel WF, Bartlett RH y cols.: Inicial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure. *Kidney Int* 66: 1578-88, 2004.

INTRODUCCIÓN

La suplencia artificial de un órgano busca reemplazar de forma eficaz todas las funciones del mismo de forma que, en teoría, podamos mantener al paciente estable pese a la ausencia de función del órgano nativo. En el caso del hígado existen varios factores que hacen atractiva la perspectiva de disponer de un sistema artificial que supliera sus funciones: de una parte, el número de pacientes hepáticos que se encuentran en fases avanzadas de enfermedad es muy avanzado, por otra el cuadro clínico que presentan es invalidante y con un curso puntuado por exacerbaciones que llevan al paciente a una situación crítica y por último, la única solución efectiva —el trasplante— solo esta al alcance de una minoría, ya sea por la escasez de órganos o por la situación crítica del paciente, que impide realizar la cirugía.

La afectación hepática subsidiaria de un teórico soporte sería aquella que se produce de forma aguda y condiciona un fracaso del órgano (insuficiencia hepática aguda —IHA—)¹ o bien aquella exacerbación del cuadro crónico (fracaso agudo sobre crónico —FAsC—)² con desestabilización del paciente. En ambos casos, el cuadro clínico se caracteriza por el desarrollo de un síndrome de elevada gravedad condicionado tanto por la pérdida de las funciones de síntesis (que desembocará en la aparición de coagulopatía severa como exponente más grave) como de las de excreción del hígado (cuyo mayor exponente sea posiblemente la encefalopatía hepática —EH— con desarrollo de hipertensión intracraneal y finalmente el condicionante más importante de mortalidad en estos pacientes).

En el caso de la IHA, su gravedad va a requerir ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos donde sin embargo tan solo podremos aplicar medidas de soporte ya que no disponemos de tratamientos que hayan mostrado efectividad en este cuadro (independientemente de aquellas encaminadas a eliminar la causa que originó la insuficiencia, que tan solo tienen impacto en la reducción del daño pero no sobre la evolución o el mantenimiento de estos pacientes una vez se ha producido el fracaso). El único tratamiento eficaz es el trasplante hepático (TOH), finalmente requerido por un elevado porcentaje de pacientes y actualmente con resultados excelentes aunque con el problema inherente a la escasez de órganos disponibles, lo que hace que el mantenimiento del paciente hasta la llegada de este sea crítico para su recuperación (en aquellos en que no se llega a recibir un órgano la mortalidad puede alcanzar el 80%)³. Un aspecto importante respecto del paciente en IHA es la (teórica) capacidad de recuperación completa de la función hepática si el pa-

ciente sobrevive. En estas circunstancias, la existencia de un sistema que permita mantener al paciente en condiciones óptimas hasta la cirugía o la eventual recuperación del hígado nativo puede suponer una diferencia importante en su pronóstico⁴.

Un problema algo diferente es el que ocasiona el FAsC: en esta situación no se puede esperar la recuperación del órgano nativo y, por tanto, el TOH no solo es necesario sino que se presenta como la única posibilidad de recuperación para estos pacientes. Esta situación se complica al tener que decidir que paciente será subsidiario del mismo y sobre todo «como mantenerlo en condiciones idóneas hasta su realización»⁵. Como aspecto positivo podemos citar el hecho de que el cuadro clínico no es tan catastrófico como en los pacientes con fracaso agudo, por lo que la espera puede ser más prolongada.

Sin embargo y pese al interés que genera la posibilidad de disponer de un «hígado artificial», en esta patología no se han conseguido los resultados registrados en otros campos. La explicación puede encontrarse en la complejidad de la función hepática, que comprende funciones de detoxificación (amino, metabolismo de alcohol o fármacos...) junto a funciones de metabolismo y síntesis (proteínas, bilis o factores de coagulación) dificultando el diseño de cualquier sistema que aspire a realizar la suplencia completa del órgano.

Esta doble vertiente explica la existencia de dos planteamientos de asistencia extracorpórea hepática: los sistemas de detoxificación (artificiales) y los de suplencia de las funciones de síntesis (bioartificiales). El primer grupo se basa en la experiencia acumulada en otras patologías en la depuración a través de membranas biocompatibles mediante mecanismos de diálisis, filtración o adsorción; el segundo se basa en el uso de órganos o hepatocitos aislados, tanto de origen humano como animal.

SISTEMAS ARTIFICIALES DE AHE (DETOXIFICACIÓN)

La amplia experiencia acumulada con sistemas de detoxificación aplicados en el fracaso renal (técnicas de depuración extrarrenal —TDE— en todas sus variantes) o en campos dispares como las patologías de base inmunológica o las intoxicaciones (plasmaféresis, hemoperfusión...) ha despertado el interés sobre la posibilidad de usar estos sistemas en los pacientes hepáticos dado que tras el fallo hepático se acumulan en el organismo una amplia gama de sustancias tóxicas a las que se les atribuyen efectos clínicos (encefalopatía, fracaso hemodinámico o renal e incluso empeoramiento progresivo de la función he-

pática, generando un círculo vicioso que hace difícil el control del paciente)⁶. Mediante estas técnicas se pretende eliminar estas sustancias y por tanto no se trata de una suplencia real ya que no disponemos de función de síntesis. No obstante, si se demostrara un efecto positivo con estos tratamientos, dispondremos de un sistema sencillo, relativamente barato y asequible a prácticamente cualquier nivel asistencial, para estabilizar el paciente en fallo hepático hasta la llegada del tratamiento definitivo⁷.

Se han realizado tratamientos mediante hemodiálisis intermitente (HDI), diálisis peritoneal (DP), plasmaféresis, hemoadsorción y hemofiltración o hemodiálisis continua (TDEC) con resultados poco valorables y en general buscando el control de las complicaciones renales secundarias al fracaso hepático (en la mayor parte de casos en referencia al síndrome hepatorenal —SHR—).

La HDI no ha mostrado utilidad en este contexto, aunque se ha apuntado un posible efecto beneficioso no confirmado de la DP⁸. Las TDEC amplían el espectro de eliminación abarcando moléculas de mediano peso molecular⁹ lo que, junto a su mayor tolerancia hemodinámica¹⁰, sus beneficiosos efectos sobre la presión intracraneal¹¹ y la posibilidad de eliminar mediadores proinflamatorios¹² las convierte en la técnica de suplencia renal de elección en estos pacientes (de hecho debemos considerar contraindicada la HDI en pacientes con signos de edema cerebral). También existe experiencia sobre su uso durante la cirugía del TOH con buenos resultados¹³. Dado su espectro de eliminación, que comprende moléculas de tamaño molecular pequeño y medio como amonio, lactato, GABA, octopamida o citocinas proinflamatorias, podemos esperar algún efecto beneficioso sobre la evolución de la insuficiencia hepática. La plasmaféresis es una alternativa interesante al facilitar la eliminación de sustancias presentes en el plasma y adheridas a proteínas (un espectro de eliminación diferente al de los tratamientos mencionados previamente) pero su potencial teórico no se ha visto confirmado por la experiencia clínica¹⁴. Con similar planteamiento teórico, las técnicas basadas en adsorción también han despertado interés pero sin resultados clínicos aceptables y con una elevada incidencia de complicaciones¹⁵.

Por tanto, debemos asumir que ninguna aproximación de las realizadas al soporte hepático mediante depuración ha mostrado utilidad clínica hasta el momento.

DIÁLISIS CON ALBÚMINA

Dado que la albúmina es la proteína transportadora más importante en plasma y se ha relacionado

entre otros con el transporte de bilirrubina, aminoácidos aromáticos, cobre o ácidos biliares (que forman parte del complejo de moléculas que se acumulan en el fracaso hepático y han demostrado ser tóxicos), la «diálisis con albúmina» emerge como concepto prometedor¹⁶.

El añadir albúmina al dializador usado en HDI permite eliminar los compuestos adheridos a la albúmina del paciente mediante su paso a la albúmina del dializador, ampliando así el rango de eliminación de los sistemas mencionados¹⁷. Mediante el uso de esta técnica (denominada diálisis con albúmina de un solo paso —DASP—) se ha demostrado una adecuada eliminación de toxinas hepáticas junto a una mejora clínica de pacientes con SHR o elevación de la presión intracraneal¹⁸. Una variante de esta técnica se basa en aplicar la diálisis con albúmina mediante monitores para TCDE empleando una concentración baja de albúmina (2%) con lo que se consigue una eficacia similar pero con un menor consumo de esta¹⁹. Sin embargo, de una forma u otra, la diálisis con albúmina supone siempre un consumo elevado de esta lo que ha llevado a buscar alternativas que obvien este problema.

La primera opción desarrollada se trata de un sistema que permite reutilizar la albúmina para su uso continuo permitiendo tratamientos prolongados con un coste más contenido, el «Molecular Adsorbent Recirculating System» (MARS®)²⁰.

Este sistema se basa en un dializador que contiene albúmina humana al 20% y que se encuentra incluido en un circuito cerrado con una capacidad total de 600 mL. La albúmina de este circuito es puesta en contacto con la sangre del paciente a través de una membrana de polisulfona de alto flujo logrando por una parte la depuración de sustancias dializables mediante extracción al solvente y por otra el paso de las sustancias vehiculadas por la albúmina del paciente a la albúmina del dializador, dado que el gran tamaño de poro de esta membrana posibilita una aproximación entre las moléculas en ambos compartimentos. Posteriormente la albúmina es regenerada mediante su paso a través de una columna con carbón activo y una segunda columna con una resina de intercambio aniónico, de tal forma que las sustancias adsorbidas en la proteína son retenidas en estos filtros haciendo que se recupere la capacidad de detoxificación, en tanto que el solvente es regenerado mediante su paso a través de un sistema de diálisis habitual para eliminar las moléculas libres de pequeño tamaño (amonio, urea, creatinina...) extraídas al paciente. Por este medio se logra el reciclado de la solución y por tanto restringir el consumo total de albúmina. Una ventaja adicional de este sistema sobre la diálisis con albú-

mina en un solo paso radica en la posibilidad de eliminar los estabilizantes incluidos en las soluciones comerciales de albúmina humana.

El segundo mecanismo propuesto se basa en la separación de la albúmina del paciente a través de un filtro de alto poro (300.000 D) y la realización del tratamiento de adsorción directamente sobre esta, para posteriormente devolverla al torrente circulatorio y realizar a continuación la TDE. Con este sistema (Prometeus®) se han descrito resultados iniciales similares al los mostrados por el sistema MARS sin necesitar consumo adicional de albúmina.

Aunque hasta el momento son escasos los trabajos que abordan las diferencias entre ambos sistemas²¹, los resultados publicados apuntan a una mayor eficacia en la eliminación mediante el sistema Prometeus^{21,22} sin pérdida de eficacia en el tiempo^{23,24} (un problema del sistema MARS en el que la saturación de los adsorbentes condiciona un rendimiento limitado en el tiempo) pero menor impacto sobre algunos aspectos clínicos, sobre todo la hemodinámica del paciente²⁵.

En este momento no disponemos de trabajos suficientes que comparen estas variantes y tan solo disponemos de bibliografía suficiente como para intentar valorar la utilidad para el sistema MARS. No obstante si podemos afirmar que la sencillez de uso y los resultados obtenidos hasta el momento con el uso de las distintas variantes de la diálisis con albúmina hacen de ella la alternativa más prometedora en el campo de la detoxificación hepática y la única que actualmente puede considerarse una realidad para la práctica clínica.

CARACTERÍSTICAS DEPURATIVAS Y RESPUESTA CLÍNICA AL USO DE LA DIÁLISIS CON ALBÚMINA

Este tratamiento se muestra eficaz en la detoxificación de moléculas unidas a la albúmina⁶ logrando una disminución significativa de las cifras de bilirrubina conjugada, ácidos biliares y amonio y una normalización del balance entre aminoácidos de cadena ramificada/aromáticos y disminución los niveles de triptófano²⁶. El uso adicional de una TDE permite un control adecuado de la función renal en estos pacientes²⁷ aunque este aspecto lógicamente dependerá de la dosis de depuración renal administrada y no puede considerarse un efecto beneficioso específico de este tratamiento. Pese a que dadas sus características no debemos esperar una mejoría de los parámetros clínicos y analíticos dependientes del fracaso de la función de síntesis, Awad y cols., han comunicado una mejoría de los

parámetros de coagulación tras el uso de este tratamiento, que se explican por la disminución del efecto tóxico de la bilirrubina sobre la función hepática o la eliminación de carga metabólica sobre el hígado insuficiente con mejoría indirecta de su función¹⁸.

La experiencia muestra que la eficacia del tratamiento difiere según los pacientes y, para valorar *a priori* su efectividad, Lee y cols.²⁸ proponen calcular el cociente molar de bilirrubina (total y conjugada) respecto de la albúmina sérica: un cociente menor de 8 permite predecir poca eficacia del tratamiento. Este dato nos permite presuponer además que la infusión de albúmina previa al tratamiento reducirá la eficacia del mismo.

Respecto de la respuesta clínica lograda mediante el tratamiento, se demuestra de forma consistente en todos los trabajos publicados una mejoría de la función renal (así como el cuadro clínico de SHR), cardiovascular y del grado de encefalopatía tanto en IHA como FAsC²⁹⁻³³. También se ha demostrado un efecto favorable sobre la presión intracraneal en pacientes con edema cerebral secundario a EH³⁴ y sobre la hipertensión portal³⁵.

Por tanto, podemos considerar probado el efecto del sistema para eliminar bilirrubina y sales biliares (**Recomendación Grado B**). El cálculo de un cociente molar de bilirrubina (total y conjugada) respecto de la albúmina sérica menor de 8 define el grupo de pacientes que obtendrá un mayor beneficio en la depuración de estas moléculas (**Recomendación Grado C**). Este tratamiento produce una mejoría significativa sobre la hemodinámica (**Evidencia Grado C**), el SHR (**Evidencia Grado B**) y la EH (**Evidencia Grado B**) tanto en pacientes con IHA como FAsC.

PROBLEMAS Y COMPLICACIONES SECUNDARIAS AL USO DE LA DIÁLISIS CON ALBÚMINA

Todas las experiencias comunicadas apuntan a que se trata de una técnica muy bien tolerada^{6,18,36} incluso por los pacientes mas graves, con mantenimiento de la estabilidad hemodinámica (e incluso mejoría)^{31,37-39} y con un número muy bajo de complicaciones, aunque se ha descrito un descenso del recuento de plaquetas y un alargamiento del tiempo de protrombina al inicio de la terapia⁴⁰ que podrían condicionar la aparición de complicaciones hemorrágicas⁴¹. Un trabajo reciente publicado por Faybik y cols., confirma la aparición de trombopenia pero sin que se detecten cambios en la funcionalidad de las plaquetas⁴².

Podemos por tanto concluir que los efectos adversos esperables son los mismos que los descritos para las TDE y que, salvo por una trombopenia sin

trascendencia clínica, el tratamiento es seguro y bien tolerado (**Evidencia Grado B**).

Aunque se considera un tratamiento seguro también para la población pediátrica, aun no existe suficiente evidencia que justifique la generalización de su uso en niños⁴³ (**Sin Recomendación**).

INDICACIONES DE LA DIÁLISIS CON ALBÚMINA

El planteamiento inicial para su uso es estabilizar el paciente y detener su deterioro el tiempo suficiente para realizar un TOH, pero dados los alentadores resultados publicados en las primeras series, la lista de indicaciones se va ampliando de forma progresiva.

La existencia de hiperbilirrubinemia, EH y/o SHR en el paciente con FAsC son las indicaciones principales para su aplicación ya que el beneficio sobre estas alteraciones se ha demostrado y se mantiene de forma consistente en las distintas series publicadas⁴¹, pero también existen datos sobre series cortas en pacientes con IHA con resultados alentadores.

Podemos considerar las siguientes indicaciones:

1. Fallo hepático agudo de cualquier etiología (viral, tóxicos, fármacos, cirugía hepática, disfunción primaria del injerto tras TOH...).
2. Descompensación aguda de hepatopatía crónica.
3. Prurito invalidante.

Fallo hepático agudo: La mayoría de los resultados comunicados sobre estos pacientes son positivos⁴⁴⁻⁴⁶ pero no concluyentes. Parece ser eficaz en casos de hepatitis aguda viral⁴⁷, por tóxicos^{36,48-49} disfunción primaria del injerto tras TOH^{50,51} o tras cirugía hepática⁵²⁻⁵³ cuando se presentan signos de encefalopatía hepática, hiperbilirrubinemia severa o signos de hipertensión intracraneal.

Descompensación aguda de hepatopatía crónica: En referencia a los pacientes con agudización de una hepatopatía crónica que presentan hiperbilirrubinemia severa, encefalopatía hepática y/o síndrome hepatorenal, existe una experiencia más amplia pero aun insuficiente que sugiere un efecto beneficioso de la diálisis con albúmina en el control del medio interno y disminución del grado de encefalopatía²⁹⁻³³. Hasta el momento existen datos aislados en el manejo de pacientes con descompensación de cirrosis hepática^{46,54}, cirrosis biliar primaria⁵⁵, colestasis familiar⁵⁶, enfermedad de Wilson⁵⁷ o agudización de la hepatitis alcohólica o viral^{6,30,58}. En estos pacientes, el efecto beneficioso parece ser más acen-

tuado en aquellos con mayor deterioro, siendo este efecto máximo para aquellos que presentan un índice MELD superior a 20⁵⁹. Por otra parte, considerando que no existe posibilidad de recuperación del hígado nativo, en este grupo solo se obtiene beneficio de la técnica si finalmente son trasplantados⁴⁶. También podría ser de utilidad para el pre-acondicionamiento de pacientes con deterioro severo y a la espera de un órgano de donante vivo, de forma que puedan alcanzar la cirugía con posibilidades de éxito⁶⁰.

Prurito: Aunque los datos sobre este aspecto son aun escasos y sobre series de número reducido de casos, todas las experiencias apuntan a que la eficacia de la técnica es elevada pero de duración limitada y con pérdida de efectividad ante la repetición de los tratamientos⁶¹⁻⁶³. El periodo libre de síntomas tras tratamiento con MARS es muy variable pero lo más frecuente es o bien un progresivo empeoramiento o un periodo con menos sintomatología en torno a 1-2 meses. Se puede afirmar que parece un tratamiento de rescate efectivo en el prurito refractario aunque no es posible clarificar la dosis de tratamiento ni el intervalo en que se debe administrar. Por otra parte parece ser efectivo únicamente en aquellos pacientes con niveles elevados de ácidos biliares en sangre aunque no se puede descartar que sea efectivo en los demás casos. Solamente un artículo hace referencia al coste beneficio de la técnica⁶² y según los autores solo sería coste efectivo un único tratamiento tras lo cual sería más adecuado el TOH.

IMPACTO SOBRE LA MORTALIDAD

Según los datos ya mencionados, podemos afirmar que los sistemas de depuración hepática permiten estabilizar al paciente pero también se ha indicado por algunos autores que podrían mejorar la supervivencia de los pacientes con IHA o FAsC, aunque este último aspecto está aún por confirmar^{33,52}. Hasta el momento, todos los trabajos que abordan el posible efecto de la diálisis con albúmina sobre la mortalidad se han realizado aplicando el sistema MARS.

En pacientes con IHA solo se han realizado dos estudios controlados, Schmidt y cols., en 13 pacientes con IHA³⁷ y El Bayanosy en 27 pacientes con fracaso hepático isquémico post-cirugía cardíaca⁶⁴, mostrando en ambos un efecto positivo (RR de 0,72 en el trabajo de El Bayanosy y cols., y 0,94 en el de Schmidt y cols.). En pacientes con IHA secundaria a intoxicaciones por amanita y paraceta-

mol no existen trabajos controlados, aunque la mortalidad referida en series de pacientes tratados es inferior a la referida en la literatura sin este tratamiento.

Respecto de los pacientes con FAsC, en un análisis de una serie de casos realizado en 2 centros sobre 26 pacientes, Stange y cols., refieren una supervivencia del 100% en pacientes en escala UNOS 2b y del 44% en pacientes en escala 2a⁶⁵. Sin embargo hasta el momento tan solo se han publicado tres estudios controlados en este grupo de población.

En un ensayo prospectivo realizado por Mitzner y cols.²⁷ sobre 13 pacientes con SHR tipo I la mortalidad fue del 100% en el grupo control y de 62,5% al séptimo día y de 75% el día 30 en pacientes tratados con MARS, $p < 0,01$). En 24 pacientes con descompensación de cirrosis y bilirrubina superior a 20 mg/dL, Heemann y cols.⁵⁴ han demostrado (junto a una mejoría de los marcadores bioquímicos y clínicos de función hepática) una reducción de la mortalidad a los 30 días (11/12 frente a 6/12 en el grupo control, $p < 0,05$). La baja muestra de este estudio se debió a una finalización precoz aconsejada por el Comité Ético encargado de su supervisión dados los favorables resultados obtenidos. Otro dato marginal interesante de este estudio es que solo desarrollaron disfunción renal el 8% del grupo tratado frente al 58% del grupo control. Finalmente Sen y cols., han publicado recientemente un estudio controlado realizado sobre 18 pacientes en el que no encuentra efecto significativo sobre la mortalidad⁶⁶.

Sobre estos datos, Khuroo y cols.⁶⁷ han realizado un meta-análisis que, aunque muestra una tendencia positiva en cuanto a la supervivencia con estos tratamientos, no llega a alcanzar significación estadística.

Por tanto, la diálisis con albúmina es eficaz para el mantenimiento del paciente con IHA y podría tener impacto sobre su supervivencia (**Recomendación Grado C**). Asimismo, es útil para estabilizar al paciente con FAsC, mejorando la EH y el SHR y parece tener un efecto beneficioso sobre su supervivencia (**Evidencia Grado B**). Los pacientes con prurito se pueden beneficiar de un tratamiento único pero su efecto no es predecible y ante su recidiva, nuevos tratamientos pueden no estar justificados (**Recomendación Grado C**).

SISTEMAS BIOARTIFICIALES DE AHE

Podemos considerar el hígado como un biorreactor y no un órgano eminentemente excretor. Este planteamiento ha desplazado el interés de los sistemas de purificación hacia aquellos orientados a rea-

lizar un soporte metabólico⁵. Bajo este concepto se han desarrollado distintos sistemas basados en el uso de hepatocitos para suplir la función deteriorada de las células nativas⁶⁸. Inicialmente se usaron órganos de animales perfundidos con la sangre de los pacientes, pero la respuesta inmune generada por los mismos hace poco viable esta alternativa⁶⁹, por lo que posteriormente (asumiendo que el hepatocito es el principal responsable de la función hepática y que su uso aislado despertará una respuesta inmune menos agresiva que la del órgano completo) se ha desarrollado un concepto diferente, el de biorreactor (introducción de una cantidad suficiente de hepatocitos viables en una estructura artificial fabricada a partir de membranas biocompatibles dispuestas en capilar que conforman un circuito extracorpóreo por el que se hará circular la sangre o el plasma del paciente).

Para el diseño de estos biorreactores existen dos alternativas: hepatocitos aislados a partir de hígados viables o líneas celulares clonadas.

En el primer grupo se encuentra el sistema desarrollado por Demetriou y cols. (hígado bioartificial —BAL—), basado en el uso de hepatocitos porcinos adheridos a microtransportadores⁷⁰. Un importante inconveniente de este sistema se debe al hecho de que los hepatocitos no se dividen en cultivos artificiales, lo que significa que para cada biorreactor es necesario recolectar la cantidad total de células necesarias (con las dificultades de infraestructura y coste que esto supone) y además la viabilidad celular es limitada por lo que estos reactores no pueden ser usados por periodos prolongados (usualmente de 6 a 8 horas)⁷¹.

El uso de líneas celulares clonadas es la alternativa lógica a estos problemas. El desarrollo por Nelly y cols., de una línea celular —C3A— a partir de células tumorales humanas (con funcionalidad normal demostrada mediante generación de urea, glutamina o síntesis de factores de la coagulación y capacidad para multiplicarse en cultivo)⁷², ha permitido el desarrollo de un sistema basado en las mismas (extracorporeal liver assist device —ELAD—)^{68,73}. El hecho de que estas células se multipliquen permite inyectar una cantidad baja de las mismas en el reactor y cultivarlas posteriormente hasta conseguir el número de hepatocitos adecuado (prolongando además la vida útil de cada biorreactor). Como inconveniente podemos citar el hecho de que estas células no pueden ser preservadas, necesitando mantener siempre un número de reactores con células en crecimiento para poder realizar el tratamiento en el momento adecuado. Un aspecto interesante a considerar ante el uso de hepatocitos humanos es que podrían ser obtenidos de hígados donados pero que

finalmente son subóptimos para su implantación, o de pacientes traumatizados, haciendo de esta forma útiles órganos extraídos que en circunstancias normales habrán de ser desechados⁷⁴. Queda por definir la masa celular necesaria para producir un biorreactor; la biopsia de pacientes con fracaso hepático demuestra que cuando la necrosis excede del 70% del órgano, el cuadro suele ser fatal⁷⁵ y este dato nos permite suponer que será necesario alrededor de 400 g de hepatocitos viables para lograr un sistema eficaz.

EXPERIENCIA CLÍNICA CON LOS SISTEMAS BIOARTIFICIALES DE AHE

El sistema ELAD se probó inicialmente en 10 pacientes con IHA demostrando su viabilidad pero escaso beneficio clínico. Posteriormente se realizó un ensayo controlado sobre 24 pacientes (12 casos y 12 controles) mostrando tan solo cierta mejora en los parámetros de coagulación y en un paciente un descenso de la presión intracraneal pero ningún resultado significativo^{76,77}. Recientemente, Millis y cols., han publicado su experiencia en el uso como puente hasta trasplante en 5 pacientes en fallo hepático fulminante, pero su estudio se centra en los aspectos técnicos del biorreactor y en su seguridad, no demostrando beneficio clínico en los mismos (aunque todos ellos recibieron un órgano y solo un paciente había fallecido a los 30 días de incluido en el estudio)⁷⁸. El sistema BAL ha sido probado en varios trabajos también con resultados irregulares (principalmente mejoría de la PIC en pacientes hepatectomizados en puente a TOH) y curiosamente ausencia de mejora en los parámetros de síntesis hepática^{79,80}.

En un estudio controlado realizado recientemente por Demetriou y cols.⁸¹, aunque el sistema se ha mostrado seguro, no ha resultado de utilidad en términos de supervivencia de los pacientes tratados. Si logran demostrar estos autores una tendencia a mayor supervivencia en pacientes con fracaso hepático agudo tratados mediante su biorreactor.

De cualquier modo, los datos publicados hasta el momento nos permiten concluir que ningún sistema de soporte bio-artificial se ha mostrado hasta el momento adecuado para su inclusión en la clínica (**Sin Recomendación**).

SISTEMAS BIOARTIFICIALES DE SOPORTE RENAL

También en el campo del paciente renal agudo se han realizado intentos iniciales de implantar un sistema de suplencia renal completo, que también per-

mita reemplazar las funciones metabólicas del riñón en fallo. El riñón bio-artificial consiste en un circuito extracorpóreo al que se le añade en serie un biorreactor que contiene células tubulares renales. Este sistema ha mostrado su efectividad en animales con sepsis y FRA⁸² y recientemente Humes y cols.⁸³ publicaron los resultados sobre 10 pacientes con FRA. Los pacientes mejoraron con su uso y se demostró un descenso de los niveles plasmáticos de mediadores inflamatorios. La supervivencia en esta serie fue elevada (6 pacientes sobrevivieron más allá de los 30 días).

Aunque en este momento estos tratamientos no presentan utilidad clínica, esta y otras experiencias con sistemas biológicos como el desarrollado mediante nanotecnología por Nissenson y cols.⁸⁴ suponen un importante avance en el objetivo de lograr sistemas de soporte renal implantables y de larga duración que suplan también de las funciones de síntesis de este órgano y mejoren el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee WM: Acute liver failure. *N Engl J Med* 329: 1862-72, 1993.
2. Jalan R, Williams R: Acute on chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 20: 252-61, 2002.
3. Chamuleau RAFM: Bioartificial liver support anno 2001. *Metab Brain Dis* 17: 585-491, 2002.
4. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C: Artificial and bio artificial liver support systems for acute and acute on chronic liver failure. A systematic review. *JAMA* 289: 217-22, 2003.
5. Sussman NL, Nelly JH: Extracorporeal liver support: cell-based therapy for the failing liver. *Am J Kidney Dis* 30 (Supl. 4): S66-S71, 1997.
6. Mitzner SR, Stange J, Klammt S y cols.: Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 12 (Supl. 17): S75-S82, 2001.
7. Hughes RD: Review of methods to remove protein-bound substances in liver failure. *Int J Artif Organs* 25: 911-7, 2002.
8. Poulos AM, Howard L, Eisele G, Rodgers JB: Peritoneal dialysis therapy for patients with liver and renal failure with ascites. *Am J Gastroenterol* 88: 109-12, 1993.
9. Daga D, Herrera ME: Terapias continuas de sustitución renal en la UCI. *Med Intensiva* 23: 13-22, 1999.
10. Herrera ME, Daga D, Sellér G y cols.: Tolerancia hemodinámica de los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a la hemofiltración veno-venosa continua. *Med Intensiva* 22: 60-6, 1998.
11. Davenport A, Will EJ, Davison AM y cols.: Changes in intracranial pressure during haemofiltration in oliguric patients with grade IV hepatic encephalopathy. *Nephron* 53: 142-6, 1989.
12. Sánchez-Izquierdo JA, Pérez JL, Lozano MJ: Cytokines clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patient. *Am J Kidney Dis* 30: 483-8, 1997.

13. Pensado A, Gómez J, González A, Luengo C, Domínguez E: Hemodiafiltración arteriovenosa continua intraoperatoria en el trasplante hepático. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 38: 271-3, 1991.
14. Lepore MJ, Martel AJ: Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. Methods and results in five patients with acute fulminant hepatic necrosis. *Ann Intern Med* 72: 165-74, 1970.
15. Splendiani G, Tancredi M, Daniele M, Giammaria U: Treatment of acute liver failure with hemodetoxification techniques. *Int J Artif Organs* 13: 370-4, 1990.
16. Sauer IM, Goetz M, Steffen I y cols.: In Vitro Comparison of the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) and Single-pass Albumin Dialysis (SPAD). *Hepatology* 39: 1408-14, 2004.
17. Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H: Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs* 17: 809-13, 1993.
18. Awad SS, Swaniker F, Magee J, Punch J, Bartlett RH: Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. *Surgery* 130: 354-62, 2001.
19. Chawla LS, Georgescu F, Abell B, Seneff MG, Kimmel PL: Modification of Continuous Venovenous Hemodiafiltration With Single-Pass Albumin Dialysate Allows for Removal of Serum Bilirubin. *Am J Kidney Dis* 45: E51-E56, 2005.
20. Stange J, Mitzner SR, Risler T y cols.: Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 23: 319-30, 1999.
21. Vienken J, Christmann H: How can liver toxins be removed? Filtration and adsorption with the Prometheus system. *Ther Apher Dial* 10: 125-31, 2006.
22. Rifai K, Manns MP: Clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial* 10: 132-7, 2006.
23. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A y cols.: Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs* 30: 276-84, 2006.
24. Krisper P, Haditsch B, Stauber R y cols.: In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol* 43: 451-7, 2005.
25. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P y cols.: Effect of MARS and PROMETHEUS on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care* 10: R128, 2006.
26. Loock J, Mitzner SR, Peters E, Schmidt R, Stange J: Amino acid dysbalance in liver failure is favourably influenced by recirculating albumin dialysis (MARS). *Liver* 22 (Supl. 2): 35-9, 2002.
27. Mitzner SR, Stange J, Klammt S y cols.: Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 6: 277-86, 2000.
28. Lee KH, Wendon J, Lee M, Da Costa M, Lim SG, Tan KC: Predicting the decrease of conjugated bilirubin with extracorporeal albumin dialysis MARS using the dialysis molar ratio of conjugated bilirubin to albumin. *Liver Transpl* 8: 591-3, 2002.
29. Seige M, Kreyman B, Jeschke B y cols.: Long-term treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure by albumin dialysis. *Transplant Proc* 31: 1371-5, 1999.
30. Stange J, Mitzner SR, Hassanein T: Albumin dialysis as liver support therapy in acute chronic hepatic failure: outcome reports from 11 centers. En: 4th Congress of the European Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Bologna: Monduzzi Editore SpA. pp. 55-57, 2001.
31. Sorkine P, Abraham RB, Szold O y cols.: Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med* 29: 1332-6, 2001.
32. Steiner C, Mitzner S: Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry. *Liver* 22 (Supl. 2): 20-5, 2002.
33. Stange J, Hassanein TI, Mehta R, Mitzner SR, Bartlett RH: The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of clinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs* 26: 103-10, 2002.
34. Sen S, Rose C, Ytrebo LM y cols.: Effect of albumin dialysis on intracranial pressure increase in pigs with acute liver failure: a randomized study. *Crit Care Med* 34: 158-64, 2006.
35. Sen S, Mookerjee RP, Cheshire LM, Davies NA, Williams R, Jalan R: Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 43: 142-8, 2005.
36. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R y cols.: Use of MARS in the Treatment of Acute Liver Failure: Preliminary Monocentric Experience. *Transplant Proc* 33: 1942-4, 2001.
37. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA y cols.: Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 9: 290-7, 2003.
38. Tan HK, Lim JS, Tan CK y cols.: MARS therapy in critically ill patients with advanced malignancy: a clinical and technical report. *Liver Int* 23 (Supl. 3): 52-60, 2003.
39. Van de Kerkhove MP, De Jong KP, Rijken AM, De Pont AC, Van Gulik TM: MARS treatment in posthepatectomy liver failure. *Liver Int* 23 (Supl. 3): 44-51, 2003.
40. Klammt S, Stange J, Mitzner SR, Peszynski P, Peters E, Liebe S: Extracorporeal liver support by recirculating albumin dialysis: analysing the effect of the first clinically used generation of the MARS system. *Liver* 22 (Supl. 2): 30-4, 2002.
41. Mullhaupt B, Kullak-Ublick GA, Ambuhl P y cols.: First clinical experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in six patients with severe acute on chronic liver failure. *Liver* 22 (Supl. 2): 59-62, 2002.
42. Faybik P, Bacher A, Kozek-Langenecker SA y cols.: Molecular adsorbent recirculating system and hemostasis in patients at high risk of bleeding: an observational study. *Crit Care* 10: R24, 2006.
43. Tissieres P, Sasbon JS, Devictor D: Liver support for fulminant hepatic failure: is it time to use the molecular adsorbents recycling system in children? *Pediatr Crit Care Med* 6: 585-91, 2005.
44. McIntyre CW, Fluck RJ, Freeman JG, Lambie SH: Use of albumin dialysis in the treatment of hepatic and renal dysfunction due to paracetamol intoxication. *Nephrol Dial Transplant* 17: 316-7, 2002.
45. Novelli G, Rossi M, Pretagostini M y cols.: One hundred sixteen cases of acute liver failure treated with MARS. *Transplant Proc* 37: 2557-9, 2005.
46. Koivusalo AM, Vakkuri A, Hockerstedt K, Isoniemi H: Experience of Mars therapy with and without transplantation in 101 patients with liver insufficiency. *Transplant Proc* 37: 3315-7, 2005.
47. Tsai MH, Chen YC, Wu CS y cols.: Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with hepatitis B-associated fulminant hepatic failure. *Int J Clin Pract* 59: 1289-94, 2005.
48. Catalina MV, Nunez O, Ponferrada A y cols.: Liver failure due to mushroom poisoning: clinical course and new treatment perspectives. *Gastroenterol Hepatol* 26: 417-20, 2003.

TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS ADICIONALES EN EL PACIENTE CRÍTICO *MARS, diálisis con albúmina y otros sistemas bioartificiales*

49. Zhou XM, Miao JY, Yang Y y cols.: Clinical experience with molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with drug-induced liver failure. *Artif Organs* 28: 483-6, 2004.
50. Jost U, Schreiter D, Scheibner L: Continuous venovenous hemofiltration with extracorporeal albumin dialysis MARS in critically ill patients before and after liver transplantation [abstract]. *Z Gastroenterol* 39 (Supl. S2): 43, 2001.
51. Hetz H, Faybik P, Berlakovich G y cols.: Molecular adsorbent recirculating system in patients with early allograft dysfunction after liver transplantation: a pilot study. *Liver Transpl Early View*. DOI 10.1002/it.20804, 2006.
52. Kellersmann R, Gassel HJ, Buhler C, Thiede A, Timmermann W: Application of Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with severe liver failure after hepatic resection or transplantation: initial single-centre experiences. *Liver* 22 (Supl. 2): 56-8, 2002.
53. Inderbitzin D, Muggli B, Ringger A y cols.: Molecular adsorbent recirculating system for the treatment of acute liver failure in surgical patients. *J Gastrointest Surg* 9: 1155-61, 2005.
54. Heemann U, Treichel U, Loock J y cols.: Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: prospective, controlled study. *Hepatology* 36: 949-58, 2002.
55. Gaspari R, Pennisi MA, Mignani V: Artificial liver support as a bridge to orthotopic liver transplantation in a case of acute liver dysfunction on nonalcoholic steato-hepatitis (NASH). *Z Gastroenterol* 39 (Supl. S2): 15-7, 2001.
56. Strm E, Franssen CF, Gouw A y cols.: Extracorporeal albumin dialysis (MARS) improves cholestasis and normalizes low apo A-I levels in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC). *Liver* 22 (Supl. 2): 72-5, 2002.
57. Sen S, Felldin M, Steiner C y cols.: Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transplantation* 8: 962-7, 2002.
58. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R: Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology* 38: 24-31, 2003.
59. Di Campli C, Santoro MC, Gaspari R y cols.: Catholic university experience with molecular adsorbent recycling system in patients with severe liver failure. *Transplant Proc* 37: 2547-50, 2005.
60. Choi JY, Bae SH, Yoon SK y cols.: Preconditioning by extracorporeal liver support (MARS) of patients with cirrhosis and severe liver failure evaluated for living donor liver transplantation —a pilot study. *Liver Int* 25: 740-5, 2005.
61. Acevedo Ribo M, Moreno Planas JM, Sanz Moreno C y cols.: Therapy of intractable pruritus with MARS. *Transplant Proc* 37: 1480-1, 2005.
62. Doria C, Mandala L, Smith J y cols.: Effect of molecular adsorbent recirculating system in hepatitis C virus-related intractable pruritus. *Liver Transpl* 9: 437-43, 2003.
63. Pares A, Cisneros L, Salmerón JM y cols.: Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 99: 1105-10, 2004.
64. El Banayosy A, Kizner L, Schueler V, Bergmeier S, Cobaugh D, Koerfer R: First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. *ASAIO J* 50: 332-7, 2004.
65. Stange J, Mitzner S, Klammt S: New extracorporeal liver support for chronic liver disease complicated by cholestasis: results of a prospective, controlled, randomized two center trial [abstract]. *J Hepatol* 34 (Supl. 1): 45, 2001.
66. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP y cols.: Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl* 10: 1109-19, 2004.
67. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KLC: Molecular Adsorbent Recirculating System for Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure: a Meta-analysis. *Liver Transplant* 10: 1099-106, 2004.
68. Sussman NL, Kelly JH: Extracorporeal liver assist in the treatment of fulminant hepatic failure. *Blood Purification* 11: 170-4, 1993.
69. Fox IJ, Langnas AN, Frisote LW y cols.: Successful application of extracorporeal liver perfusion: a technology whose time has come. *Am J Gastroenterol* 88: 1876-81, 1993.
70. Demetriou AA, Rozga J, Podesta L y cols.: Early clinical experience with a hybrid bioartificial liver. *Scand J Gastroenterol* 208: 111-7, 1995.
71. Rozga J, Williams F, Ro MS, Neuzil DE y cols.: Development of a bioartificial liver: properties and function of a hollow-fiber module inoculated with liver cells. *Hepatology* 1993; 17: 258-65.
72. Nelly JH, Darlington GJ: Modulation of the liver specific phenotype in the human hepatoblastoma line HepG2. *In Vitro Cell Dev Biol* 25: 217-22, 1989.
73. Wood RP, Katz SM, Ozaki CF y cols.: Extracorporeal liver assist device (ELAD): a preliminary report. *Transplantation Proceedings* 25 (4 Supl. 3): 53-4, 1993.
74. Gerlach JC: Prospects of the use of hepatic cells for extracorporeal liver support. *Acta Gastroenterol Belg* 68: 358-68, 2005.
75. Donaldson BW, Gopinath R, Wanless IR y cols.: The role of transjugular liver biopsy in fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Hepatology* 18: 1370-4, 1993.
76. Sussman NK, Gislason GT, Conlin CA, Kelly JH: The Hepatiz extracorporeal liver assist device: initial clinical experience. *Artif Organs* 18: 390-6, 1994.
77. Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA: Pilot controlled trial of the extracorporeal assist device in acute liver failure. *Hepatology* 24: 1446-51, 1996.
78. Millis JM, Cronin DC, Jonson R y cols.: Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system modifications and clinical impact. *Transplantation* 74: 1735-46, 2002.
79. Rozga J, Podesta L, LePage E y cols.: Control of cerebral edema by total hepatectomy and extracorporeal liver support in fulminant hepatic failure. *Lancet* 342: 898-9, 1993.
80. Stevens AC, Busuttill R, Han S y cols.: An interim analysis of a phase II/III prospective randomized, multicenter, controlled trial of the Hepatassit(r) bioartificial liver support system for the treatment of fulminant hepatic failure. *Hepatology* 34: 299A, 2001.
81. Demetriou AA, Brown RS, Busuttill RW y cols.: Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Trial of a Bioartificial Liver in Treating Acute Liver Failure. *Ann Surg* 239: 660-70, 2004.
82. Fissell WH, Lou L, Abrishami S, Buffington DA, Humes HD: Bioartificial kidney ameliorates Gram-negative bacteria-induced septic shock in uremic animals. *J Am Soc Nephrol* 14: 454-61, 2003.
83. Humes HD, Weitzel WF, Bartlett RH y cols.: Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure. *Kidney Int* 66: 1578-88, 2004.
84. Nissenson AR, Ronco C, Pergamit G, Edelstein M, Watts R: Continuously functioning artificial nephron system: the promise of nanotechnology. *Hemodial Int* 9: 210-7, 2005.



CAPÍTULO 6.2

Sistemas adsorbente y mixtos: su papel en la sepsis

J. Maynar* y M. E. Herrera Gutiérrez**

*Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria. **UCI. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga.

ABSTRACT

SYSTEMS BASED ON ABSORPTION: UTILITY IN SEPSIS

Hemoperfusion using immobilised polymyxin membranes or coupled plasma filtration with adsorption are new treatments aimed for the critically ill patient with severe sepsis that are still scarcely used.

Only Japan counts on a wide experience with the use of hemoperfusion over polymyxin membrane, a simple technique indicated for the management of gram negative sepsis, and only 2 RCT and one study with historic controls have been published. From these experiences we can conclude that it is:

- *Useful for eliminating endotoxins (recommendation A).*
- *Safe, the only reported problems being those derives from anticoagulation and a lowering of serum platelets (recommendation B).*
- *With a positive impact on outcome (recommendation B).*

Coupled plasma filtration with adsorption (CPFA) is a newer technique, more complex and one needing specific monitors (HF 440® Infomed Co. o Linda® Soria Co.) It's usefulness has been proved in clinical models but human clinical studies are jet scarce. We can consider that this therapy for septic patients (recommendation C):

- *Is safe.*
- *Restores cellular response to LPS administration.*
- *Improves survival in animal studies.*
- *Improves haemodynamics in human studies.*

RESUMEN

La hemoperfusión a través de cartuchos con polymyxina inmovilizada y la plasmafiltración acoplada con adsorción son tratamientos adicionales en el manejo de pacientes críticos con sepsis grave que cuentan con una escasa penetración en la práctica clínica habitual.

Sólo Japón cuenta con una amplia experiencia en un tratamiento relativamente sencillo como es la hemoperfusión a través de polymyxina en el manejo de pacientes críticos con sepsis grave por gram negativos. Esta amplia experiencia contrasta con la escasez de pruebas científicas, 2 estudios randomizados y uno casi-randomizado junto a series de casos con controles históricos. De estas pruebas se puede extraer que es un tratamiento adicional en pacientes con sepsis por gram negativos:

TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS ADICIONALES EN EL PACIENTE CRÍTICO

Sistemas adsorbente y mixtos: su papel en la sepsis

- Eficaz en la eliminación de endotoxina (**Grado de recomendación A**).
- Relativamente seguro, con único problema derivado del empleo de la anticoagulación y de una posible asociación con disminución del recuento de plaquetas (**Grado de recomendación B**).
- Con un posible impacto favorable en la mortalidad (**Grado de recomendación B**).

La plasmafiltración acoplada con adsorción (CPFA) cuenta con menos difusión en la práctica clínica y con una mayor complejidad en el tratamiento, que implica disponer de equipos especiales (HF 440® Infomed Co. o Linda® Soria Co.) Sus bases científicas se han edificado desde estudios animales de elegante diseño pero las pruebas a nivel de ensayos clínicos no son definitivas. La plasmafiltración acoplada en pacientes sépticos con un **Grado de recomendación C**:

- Es un tratamiento seguro.
- Restaura la respuesta celular a la administración de LPS.
- Mejora la supervivencia en estudios animales.
- Mejoría hemodinámica en estudios clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tani T: Review of endotoxin-adsorbing direct hemoperfusion therapy using a column containing polymyxin B immobilized fibre. *Curr Opin Crit Care* 6: 416-420, 2000.
2. Nemoto H, Nakamoto H, Okada H y cols.: Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif* 19: 361-369, 2001.
3. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J y cols.: A pilot controlled study of PMX B immobilized HP cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra abdominal infection. *SHOCK* 23: 400-405, 2005.
4. Tetta C, Gianotti L, Cavaillon JM y cols.: Coupled plasma filtration-adsorption in a rabbit model of endotoxic shock. *Crit Care Med* 28: 1526-1533, 2000.
5. Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G y cols.: A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 30: 1250-1255, 2002.
6. Formica M, Olivieri C, Livigni S y cols.: Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med* 29: 703-708, 2003.

HEMOPERFUSIÓN CON POLYMYXINA

La perfusión de sangre, dializador o plasma a través de diferentes cartuchos con diferentes componentes forma parte de algunos tratamientos (MARS, CPFA). La hemoperfusión a través de un cartucho con polymyxina (PMX) inmovilizada tiene como objetivo fijar la endotoxina circulante en el torrente sanguíneo de pacientes infectados por bacterias gram negativas¹. El cartucho contiene fibras elaboradas con derivados del poliestireno en cuya superficie se ha inmovilizado polymyxina B. La infusión intravenosa de PMX tiene toxicidad neurológica y renal, por lo que está desaconsejada. La PMX es un antibiótico policatiónico que liga la endotoxina neutralizando sus efectos adversos². Así mediante este cartucho se permite obtener los efectos beneficiosos del antibiótico sin el riesgo de efectos adversos. Actualmente Toraymyxin[®] es un dispositivo médico que cuenta con registro CE para el empleo en clínica y se ha comenzado su distribución en nuestro país. Poco extendido en nuestro medio, este tratamiento extracorpóreo está admitido en Japón desde 1994, habiéndose iniciado su investigación diez años antes³. La indicación clínica está basada en la presencia de endotoxemia en el marco de infecciones graves. Si la endotoxemia no se puede documentar se acepta la indicación de infección por bacterias gramnegativas. Como contraindicaciones tiene únicamente las derivadas de la anticoagulación y la hipersensibilidad a polymyxina y/o productos del circuito extracorpóreo. El tratamiento es relativamente sencillo para servicios familiarizados con sistemas extracorpóreos. Un circuito hemático con segmento de bomba de sangre en el que se inserta el cartucho, precisa únicamente de línea de anticoagulante y de los sistemas habituales de seguridad y monitorización. El tratamiento completo se basa en dos sesiones, de 2-3 horas de hemoperfusión con un flujo de sangre de 100 mL/min, separadas por 24 horas. Como en otros tratamientos el factor tiempo es importante recomendándose la primera hemoperfusión en las primeras 24 horas del inicio de la sepsis.

Experiencia clínica

A pesar de más de 30.000 tratamientos realizados en Japón, donde el sistema nacional de salud asume el coste, la documentación científica es escasa. Los dos estudios japoneses de mejor diseño, aleatorizado en sepsis⁴ y cuasi-aleatorizado en trauma con sepsis⁵, encuentran reducciones significativas de la mortalidad en los grupos de sepsis tratados con el

cartucho de PMX, con una n de 90 y 18 pacientes respectivamente. Estos resultados no se repiten en el multicéntrico europeo⁶ de sepsis donde sólo se consiguieron incluir 35 pacientes con mortalidad similar en el grupo control y tratamiento. Existen otros dos estudios no aleatorizados en pacientes sépticos con controles históricos que elevan número de pacientes incluidos a 70 y 314 pacientes respectivamente^{7,8}. Los pacientes tratados con PMX fueron 37 y 214 respectivamente siendo los resultados de la comparación favorables al tratamiento con PMX. En ambos estudios los pacientes incluidos son sépticos secundarios a infecciones por gram negativos, documentadas o sospechadas.

La eliminación de endotoxina está robustamente documentada¹⁻³ y la seguridad no parece ser un problema⁴⁻⁸. En un tratamiento secuencial y relativamente corto parece razonable que el sesgo de la variable tiempo y del tratamiento causal correcto signifiquen una dificultad a la hora de hacer conclusiones.

Con la revisión de la literatura se puede afirmar que existe una relación beneficiosa en cuanto a la eliminación de endotoxina y un posible efecto beneficioso sobre la mortalidad. La escasez de ensayos de primer nivel y la baja cantidad de pacientes incluidos en ellos hace necesario profundizar en la investigación clínica de este producto antes de que se convierta en una herramienta rutinaria en el tratamiento de la sepsis por gram negativos.

PLASMAFILTRACIÓN CON ADSORCIÓN (CPFA)

La CPFA es una modalidad de depuración sanguínea en la que el plasma del paciente obtenido por plasmafiltración, se hace pasar por un cartucho de resinas hidrofóbicas. En esta unidad se produce la adsorción no selectiva de mediadores de la sepsis. Una vez que el plasma ha sido tratado, retorna al circuito hemático, evitando la utilización de líquido de reposición. En serie se utiliza otra membrana para la realización de hemofiltración, hemodiálisis o hemodiafiltración.

Estudios *in vitro* de CPFA

El doctor Ciro Tetta⁹ realizó estudios *in vitro* para valorar el grado de eliminación de citocinas utilizando hemofiltración o plasmafiltración y la capacidad de adsorción de diferentes sorbentes. El autor concluye que la eliminación de citocinas por plasmafiltración es mayor que por ultrafiltración y que la eliminación por adsorción es muy variable de-

pendiendo del tipo de sorbente utilizado. La adsorción de TNF es mayor cuando utilizamos resinas que cuando utilizamos sorbentes naturales como el carbón. Incluso dentro de las diferentes resinas, alguna de ellas (Amberchrome®), presentan ventajas adicionales como: mantenimiento de la capacidad de adsorción a velocidades de paso de plasma progresivamente crecientes y la capacidad de adsorber de α 2-macroglobulina, un transportador de citocinas en el plasma, como mecanismo adicional de eliminación de citocinas.

Estudios en animales: Se han realizado estudios en animales con un modelo de *shock* séptico en conejos¹⁰. Este modelo consistió en la administración de una inyección intravenosa de lipopolisacárido (LPS) a una dosis suficiente para condicionar la muerte del 80% de los animales a las 72 horas. Los animales tratados con CPFA mostraron una supervivencia (85%) significativamente más elevada ($p = 0,004$) a las 72 horas respecto al grupo control no tratado con esta modalidad terapéutica.

Estudios clínicos con CPFA

Ronco realizó un estudio prospectivo, randomizado y cruzado comparando los efectos hemodinámicos y la capacidad de restaurar la respuesta de los leucocitos de la CPFA *versus* la hemodiafiltración venovenosa (HDFVVC) continua en 10 pacientes con *shock* séptico y fracaso renal agudo¹¹. Los resultados fueron: Aumento significativo de la PAM ($p < 0,001$) y descenso significativo en la dosis de inotrópicos ($p < 0,003$) con CPFA respecto a la HDFVVC. Restauración de la respuesta celular *in vitro* al LPS con CPFA: se produjo un incremento significativo en la producción de TNF- ∞ tras estimulación con LPS con ambos tratamientos, sin embargo, la magnitud de este efecto fue significativamente mayor con CPFA que con HDFVVC ($p < 0,001$).

Se valoró el efecto del plasma de pacientes sépticos sobre la producción de TNF- ∞ por monocitos de donantes. El plasma de pacientes sépticos tiene un efecto de inmunoparálisis sobre los monocitos de donantes sanos, expresado por la inhibición de estos para producir TNF- ∞ tras exposición al LPS. La supresión fue menor con el plasma una vez que ha pasado por el cartucho de resina, después de 10 horas de tratamiento y tras la administración de anti IL10.

Los autores concluyen afirmando que en pacientes con *shock* séptico la plasmafiltração y adsorción acoplada junto con hemodiálisis se asocia con una mejoría hemodinámica significativa comparada con la hemodiafiltración venovenosa conti-

nua. Este resultado puede estar relacionado con la capacidad para restaurar la respuesta de los leucocitos al LPS.

Un segundo estudio clínico prospectivo utilizando CPFA fue realizado por Formica¹². En este estudio se realizan 10 sesiones consecutivas de CPFA a 10 pacientes con *shock* séptico con y sin FRA. Si el paciente presentaba FRA, en serie con la CPFA, se utilizaba un filtro para HDFVVC y si el paciente no presentaba FRA, en serie con la CPFA, se utilizaba un filtro para hemofiltración. Dos puntos importantes merece la pena recalcar en este estudio: uno de ellos es la repetición de la técnica de CPFA y el otro la realización de la misma en pacientes con y sin FRA. Los resultados de este estudio se detallan a continuación: mejoría significativa de la PAM y descenso en la dosis de inotrópicos. Mejoría del cociente PaO₂/FiO₂ sin modificación del agua pulmonar extravascular ni del volumen sanguíneo intratorácico. Repetición de la mejoría de estos parámetros con cada sesión. Supervivencia al 28 día del 90% y al 90 día del 70%. Mortalidad predicha según APACHE II del 40%. Los autores concluyen afirmando que la CPFA es un tratamiento extracorpóreo fácil y seguro que condiciona mejoría hemodinámica, de la función pulmonar y del pronóstico en pacientes con *shock* séptico con y sin FRA concomitante.

La experiencia clínica con CPFA no permite pasar de un nivel de evidencia de 4c con grado de recomendación C con las siguientes conclusiones:

1. Aumenta la eliminación de mediadores de forma no selectiva.
2. Es un tratamiento seguridad.
3. Mejora la supervivencia en estudios animales.
4. Mejoría hemodinámica en estudios clínicos.
5. Restaura la respuesta celular a la administración de LPS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tani T: Review of endotoxin-adsorbing direct hemoperfusion therapy using a column containing polymyxin B immobilized fibre. *Curr Opin Crit Care* 6: 416-420, 2000.
2. Teramoto K, Nakamoto Y, Kunimoto T y cols.: Removal of endotoxin in blood by polymyxin B immobilized polystyrene-derivative fiber. *Ther Apher* 6 (2): 103-108, 2002.
3. Sato T, Shoji H, Koga N: Endotoxin adsorption by Polymyxin B immobilized fiber column in patients with systemic inflammatory response syndrome: the Japanese experience. *Ther Apher & Dial* 7 (2): 252-258, 2003.
4. Nemoto H, Nakamoto H, Okada H y cols.: Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif* 19: 361-369, 2001.
5. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J y cols.: A pilot controlled study of PMX B immobilized HP cartridge in patients with

- severe sepsis secondary to intra abdominal infection. *SHOCK* 23: 400-405, 2005.
6. Tani T, Hanasawa K, Kodama M y cols.: Plasma endotoxin adsorbing therapy decreases plasma pro and anti-inflammatory cytokine activities in septic patients without adsorption. *World J Surgery* 25, 2000.
 7. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N y cols.: Changes in plasma erythropoietin and interleukin-6 concentrations in patients with septic shock after hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Intens Care Med* 24: 1272-1276, 1998.
 8. Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y y cols. Polymyxin B immobilized fiber hemoperfusion in patients with sepsis. *Dial Transplant* 32: 602-607, 2003.
 9. Tetta C, Cavaillon JM, Schulze M y cols.: Removal of cytokines and activated complement components in a experimental model of continuous plasma filtration coupled with sorbent adsorption. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1458-1464, 1998.
 10. Tetta C, Gianotti L, Cavaillon JM y cols.: Coupled plasma filtration-adsorption in a rabbit model of endotoxic shock. *Crit Care Med* 28: 1526-1533, 2000.
 11. Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G y cols.: A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 30: 1250-1255, 2002.
 12. Formica M, Olivieri C, Livigni S y cols.: Hemodynamic response to coupled plasmfiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med* 29: 703-708, 2003.

TEMA 7

Nutrición en el FRA y dosificación de fármacos en técnicas extracorpóreas

- **7.1. Nutrición en el paciente con fracaso renal agudo (FRA)**
- **7.2. Concepto de aclaramiento extracorpóreo y fracción de aclaramiento extracorpóreo: conceptos farmacocinéticos y ajuste de dosis en técnicas continuas**



CAPÍTULO 7.1

Nutrición en el Fracaso Renal Agudo

S. Cigarrán Guldris**

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra.

ABSTRACT

Patients with acute renal failure (ARF) and specially with multiorgan failure are characterized by a highly catabolic state.

Enteral nutrition with oral supplements or with enteral tube feeding are the routes of choice.

The need of depurative techniques, such as continuous renal replacement therapies, induces massive loss of hydrosoluble nutrients (amino acids, antioxidants, glucose and short-chain peptides) which must be taken into account in order to prescribe a proper nutrition.

Undernutrition is a very important factor that affect the outcome of ARF.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con fallo renal agudo (FRA) representan un grupo heterogéneo de pacientes en los que las necesidades nutricionales varían ampliamente. Incluso la evidencia soporta el uso de la nutrición enteral (NE) en lugar de la vía parenteral (NP). FRA es una patología común en los pacientes hospitalizados y la incidencia es mayor en los pacientes críticos. La prevalencia del FRA bien complicado o no de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos varía entre un 5-51%.

Independientemente de la incidencia cuando estos pacientes requieren terapia sustitutiva, que supone un 4-5%, la mortalidad aumenta.

Debido a la complejidad y variabilidad del FRA, estudiar la influencia de la nutrición y otras medidas sobre la evolución es cuando menos compleja y un reto. El manejo nutricional de estos pacientes se mantiene con importante controversia aunque, incuestionablemente el soporte nutricional atenúa muchas de las alteraciones metabólicas del FRA y es contundente que la presencia de malnutrición contribuye a la disminución de la supervivencia.

También es necesario hacer un giro en el concepto del soporte nutricional del paciente crítico con o sin FR, más allá de centrarse en el corazón o en los pulmones sino hacia el metabolismo celular. Nutrición, metabolismo e inflamación, resistencia a la insulina, tienen hoy alta prioridad en la lista de problemas de los pacientes críticos como así lo demuestran la evidencia que emana de las guía clínicas Canadienses publicadas en 2003¹.

De todo ello se desprenden las siguientes consideraciones²:

- a) La malnutrición es la causa más importante de morbi-mortalidad, evitable, en el paciente hospitalizado (**Evidencia A**).
- b) Independientemente del tipo de malnutrición, la evaluación y monitorización tanto por parte de facultativos como por enfermería es de vital importancia para que la terapia nutricional sea eficaz (**Evidencia A**).
- c) En el FRA no complicado y sin tratamiento sustitutivo no son necesarias medidas nutricionales especiales (**Evidencia A**).

- d) El estado nutricional es uno de los factores más importantes que influye en la evolución del FRA (**Evidencia B**).

Los principios del manejo del paciente con FRA severo son^{3,4}:

- La presencia de enfermedad renal en un paciente crítico no debe plantear restricciones nutricionales (**Evidencia C**).
- El nivel de catabolismo ureico inducido por el fallo multiorgánico con FRA es superior a cualquier efecto catabólico del FRA per se (**Evidencia C**).
- El efecto de la terapia sustitutiva renal sobre el catabolismo es pequeño (**Evidencia C**).
- El efecto de la terapia sustitutiva renal sobre el catabolismo es pequeño (**Evidencia C**).
- La sonda nasogástrica es el método estándar de administración de la nutrición. El tubo yeyunal puede estar indicado en los casos de alteración severa de la motilidad intestinal. En los casos en los que no se pueda utilizar la ruta enteral está indicada la parenteral (**Evidencia C**).
- En casos no complicados de FRA, cuando los suplementos sean insuficientes, la sonda nasogástrica puede ser de ayuda para aportar las necesidades nutricionales (**Evidencia C**).
- El estado nutricional es uno de los factores más importantes que influye en la evolución del FRA (**Evidencia B**).

Las necesidades nutricionales son⁵:

- El mínimo aporte necesario es 25-30 kcal/kg (**Evidencia A**).
- En cuanto a los micronutrientes, los circuitos extracorpóreos incrementan las pérdidas de micronutrientes que deberán ser aportados. El exceso de suplementos puede provocar toxicidad. Por ello, es necesaria la monitorización de los micronutrientes (**Evidencia C**).
- Necesidades de electrolitos. Los pacientes con FRA en UCI la cantidad de electrolitos que contienen las formulas enterales estándar son generalmente adecuadas. Sin embargo, las necesidades pueden diferir y adecuarse de forma individualizada. La monitorización de los electrolitos deberá ayudar a evitar la hipopotasemia y la hipo/hiperfosfatemia inmediatamente después de instaurar EN (síndrome de realimentación) (**Evidencia C**).
- La práctica de restringir la ingesta de nitrógeno proteico es fisiológicamente inaceptable, clínicamente innecesaria y probablemente peligrosa. Las TCSR eliminan las limitaciones técnicas en la ingesta de nitrógeno. No está indicada la prescripción de formulas específicas nutricionales para el FRA. No está indicada la administración exclusiva o preferente de amino ácidos esenciales frente a las mezclas de amino ácidos esenciales y no esenciales (**Evidencia C**).

	Estándar	Medición BIA
Calorías	20-30 kcal/kg de peso/día	75 cal/MC/día
Hidratos de carbono	3-5 gr/kg/día (max. 7)	12 g/MC (kg)/día
Lípidos	0,8-1,2 g/kg/día (max. 1,5)	2,3 g/MC (kg)/día
Proteínas		
Estándar	1,0 g/kg/día	3,4 g/MC (kg)/día
FMO y/terapia sustitutiva	1,8-2,5 g/kg/día	

MC = masa celular.

INMUNONUTRICIÓN

Los avances importantes han conducido a un mejor y profundo conocimiento del papel que juega la nutrición en el complejo del sistema inmune del paciente crítico. Estos pacientes, susceptibles a complicaciones infecciosas y de cicatrización en relación con el fallo orgánico demostraron menor incidencia de complicaciones infecciosas, menor tiempo con soporte ventilatorio mecánico y menor estancia hospitalaria cuando fueron nutridos con formulas enterales enriquecidas con inmunonutrientes^{6,7}. El termino inmunonutrición (IN) ha sido acuñado por los estudios que evidenciaron los efectos farmacológicos de los nutrientes sobre el sistema inmune y los parámetros inflamatorios. Implica modulación mediante nutrientes normalmente encontrados en la dieta, de la actividad del sistema inmune y de las consecuencias que tiene para el paciente esta activación^{8,9}.

Inmunonutriente	Función
Arginina	Sustrato de la síntesis de ON. Estimula la síntesis de GH. Aumenta el n.º de linfocitos T y mejora su función.
Glutamina	Nutriente de las células inmunes. Mejora la función de la barrera intestinal. Precursor del glutatión.
Nucleótidos	Precusores del DNA y RNA. Mejoran la función de los linfocitos T.
Sulfur Amino Ácidos	Mejora el status antioxidante vía síntesis de glutatión.
Omega-3 ácidos grasos poli-insaturados (aceite de pescado y oliva)	Acción antiinflamatoria. revierte inmunosupresión. Protección intestinal.

- Varias sustancias con efectos inmunológicos se han incorporado, aisladamente o añadidas a las dietas estandard al objeto de modificar la respuesta inmune de los pacientes. El numero de nutrientes denominados inmunonutrientes esta incrementando y de los muchos que han sido identificados en los ensayos clínicos los únicos que parecen ser los más importantes son: L-arginina, glutamina, nucleotidos, Omega-3 ácidos grasos poli-insaturados contenidos en el aceite de pescado y Sulfur-amino ácidos , parecen tener un papel primordial en la regulación del sistema inmune e inflamatoria del paciente crítico **(Evidencia A)**.
- El momento de iniciar la IN fue publicado en un documento de consenso en 2001, concluyendo que el inicio debe ser precoz y el mantenimiento por al menos 5 días y un máximo de 10 días, con un volumen entre 1200-1500 ml/día hasta que se alcance el 50-60% de las necesidades nutricionales totales **(Evidencia C)**.
- La vía de administración de la IN deberá ser por vía enteral reservando la vía parenteral cuando existe intolerancia o fallo gastrointestinal **(Evidencia A)**.
- En la actualidad meta-análisis y los estudios de intervención han aportado una robusta base de datos que refuerzan los efectos de la inmunonutrición que incluye:
 - a) La inmunonutrición es más eficaz por vía enteral que parenteral.
 - b) Los efectos beneficiosos son más evidentes en los pacientes malnutridos.
 - c) Arginina y los lípidos intravenosos tienen ambos efectos beneficiosos y algunos nocivos.
 - d) Dependiendo de la población a tratar, la corrección del estrés oxidativo e inflamatorio con antioxidantes y Omega-3 respectivamente, de forma individualizada, mejoran la evolución en un amplio rango de pacientes.

La inmunonutrición deberá ser considerada en los siguientes grupos de pacientes¹⁰:

- a) Pacientes sometidos a cirugía neoplásica abdominal, especialmente malnutridos.
- b) Pacientes críticos en UCI con puntuación APACHE entre 10-20, pero no mayor, con y sin FRA.
- c) Pacientes politraumatizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cano N, Fiaccadori E, Tesinski P, Toigo G, Druml W.: ESPEN Guidelines on enteral nutrition : Adult Renal Failure. *Clin Nutrition* 25: 295-310, 2006.
2. Raja R, Lim AV, Lim YP y cols.: Malnutrition screening in hospitalised patients and its implication on reimbursement. *Intern Med J* 34: 176-181, 2004.
3. Jeejeebhoy K: Enteral and parenteral nutrition: evidence-based approach. *Proceedings of the Nutrition Soc* 60: 399-402, 2001.
4. Bellomo R, Ronco C: How to feed patients with renal dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 6: 239-246, 2000.
5. Hayland DK, Schroter-Noppe D, Drover JW y cols.: Nutrition support in the critical care setting: current practice in Canadian ICUs –opportunities for improvement? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27: 74-83, 2003.
6. Chang LN: Nutritional support in acute renal failure. *Curr Opin Nutr Metab Care* 7: 207-212, 2004..
7. Marin A, Hardy G: Practical implications of nutritional support during continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 4: 219-225, 2001.
8. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ: Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 27: 2799-2805, 1999.
9. Montejo JC, Zarazaga A, López Martínez J, Urrutia G, Roqué M, Blesa AL, Celaya S, on behalf of SEMICYUC (Spanish Group): Immunonutrition in the intensive care unit: A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 22: 221-233, 2003.
10. Galban C, Montejo JC, Mesejo A y cols.: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28: 643-648, 2000.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con fallo renal agudo (FRA) representan un grupo heterogéneo de pacientes en los que las necesidades nutricionales varían ampliamente. Incluso la evidencia soporta el uso de la nutrición enteral (NE) en lugar de la vía parenteral (NP)^{1,2}. En la actualidad el método óptimo de soporte nutricional en el paciente con FRA es motivo de controversia. También es cierto que son escasos los estudios sistematizados realizados y los controlados diseñados aceptablemente. La mayoría de los estudios publicados se han basado en una muestra muy pequeña de pacientes, no más de 10 pacientes, y analizados retrospectivamente.

El desarrollo de estas guías clínicas usando el criterio de la medicina basada en la evidencia es difícilmente posible para este grupo de pacientes y las recomendaciones que aquí se hacen se basan en las guías publicadas por otras sociedades científicas con sus evidencias y en los tópicos específicamente señalados como opinión de expertos exclusivamente¹⁻³.

FRA es una patología común en los pacientes hospitalizados y la incidencia es mayor en los pacientes críticos. La prevalencia del FRA bien complicado o no de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos varía entre un 5-51%^{4,5}. Esta variación de la prevalencia es debida a la definición de los casos de FRA a través de los estudios y del tipo de población incluida en los mismos (quemados vs shock séptico con cultivos positivos). Independientemente de la incidencia cuando estos pacientes requieren terapia sustitutiva, que supone un 4-5%, la mortalidad aumenta^{6,7}. Aunque la mortalidad sea mayor en los pacientes que reciben terapias continuas de sustitución renal (TCSR) ésta podría ser debida al sesgo en los criterios de inclusión de los pacientes —los más severamente enfermos reciben TCSR— y también a los efectos adversos de la terapia que parcialmente podría contribuir en la evolución de estos pacientes. TCSR puede provocar bioincompatibilidad y reacciones pro inflamatorias, activación del complemento, activación de los mecanismos de coagulación, otras cascadas inmunológicas, activación de la proteólisis etc.⁸

Debido a la complejidad y variabilidad del FRA, estudiar la influencia de la nutrición y otras medidas sobre la evolución es cuando menos compleja y un reto. El manejo nutricional de estos pacientes se mantiene con importante controversia aunque, incuestionablemente el soporte nutricional atenúa muchas de las alteraciones metabólicas del FRA y es contundente que la presencia de malnu-

trición contribuye a la disminución de la supervivencia^{9,10}. También es necesario hacer un giro en el concepto del soporte nutricional del paciente crítico con o sin FR, más allá de centrarse en el corazón o en los pulmones sino hacia el metabolismo celular. Nutrición, metabolismo e inflamación, resistencia a la insulina, tienen hoy alta prioridad en la lista de problemas de los pacientes críticos como así lo demuestran la evidencia que emana de las guías clínicas Canadienses publicadas en 2003¹¹.

EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CON FRA

Aproximadamente el 30-50% de los pacientes hospitalizados presentan algún grado de malnutrición, lo cual hace que la evaluación del estado nutricional forme parte integral del cuidado del paciente con FRA como de otras patologías. Esta evaluación detecta a aquellos pacientes malnutridos, los que están en riesgo de malnutrición y determina las medidas específicas para corregirla. Aunque un resultado analítico puede ayudar en la evaluación del estado nutricional no hay una medida bioquímica única que sea específica y sensible para diagnosticar la malnutrición. Esta, puede ser consecuencia de una ingesta de nutrientes deficiente, alteraciones del metabolismo, pérdidas excesivas de nutrientes o una combinación de estas causas.

Los 4 grandes tipos de malnutrición son: el marasmo, kwashiorkor, malnutrición proteico-calórico (MPC) y la obesidad. Las dos primeras son exponentes de países menos desarrollados donde la distribución o el aporte alimentario es inadecuado. La MPC es el resultado de un descenso progresivo de la masa grasa, músculo y déficit de micronutrientes viéndose en procesos agudos o crónicos o se añade a un estado de malnutrición previa. La obesidad supone un exceso de tejido adiposo por un acúmulo energético y un exceso de calorías de limitado valor nutricional. A ella se asocian comorbilidades como diabetes, hipertensión e hiperlipemia.

Independiente del tipo de malnutrición, la evaluación y monitorización tanto por parte de facultativos como por enfermería es de vital importancia para que la terapia nutricional sea eficaz.

a) Historia clínica

La historia clínica médica, nutricional y psicosocial son herramientas útiles para la identificación

precoz de malnutrición o de riesgo de malnutrición en los pacientes adultos. Estableciendo un diagnóstico exacto permitirá establecer una estrategia adecuada durante el ingreso hospitalario¹². La historia clínica deberá recoger la información esencial para establecer un diagnóstico diferencial que permita el manejo adecuado del paciente ya que en cuadros clínicos como enfermedades crónicas, procesos agudos, e intervenciones quirúrgicas pueden alterar las necesidades nutricionales, absorción, utilización y excreción. Particular atención requieren los pacientes en condiciones en las que pierden el apetito, la capacidad de ingerir alimentos y/o que tienen la capacidad de absorción alterada. Alergias e intolerancia a la medicación y/o alimentaria es una importante observación que va a tener influencia en la evolución del paciente. Si un paciente es alérgico a una clase de alimentos o alimento, habrá que evitar administrarlo, lo cual puede ser difícil cuando un tipo común de alimento está implicado, como huevos, leche etc. Otra intolerancia puede causar una respuesta inmune inapropiada como es el caso del gluten. Esta respuesta puede dañar la mucosa intestinal, responsable de la función digestiva y absorbente, causando malnutrición. Finalmente, una revisión del uso de medicamentos o hierbas medicinales que puedan alterar el apetito o la absorción de nutrientes es necesaria.

Por otro lado una exploración por sistemas es de vital importancia en el diagnóstico de malnutrición.

Anamnesis de la nariz, cabeza, ojos, oídos y lengua, pueden aportar datos de gran valor. Así por ejemplo, anosmia o pérdida del sentido olfativo puede afectar al apetito y puede ocurrir en una gran variedad de procesos patológicos. Patologías dentales y/o pérdida de piezas dentarias pueden tener una gran influencia en la nutrición.

La Anamnesis del tracto gastrointestinal, positiva o negativa, puede tener una gran influencia nutricional, como el reflujo, náuseas, vómitos, constipación y/o diarrea después de ciertas medicaciones o particulares alimentos.

De una forma más general, la presencia de anorexia, sensación de plenitud precoz, cansancio, y dificultad respiratoria pueden tener un importante impacto en el estado nutricional.

La historia desde el punto de vista dietético es muy importante, sobre todo antes del ingreso. Una recogida de la ingesta de las últimas 24 horas puede ser beneficiosa, ya que representa la ingesta típica de un día. Registrar los suplementos dietéticos, la ingesta calórica y el contenido proteico puede ser de utilidad.

Las consideraciones étnicas, religiosas y culturales son importantes no solo en la evaluación del esta-

do nutricional sino también a la hora de planificar la prescripción dietética.

Finalmente, la historia psicosocial en la que se incluyen múltiples factores como uso de tabaco, drogas, o alcohol. Además de uso de hierbas medicinales, suplementos dietéticos, dietas laxantes y supresores del apetito que todas ellas tienen una influencia sobre la nutrición del paciente. Otros datos incluyen la capacidad económica, almacenamiento y condimentación de los alimentos.

b) Examen físico

La exploración física constituye una evaluación esencial en la evaluación del estado nutricional orientada a prevenir, diagnosticar y tratar la malnutrición, una condición altamente prevalente y con una fuerte correlación con el incremento de la mortalidad y morbilidad en múltiples procesos patológicos incluyendo los pacientes renales¹³.

La exploración estandarizada y sistemática detecta datos de MPC en el aspecto general del paciente. Pérdida de peso, pérdida de masa muscular (en área bi-temporal, proximal de las extremidades, y músculos intrínsecos de la mano), pérdida de tejido subcutáneo, y/o edemas y ascitis son observaciones importantes. El descenso de la presión oncótica coloidal capilar producida por la malnutrición proteica produce edemas y un tercer espacio. La exploración de la piel, boca, cabello, ojos, membranas mucosas, y los sistemas neurológico o gastrointestinal pueden orientar al diagnóstico de deficiencias en los micro y macronutrientes antes de la obtención de los datos del laboratorio o test diagnósticos (tabla I).

c) Evaluación del almacenamiento proteico

Para tener una vida sana, un adulto debe ser capaz de mantener un balance nitrogenado neutral. El balance nitrogenado se define como la diferencia entre la ingesta y la pérdida de nitrógeno. Un balance positivo o negativo se utiliza para evaluar la ingesta proteica adecuada de un paciente. Este balance depende de 2 componentes: anabolismo y catabolismo proteico. El anabolismo proteico depende exclusivamente de la dieta. Un balance equilibrado se alcanza con la ingesta proteica diaria adecuada de 0,8 g/kg/día en los sujetos sanos, cuando la ingesta energética es adecuada¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, si las necesidades proteico-energéticas no provienen de la dieta, los mecanismos compensatorios se activan para mantener el balance neutro¹⁷. Estos mecanismos incluyen una reducción en la utilización pro-

NUTRICIÓN EN EL FRA Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS
Nutrición en el paciente con fracaso renal agudo (FRA)

teica y en la oxidación de aminoácidos, consiguiendo finalmente a una eficiente utilización de los nutrientes¹⁸. En la mayoría de los casos la medición precisa y directa del balance nitrogenado no es posible realizarla por lo que los métodos indirectos de medición del almacenamiento proteico se hacen necesarios. Las mediciones más comúnmente usadas son las concentraciones de las proteínas viscerales y el almacenamiento de las proteínas somáticas.

a) Depósitos de proteínas viscerales

Se refieren a los marcadores bioquímicos utilizados para detectar la deficiencia proteica. Son proteínas circulantes que estiman la reserva proteica visceral. La mayoría de ellos tienen ciertos papeles fisiológicos de unión o transporte o están activamente implicados en funciones vitales como el sistema inmune. En ellos se incluyen albúmina sérica,

Tabla I. Adaptada de Halsted CH. Malnutritional and Nutritional Assessment. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jamenson JL (eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York McGraw-Hill 455-461, 2001.

Examen físico	Interpretación/deficiencia
Aspecto General Pérdida de peso, disminución de la masa muscular, disminución de la grasa subcutánea.	Malnutrición proteico-calórica (< 90% peso ideal) Malnutrición severa (< 70% peso ideal)
Piel Xerosis Sequedad Dermatitis Descamación Hemorragias perifoliculares Defecto cicatrización	Ácidos grasos esenciales Vit. C Vit K Vit C Proteínas, zinc
Uñas Koiloniquia (forma de cuchara) Fracturas transversales	Hierro Proteínas
Pelo Despigmentación, alopecia	Proteínas
Ojos Palidez conjuntival Oftalmoplegia Pérdida de visión nocturna	Hierro Tiamina y fósforo Vitamina A
Nariz Seborrea nasolabial	Vit. A, zinc, Acs grasos, riboflavina y piridoxina
Boca/Lengua Glositis Ceilosis Estomatitis angular Sangrado, hinchazón	Riboflavina, niacina, Vit B ₁₂ Piridoxina, float Vit C
Gastrointestinal Diarrea	Zinc, niacina
Extremidades Edema Pérdida muscular Osteoporosis/Osteomalacia	Proteínas Proteínas Calcio, Vit. D
Sistema Neurológico Desorientación, confabulación Alteración funcionamiento cerebelar Neuropatía periférica Alteración del equilibrio	Niacina, fósforo Tiamina Tiamina, Piridoxina y Vit E Vit B ₁₂

Prealbúmina, Transferrina, Proteína C reactiva, Proteína unida al retinol, Factor de crecimiento insulínico -1, fibrinógeno, ceruloplasmina, componentes del complemento, PAI-1, Amiloide A sérico y fibronectina. Todos ellos se encuadran dentro del grupo relacionado con la nutrición-inflamación-aterosclerosis¹⁹.

Albúmina sérica: Es uno de los más ampliamente usado como marcador bioquímico en la evaluación del estado nutricional porque es estable, altamente soluble en agua y fácilmente purificado en el laboratorio. Niveles normales son entre 3,5-5,5 g/L. Los niveles bajos son sugerentes de MPC y se asocian con alta mortalidad y morbilidad en muchas poblaciones de pacientes^{20,21}. Niveles inferiores a 2,5 se han asociado a un riesgo de muerte 20 veces mayor comparados con los niveles entre 4,0-4,5 g/dl en pacientes renales, y niveles entre 3,5 y 4,0 se han asociado al doble de mortalidad²². Debido a que tiene una vida media larga entre 15-20 días es un marcador tardío que no refleja los cambios agudos, de mejoría o deterioro, especialmente si se asocia a daño hepatocelular. Su interpretación se complica por el hecho que en un 60% se encuentra en el espacio extracelular (EEC), y pasa al espacio intravascular durante las veces en que disminuye la ingesta proteica constituyendo una medida errónea. También es afectada por el estado de hidratación, disminuye en la sobre hidratación, en el estado inflamatorio y aumenta en la deshidratación. En los pacientes renales se ha evidenciado un descenso de los niveles de albúmina como resultado de la respuesta inflamatoria e hipervolemia, ambas situaciones prevalentes en este tipo de pacientes^{23,24}.

Estudios longitudinales en los que se ha evaluado la validez de la albúmina como marcador nutricional en presencia de inflamación, acidosis y alteraciones del estado de hidratación, son escasos y los datos disponibles sugieren que los niveles séricos de albúmina tienen un valor limitado^{25,26}.

Prealbúmina sérica es una proteína que es de extrema ayuda en la evaluación nutricional. Es una proteína transportadora que une el retinol y la tiroxina. Sus niveles normales se sitúan entre 20-32 mg/dl, y los niveles bajos indican MPC. Tiene una serie de ventajas sobre la albúmina ya que es menos abundante en el cuerpo y su vida media es más corta 2-3 días siendo por ello un test más sensible para detectar pequeños cambios en el almacenamiento de proteínas viscerales²⁷⁻²⁹. Otras ventajas de la prealbúmina incluyen el hecho que puede ser medida fácilmente; es afectada en menor medida por la enfermedad hepática que otras proteínas séricas; y

tiene una alta proporción entre los aminoácidos esenciales y los no esenciales, siendo un marcador diferencial en la síntesis de proteínas^{30,31}. Además la concentración sérica de prealbúmina no se ve afectada por el estado de hidratación³². La disminución de la ingesta produce un descenso en los niveles de prealbúmina recuperando sus valores con la restauración del aporte nutricional, características de una herramienta útil para monitorizar el aporte nutricional^{33,34}. Al igual que la albúmina, la prealbúmina es considerada con un valor predictivo de evolución en un amplio tipo de poblaciones incluida la población con fallo renal^{35,36}.

Su utilización se ve limitada como marcador nutricional, por su nivel aumentado, en aquellos pacientes que presentan intoxicación alcohólica aguda, durante el tratamiento con prednisona y durante el uso de agentes progestacionales³⁷. Por su nivel disminuido, en la deficiencia por zinc e infecciones así como en la respuesta a la infusión de citoquinas y hormonas, sugiriendo una respuesta similar a la albúmina en relación con la respuesta inflamatoria³⁸⁻⁴¹.

Los niveles de prealbúmina aumentan con el deterioro progresivo de la función renal aunque en pacientes con función estable la prealbúmina puede ser de ayuda para detectar MPC con niveles inferiores a 29 mg/dl, aunque esté dentro del rango de normalidad para poblaciones con función renal normal⁴².

Transferrina sérica, su función primaria como transportadora del hierro plasmático. Tiene una vida media de 8-10 días y bajo almacenamiento corporal, lo que le hace muy sensible a los cambios nutricionales. Puede ser medida directamente por RIA o turbidimetría o estimada por la medición de la Capacidad de fijación del hierro [Transferrina = (TIBC x 0,08)-43]. Su valor normal es entre 250-300 mg/dl. Niveles inferiores a 200 mg/dl, se asocian a pobre evolución clínica en niños malnutridos y en otras poblaciones de pacientes hospitalizados⁴³⁻⁴⁵. Se ha observado aumento de los niveles de transferrina tras la administración de nutrición enteral⁴⁶.

La interpretación como marcador de almacenamiento proteico en los pacientes con insuficiencia renal es problemática. Específicamente el metabolismo del hierro está alterado y puede afectar a la concentración sérica de transferrina de forma significativa. Además la administración rutinaria de hierro en los pacientes renales junto con las pérdidas que se producen en los procesos gastrointestinales asociados y cualquier condición asociada a procesos de respuesta inflamatoria o daño hepático hacen que las concentraciones de transferrina se vean afectadas⁴⁷⁻⁴⁹. Su utilidad en los pacientes con FRA tiene un valor limitado.

Proteína C Reactiva (PCR) es un reactante positivo de fase aguda que se correlaciona de forma negativa con la concentración de proteínas viscerales. Durante los procesos inflamatorios se produce una liberación de citoquinas que provocan un aumento de la síntesis hepática de los reactantes de fase aguda entre los que se incluye la PCR y se suprime la síntesis de los reactantes negativos como la albúmina^{50,51}. PCR no es un marcador directo nutricional pero es importante conocer su papel en la evaluación global del estado nutricional. En pacientes renales sus niveles se correlacionan fuerte y negativamente con los niveles de albúmina y Prealbúmina; y positivamente con los factores de riesgo cardiovascular constituyendo un pilar clave en el desarrollo del síndrome malnutrición-inflamación-aterosclerosis. Ha demostrado ser también un fuerte predictor de mortalidad en pacientes renales⁵²⁻⁵⁴. Su valor normal es < 0,8 mg/l.

El desarrollo de nuevos métodos de determinación sérica ha llevado a la determinación de la PCR de alta sensibilidad (PCRhs) que ha evidenciado ser un marcador de alto valor en los procesos cardiovasculares. PCR (hs) > 3,0 mg/L tienen un valor pronóstico en el desarrollo de infarto de miocardio incluso con niveles normales de troponinas⁵⁵.

Colesterol total. Colesterol sérico es un factor pronóstico independiente, de mortalidad en diferentes pacientes con enfermedad renal. Pacientes en hemodiálisis con niveles de colesterol normales o bajos (entre 150-180 mg/dl) tienen mayor mortalidad que los que tienen niveles altos. Sin embargo la asociación entre hipercolesterolemia y mortalidad debida a causas no cardiovasculares es incierta. Hipocolesterolemia y disminución de las LDL han sido descritas en pacientes críticos de origen quirúrgico con evidencia de sepsis⁵⁶. No está claro bajo que circunstancias los niveles bajos de colesterol sean indicadores fiables a la hora de detectar MPC. Por ello se necesitan más datos para confirmar la asociación entre los niveles de colesterol, malnutrición y morbimortalidad⁵⁷.

Proteína transportadora de Retinol (PTR), se une con la prealbúmina a un ratio molar. La vida media es de 10 horas, y al igual que la prealbúmina se almacena en pequeñas cantidades en el cuerpo por lo que es un marcador sensible de pequeños cambios de las proteínas viscerales. Al igual que la albúmina y prealbúmina los niveles séricos de la proteína transportadora del retinol disminuyen en los estados inflamatorios. Además también disminuyen en el hipertiroidismo y en el déficit de vitamina A.

En la población renal el uso de la PTR como marcador de nutrición es complicado porque es metabolizada en las células del túbulo proximal haciendo que la vida media y los niveles séricos dependan del grado de función renal⁵⁸.

Insulina-like Growth Factor I (IGF-I), estructuralmente relacionado con la insulina, producido y liberado en el hígado como respuesta a la hormona de crecimiento. Tiene una vida media muy corta, 2-6 horas, uniéndose en el 95% a la proteína específica, y experimenta pequeños cambios en su concentración sérica a lo largo del día. IGF-I disminuye durante el periodo de ayuno y aumenta con la ingesta. Se ha utilizado como marcador nutricional en diferentes poblaciones patológicas^{59,60}.

Su concentración sérica se ve afectada por patología hepática.

Estudios limitados en pacientes renales sugieren que IGF-I se correlaciona más estrechamente con marcadores de almacenamiento proteínas somáticas, comparada con la albúmina, prealbúmina y transferrina, y cambios longitudinales en las concentraciones de IGF-I de pacientes en diálisis se asocian con cambios en otros parámetros nutricionales especialmente la albúmina. Su limitación más importante es que puede reflejar ingesta reciente por lo que su uso como indicador de composición corporal pierde validez^{61,62}.

b) Depósitos de proteínas somáticas

La evaluación de los depósitos de proteínas somáticas constituye un componente esencial en la evolución del estado nutricional y determina la composición corporal evaluando los compartimentos individualizados de agua, grasa, músculo y órganos viscerales^{63,64}. Las técnicas para la determinación de estos compartimentos deberán adecuarse a la edad de los pacientes, capacidad física, enfermedad en cuestión, la facilidad de la realización de las técnicas y la fiabilidad de las mismas⁶⁵.

El músculo constituye el componente más importante de almacenamiento proteico y energético. Generalmente las proteínas somáticas se preservan a expensas de utilizar otros combustibles como la grasa, hasta que se produce un estado hipercatabólico severo que conlleva a la MPC. Existe una amplia gama de técnicas para la determinación de la composición corporal que incluyen la antropometría, bioimpedancia eléctrica (BIA), resonancia nuclear magnética, DEXA, Pletismografía por desplazamiento de aire, análisis de activación de neutrones, la hidrometría y la evaluación global subjetiva.

Antropometría: Las medidas antropométricas han sido usadas durante décadas e incluyen paso altura, cálculo del índice de masa corporal (IMC) y pliegues (bíceps, tríceps, subescapular, suprapúbico, la circunferencia en la mitad del brazo y el diámetro o área de la circunferencia media muscular del brazo)⁶⁶. Esta técnica se basa en el modelo bicompartimental que implica las medidas de los pliegues y circunferencias en lugares estandarizados en el lado derecho del cuerpo. Los estándares más comúnmente usados derivan del estudio United States Health and Nutrition and Evaluation Survey (NAH-NES III). Las medidas pueden cuantificar indirectamente los componentes más importantes del peso corporal, y parecen fiables en la determinación de la masa magra y de la masa grasa en poblaciones sanas⁶⁷. Debido a que más de la mitad de la grasa se localiza a nivel subcutáneo, estas medidas pueden aportar con razonable exactitud un índice de masa grasa corporal⁶⁸. El uso de la antropometría en el FRA tiene una importante limitación debido a los frecuentes cambios del estado de hidratación¹⁴.

Entre las medidas antropométricas, el índice de masa corporal (IMC) no es un buen marcador nutricional ya que tiende a sobreestimar la cantidad de grasa y no es sensible en la detección de pequeños cambios en la composición corporal^{69,70}.

Las técnicas para medir la circunferencia media del brazo, y los pliegues son observadores dependientes y subjetivos. Se ha evidenciado hasta una diferencia de un 10% en las medidas incluyendo las repetidas por el mismo observador, e incluso mayores cuando se han implicado varios observadores. Además la antropometría no es válida en pacientes con importantes cambios hídricos como sucede en los pacientes con FRA y/o están sometidos a tratamiento dialítico o padecen enfermedad hepática. Otra importante limitación es la pobre correlación observada entre las proteínas viscerales y las mediciones realizadas en la parte superior del brazo.

En general, la antropometría no es capaz de detectar pequeños cambios en la composición corporal comparada con otros métodos. Finalmente, no se han establecido los valores estándar, debido al uso de muestras de pequeño tamaño y a la gran variabilidad observada entre los clínicos y ningún parámetro ha resultado predictivo de morbi-mortalidad en poblaciones renales^{71,72}.

Bioimpedancia eléctrica (BIA), se ha hecho popular en la pasada década por sus ventajas prácticas de ser segura, bien aceptada por los pacientes, no invasiva, portátil, fiable, económica y validada tanto en poblaciones sanas como en diversas poblaciones

patológicas para el análisis de la composición corporal. Desde 1990 se han publicado más de 1.600 trabajos utilizando esta técnica evaluando el estado nutricional y los cambios en el estado de hidratación⁷³⁻⁸⁵. BIA no constituye un método directo de evaluación de la composición corporal, sino que su análisis deriva de los métodos de referencia usados como DEXA, K⁴⁰ o Deuterio de donde se han obtenido las ecuaciones de regresión lineal. Se basa en un modelo de 2 componentes en los que se determina agua total, tejidos blandos y masa magra. Su fundamento es el analizar la capacidad que tienen los tejidos para conducir una corriente alterna de bajo voltaje. BIA se basa en el principio que los tejidos de los mamíferos conducen la corriente eléctrica proporcionalmente a su contenido en agua y electrolitos^{86,87}. Por ello, la oposición global del cuerpo al paso de la corriente alterna tiene 2 componentes. El primero es la Resistencia (R), en Ohm, definida como oposición de los tejidos al paso de la corriente y que depende del contenido de agua y electrolitos de los tejidos. El segundo es la Reactancia (Xc), en Ohm, definida como la capacidad resistiva de los tejidos y las membranas celulares en las que parte de la corriente eléctrica es almacenada, por lo que actúan como condensadores, creando un cambio de corriente conocido como ángulo de fase (AF). La impedancia bioeléctrica (Z) es el resultado de los dos vectores representando R y Xc. AF es el ángulo formado entre Z y R, igual al arcotang (Xc/R) (fig. 1).

La masa magra que tiene un alto contenido en agua y electrolitos tiene una alta (Xc) —definida por la capacidad que tiene un tejido para almacenar la corriente— con baja resistencia. La piel, el esqueleto, y la grasa son pobres conductores, por su bajo contenido en agua y electrolitos, mostrando una alta resistencia⁸⁸.

El AF depende biológicamente de la capacidad de almacenaje de los tejidos (tamaño celular, masa celular (MC)), de la resistencia pura de los tejidos (estado de hidratación) y de la integridad de las membranas celulares (permeabilidad, intercambio Na-K). AF, cuyo valor normal es $6,0 \pm 1,6^\circ$ representa la masa celular- el compartimiento corporal metabólicamente más activo y del que dependen las funciones inmunológicas- y también evalúa la integridad de las membranas^{89,90} (fig. 2).

El AF es un marcador de morbi-mortalidad en diversas patologías y de los diferentes estudios se desprende que el aumento de 1° de AF en pacientes críticos aumenta la supervivencia en un 29%. Otros demostraron que valores por debajo de $4,5^\circ$ suponen un aumento de la mortalidad asociada en un 25% en los pacientes con cáncer de pulmón^{91,92}.

Gupta y cols., demostraron que el AF es un potente marcador de mortalidad usando puntos de corte en 5⁰⁹³. Debido a que los valores de AF varían con la edad y el sexo, las poblaciones con diferentes distribuciones de edad y sexo no deben ser comparadas. Una forma de hacerlos comparables es estandarizarlos, como se hace en el análisis nutricional, y transformarlos en el Z-score. El AF estandarizado puede ser obtenido de la fórmula AF estandarizado (AFe) = (AF - media AF población sana) / DE. Donde AF es obtenido del paciente y DE es la desviación estándar de la población sana para el específico grupo de edad y sexo. En un estudio de factores pronósticos en pacientes quirúrgicos, Barbosa y cols analizaron este índice en población americana, estableciendo el punto de corte en -0,8°. Los pacientes con valores de AFe de 0,8 o menos mostraron en el estudio multivariante un aumento del riesgo en un 400% de las complicaciones quirúrgicas, mientras que la evaluación global subjetiva (EGS) no fue considerado pronóstico después del ajuste para AFe⁹⁴.

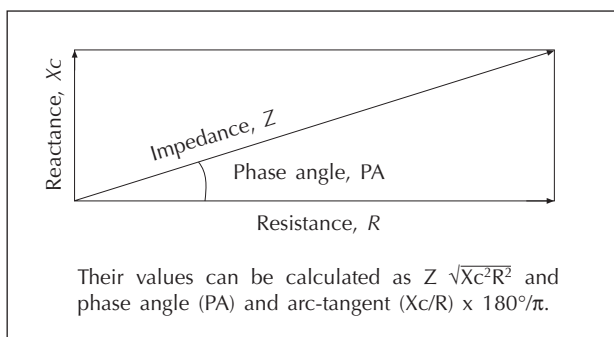


Fig. 1.—Fundamentos de la BIA. Adaptado de Kyle UG y cols.⁸².

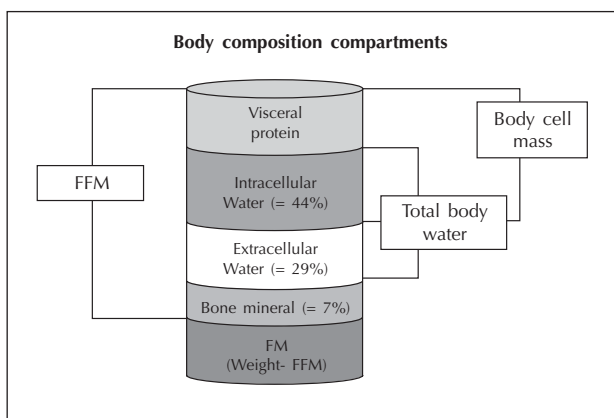


Fig. 2.—Compartimentos corporales. Adaptado de Kyle UG y cols.⁸². FFM masa magra, FM grasa.

En los pacientes renales y especialmente con ARF y pacientes críticos se han validado analizadores de bioimpedancia eléctrica que detectan cambios agudos del estado de hidratación y nutricionales sin determinar medidas antropométricas, siendo en la actualidad de gran importancia por su evaluación de los volúmenes de los distintos compartimentos de agua corporal difícilmente evaluables por otras técnicas⁹⁵⁻⁹⁷.

Otros 2 índices derivados de las mediciones de la BIA son la proporción entre el agua extracelular y la masa celular (AE/MC) y la proporción entre el agua intracelular y agua extracelular (AI/AE)⁹⁸.

La determinación del metabolismo energético basal mediante BIA es más exacto que la estimación realizada mediante la fórmula de Harris-Benedict, lo que aporta un indicador evolutivo en el soporte nutricional⁹⁹.

La utilización de la BIA vectorial, ha supuesto un gran avance de esta técnica al no necesitar de fórmulas de regresión y evidenciar que la medición a una frecuencia de 50 kHz es similar a la multifrecuencia. Su error es de un 2%¹⁰⁰. Su importancia práctica en la clínica radica en la estimación de los volúmenes, esenciales durante la terapia dialítica a la hora de eliminar volumen en el paciente sobrehidratado y en los pacientes que están próximos al estado de hidratación normal y de nutrición¹⁰¹.

Evaluación Global Subjetiva (EGS). Es un método sencillo y validado de evaluación global del estado nutricional de forma estandarizada, descrito por Detsky y cols., basado en la experiencia clínica. Se basa en una escala de 7 puntos y engloba la historia clínica y el examen físico. La historia clínica incluye medidas antropométricas y se comparan con la evolución de los últimos 6 meses (cambios de peso, ingesta dietética y capacidad funcional), sintomatología gastrointestinal con impacto nutricional, y el stress metabólico de la enfermedad actual¹⁰². Se evalúa además la influencia de la comorbilidad sobre el estado nutricional. El examen físico engloba la identificación de la pérdida de la grasa subcutánea, pérdida de masa muscular y la presencia/ausencia de edema sacro o pretibial. Una vez realizada la exploración el paciente es clasificado en categoría A (bien nutrido), categoría B (moderadamente o con sospecha de malnutrición), categoría C (severamente malnutrido). El stress de la enfermedad actual no siempre es evaluado¹⁰³. EGS difiere de otros métodos de evaluación nutricional en que es el único que evalúa la capacidad funcional.

EGS, es un método seguro, barato y que su uso está extendido de forma generalizada constituyendo una herramienta universal de evaluación nutricional,

permitiendo la comparación de la prevalencia de la malnutrición en varios continentes y haciendo posible la realización de estudios multicéntricos en todo el mundo¹⁰⁴⁻¹⁰⁸.

La mayor limitación que tiene el método es que su exactitud depende de la experiencia del observador y por otro lado es de difícil aplicación en pacientes críticos debido a que tienen un nivel de conciencia disminuido bien por su cuadro clínico, bien por el uso de sedantes o por el uso de ventilación mecánica^{109,110}. Además carece de sensibilidad como método, para detectar cambios agudos en el estado nutricional.

Recientemente los estudios consideran el EGS como un índice global de enfermedad más que un marcador nutricional¹¹¹.

Otros métodos: Hidrometría que incluye el peso del sujeto por inmersión, es considerada como patrón de referencia para la medición de la composición corporal. Es absolutamente imposible de realizar en el paciente crítico. *Activación de neutrones*, evalúa fundamentalmente el compartimento de masa magra, pero debido a su excesivo coste lo hace poco práctico como herramienta rutinaria en la práctica clínica diaria. *DEXA scan*, puede analizar la masa magra y grasa, pero fundamentalmente densidad mineral ósea. La deshidratación y las calcificaciones de los tejidos blandos alteran la exactitud del diagnóstico. *TAC* y *RNM* pueden ayudar en la evaluación del estado nutricional del paciente crítico especialmente evaluando la grasa subcutánea y la intraabdominal¹¹².

c) *Función inmunológica*

Aunque muchas enfermedades y tratamientos afectan a la inmunocompetencia, la alteración del estado nutricional puede inducir de forma importante a la inmunodepresión por disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos, de los linfocitos totales y retrasar la hipersensibilidad diferida o anergia a los distintos antígenos en la piel. Así, en ausencia de un proceso autoinmune o tratamiento inmunosupresor, un recuento de linfocitos menor de 1.500/cc es indicativo de alteración de la función inmunológica¹¹³.

PRINCIPIOS DEL MANEJO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES CON FRA SEVERO

- A) La presencia de enfermedad renal en un paciente crítico no debe plantear restricciones nutricionales (**Evidencia E**).

- B) El nivel de catabolismo ureico inducido por el fallo multiorgánico con FRA es superior a cualquier efecto catabólico del FRA *per se* (**Evidencia E**).
- C) El efecto de la terapia sustitutiva renal sobre el catabolismo es pequeño (**Evidencia E**).
- a) Si la elevación importante del nitrógeno ureico es como consecuencia del aporte nutricional en un paciente con FRA, la indicación de inicio de terapia sustitutiva deberá plantearse para prevenir la uremia sin variar el aporte nutricional. De este modo, los pacientes con FRA recibirían el adecuado aporte nutricional y se evitará el desarrollo de uremia descontrolada.
- b) Este corolario establece que en los pacientes con FRA el aporte nutricional no es diferente al que requieren los pacientes con fallo multiorgánico.
- c) Este principio establece la instauración de terapia sustitutiva de forma precoz y agresiva.

Nutrición enteral (NE) en pacientes con FRA

La mayoría de los pacientes con FRA y en especial los que tienen un proceso crítico asociado presentan el mayor grupo que reciben NE. Los protocolos de nutrición en el FRA no deben considerar solamente los trastornos metabólicos asociados al fallo renal o al fallo multiorgánico y sus complicaciones asociadas sino que también deberán tener en cuenta las alteraciones en los balances nutricionales ocasionados por la terapia sustitutiva renal. Esto es especialmente cierto cuando se utilizan terapias de alta eficiencia como HFVVC, o modalidades de técnicas prolongadas e intermitentes como HDSBE (hemodiálisis sostenida de baja eficiencia).

Deberá recordarse también que las necesidades nutricionales pueden cambiar considerablemente durante el curso de la enfermedad subyacente *per se*.

Desde un punto de vista del catabolismo, los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) o en Diálisis que sufren un proceso agudo intercurrente, son similares a los pacientes con FRA y por tanto deberán recibir similar aporte nutricional. Los expertos establecen similares recomendaciones nutricionales para los pacientes con FRA, ERCA y en Diálisis.

Elección de la vía de administración

La sonda nasogástrica es el método estándar de administración de la nutrición. El tubo yeyunal

puede estar indicado en los casos de alteración severa de la motilidad intestinal. En los casos en los que no se pueda utilizar la ruta enteral está indicada la parenteral (**Evidencia C**).

En casos no complicados de FRA, cuando los suplementos sean insuficientes, la sonda nasogástrica puede ser de ayuda para aportar las necesidades nutricionales (**Evidencia C**).

Comentario: El sistema gastrointestinal es tan importante como el corazón, cerebro o pulmones. Es extraordinariamente complejo debido a su importante superficie interna necesaria para la absorción y secreción de la ingesta nutricional que es fundamental para la vida, los mecanismos hormonales y neurológicos que controlan el sistema y la sofisticada planta de eliminación y proceso que constituye la circulación portal y el hígado. Unido a ello, es el requisito de un sistema de defensas adecuado contra una agresión externa, dada la exposición a patógenos y sustancias potencialmente agresoras así como una compleja simbiosis con la flora intestinal¹¹⁴. Esto tiene como resultado que el sistema linfático intestinal se convierta en el tejido con la concentración de células inmunes más elevada del organismo, con las correspondientes consecuencias cuando se activa. Por todo ello, resulta sorprendente que el sistema gastrointestinal juegue un papel tan importante en la patofisiología y tratamiento del paciente crítico. Se le ha considerado como el motor en el FMO, con traslocación de microorganismos, citocinas y otros mediadores inflamatorios. Recientemente ha sido demostrada la evidencia de la importancia del drenaje linfático del intestino en el sistema circulatorio vía conducto linfático como una vía mediante la cual los mediadores inflamatorios pueden tener efectos sistémicos¹¹⁵.

En la actualidad el sistema gastrointestinal ha recibido una especial atención en el paciente crítico por el valor que tiene la instauración precoz de nutrición enteral, aunque todavía muchos pacientes con criterios no la reciben, o incluso algunos equipos no creen en ella. La NE constituye uno de los cuidados intrínsecos estándar en los pacientes críticos.

La instauración de una sonda para NE constituye la primera y más importante medida para reponer y restaurar la función gastrointestinal en el paciente crítico. Sin embargo cuando no es posible aportar los nutrientes suficientes por esta vía, la nutrición parenteral es la alternativa.

La NE ha demostrado que disminuye la atrofia de la mucosa intestinal, preserva la barrera intestinal y disminuye la traslocación bacteriana. Comparada

con la NP reduce costes, disminuye las complicaciones infecciosas e influye positivamente en la evolución clínica. El papel de la NE en los pacientes malnutridos o en aquellos que son incapaces de ingerir una adecuada nutrición oral, es de vital importancia, especialmente en la UCIs donde la nutrición y la medicación son claves para mejorar la respuesta al tratamiento y en la evolución clínica.

Además la nutrición en el intestino delgado puede aportar una mejor absorción de los nutrientes y menor aspiración, especialmente cuando el tubo nasogástrico se emplaza distal al ligamento de Treitz^{116,117}.

La instauración precoz de la NE en el paciente crítico o con FRA, considerada como tal en las primeras 24 horas del ingreso, es recomendada en los diferentes meta-análisis por su evidencia en la disminución de la pérdida del músculo esquelético y descenso de la mortalidad¹¹⁶⁻¹¹⁹.

La NE debe aportar inicialmente el 25-50% de las necesidades y aumentar progresivamente en los siguientes días hasta que las necesidades sean plenamente cubiertas. En el FRA no se conoce la incidencia ni la severidad del llamado «refeeding síndrome» pero los niveles de electrolitos y fósforo deberán ser monitorizados.

En el caso de necesidad de instaurar NP en los pacientes con FRA es necesario tener en cuenta las alteraciones metabólicas debido a que la tolerancia a las concentraciones elevadas de dextrosa y emulsiones lipídicas puede ser muy pobre. Además, los electrolitos deberán ser añadidos a las soluciones parenterales en función de las necesidades del paciente. Las soluciones parenterales estándares de electrolitos, vitaminas y micronutrientes pueden no ser las adecuadas para los pacientes con FRA¹²⁰.

Impacto del FRA sobre el metabolismo y su relevancia en el aporte nutricional

FRA no solamente afecta al agua, electrolitos y metabolismo ácido-base sino que induce un cambio en el medio interno con alteraciones específicas en proteínas, aminoácidos, carbohidratos y metabolismo lipídico. Adicionalmente ejerce una reacción pro-inflamatoria y tiene un efecto profundo sobre el sistema antioxidante.

FRA, especialmente en las UCIs, raramente se presenta como un proceso aislado: de hecho, los cambios metabólicos en estos pacientes son también consecuencia del proceso subyacente y/o de los procesos comórbidos asociados, de las alteraciones multiorgánicas y por los métodos e intensidad de las terapias de sustitución renal.

Comentario: El catabolismo proteico es el indicador metabólico del FRA. Se altera el metabolismo de varios aminoácidos no esenciales (tirosina) que se convierten condicionalmente en esenciales, y se producen alteraciones en los depósitos intra y extracelulares así como en la utilización de la infusión exógena de aminoácidos.

Se produce hiperglucemia, causada por un doble mecanismo de resistencia a la insulina y por activación hepática de la gluconeogénesis. Contrariamente a los pacientes con ERC y sujetos sanos, este aumento en la producción de glucosa no puede ser neutralizado por el suplemento exógeno de nutrientes. Este aumento de la resistencia a la insulina con incremento de la concentración de insulina puede ser asociada a un aumento de la mortalidad en los pacientes críticos con FRA¹²¹.

Las alteraciones en el metabolismo lipídico se caracterizan por hipertrigliceridemia debida a la inhibición de la lipólisis; el aclaramiento de la grasa exógena después del aporte de lípidos (enteral o parenteral) puede reducirse^{122,123}.

Cambios adicionales incluyen: depleción de antioxidantes, inducción del estado proinflamatorio, y alteración de la inmunocompetencia.

Los cambios en la concentración plasmática de las vitaminas solubles está reducida. Se altera la activación de la Vit D₃, produciendo hiperparatiroidismo secundario. Los niveles de Vit E, A y Selenio disminuyen y se produce un descenso profundo del sistema antioxidante.

Alteraciones metabólicas de las terapias continuas de sustitución renal (TCSR)

- Aumentan la proteólisis
- Pérdida de aminoácidos y antioxidantes
- Alteraciones hidroelectrolíticas
- Pérdida de vitaminas

Comentario: En la actualidad, se ha aceptado ampliamente el uso de las TCS en el manejo de los pacientes críticos con FRA con inestabilidad hemodinámica y que no toleran la hemodiálisis intermitente¹²⁴. Las TCSR y especialmente HFVVC y HDFVVC, han sido las modalidades de terapias de elección en los pacientes críticos con FRA. Debido a su naturaleza continua y a su altas tasas de ultrafiltración, estas terapias pueden ejercer un efecto negativo sobre los nutrientes y balance electrolítico^{125,126}. TCSR provoca una pérdida de sustancias solubles, solutos de bajo peso molecular incluyendo varios tipos de nutrientes. Se pierden del orden de 0,2 g de aminoácidos/l de filtrado, originando una pérdida diaria en torno a 10-15 g de aminoá-

cidos lo cual dependiendo del tipo de membrana utilizada y la modalidad de tratamiento puede conducir a una pérdida añadida de proteínas entre 5-10 g/día.

La administración de grandes cantidades de lactato como líquido de sustitución o de citrato como anticoagulante pueden causar complicaciones como hiperlactacidemia o alcalosis metabólica. TCSR también induce frecuentemente trastornos electrolíticos como hipofosfatemia, hipomagnesemia y/o hiponatremia.

Las sustancias solubles como vitaminas se eliminan en cantidades importantes así como una excesiva cantidad de antioxidantes que favorece la formación de radicales O₂ por el circuito extracorpóreo, provocando una alteración el status redox^{127,128}.

Los efectos de las TCSR sobre las vitaminas y el status mineral todavía constituyen una importante cuestión en investigación. Las vitaminas participan en una importante variedad de funciones fisiológicas. En los pacientes críticos tienen efectos adicionales y pueden atenuar los efectos de la cascada inflamatoria, particularmente los efectos de los radicales libres. Los requerimientos de micronutrientes en TCSR todavía no han sido establecidos. Durante las primeras 24 horas de instauración de TCSR se han detectado los niveles séricos más bajos de vitaminas y micronutrientes^{129,130}.

Ciertamente las pérdidas de ácido fólico y piridoxal-5-fosfato al igual que otras vitaminas hidrosolubles se pierden con las TCSR. En el caso de la Vitamina C se pierde a través de la membrana un promedio de 68 mg diarios y 290 mg diarios de ácido fólico que con un aumento de la oxidación provoca una disminución del poder antioxidante del plasma. La repercusión de estas pérdidas es incierta pero puede ser importante clínicamente y requiere posterior investigación.

Cómo afecta el FRA a la función gastrointestinal

La función gastrointestinal (motilidad y/o absorción) se puede ver alterada en los pacientes críticos con FRA. El riesgo de sangrado gastrointestinal aumenta.

Comentario: La influencia de FRA sobre la función gastrointestinal se conoce muy poco. Existe una correlación positiva documentada entre la alteración de la motilidad gastrointestinal y el FRA¹³¹. Además, múltiples factores conocidos afectan negativamente la función gastrointestinal en los pacientes críticos, como medicación (sedantes, opiáceos, catecolami-

nas, etc.), glucosa, los trastornos electrolíticos, diabetes y la ventilación asistida.

También es conocida la importante influencia del FRA sobre la hemorragia gastrointestinal, especialmente la hemorragia digestiva alta. La EN podría ejercer efectos protectores sobre el riesgo de las úlceras de stress o sangrado.

Influencia del estado nutricional sobre la evolución del FRA

El estado nutricional es uno de los factores más importantes que influye en la evolución del FRA (**Evidencia B**).

Comentario: Un estudio cohorte prospectivo en 309 pacientes demostró que la malnutrición severa, evaluada al ingreso mediante el test de EGS, tenía una incidencia en el 42% de los pacientes con FRA¹³². Otro estudio controlado pacientes evaluó la incidencia de malnutrición en 1.760 pacientes al ingreso, mediante bioimpedancia eléctrica alcanzando el 31% de los pacientes¹³³. En ambos estudios, los pacientes malnutridos tienen una mayor estancia hospitalaria, aumento de los costes y mayor mortalidad. Además la malnutrición es el factor de mayor peso en la mortalidad hospitalaria independientemente de la comorbilidad y de las complicaciones.

Influencia de la NE sobre la función renal y en la evolución del paciente

Varios nutrientes tienen una influencia importante sobre la función renal. La administración de aminoácidos vía NE o NP aumentan el flujo plasmático renal y el aclaramiento renal (reserva renal). NE está asociada con el aumento de supervivencia en los pacientes críticos con FRA.

Comentario: Estudios experimentales han confirmado una rápida recuperación de la función renal en ratas alimentadas con NE. NE fue superior a la NP a este respecto^{132,133}. Dos estudios clínicos han sugerido que la NE se asocia a una mejor evolución en los pacientes en UCI^{134,135}. El efecto de los suplementos orales nutricionales administrados por vía enteral ha sido insuficientemente documentado en pacientes con FRA no complicado y en los que reciben terapia sustitutiva, aunque han evidenciado un ascenso de la albúmina sérica y un aumento de la ingesta dietética diaria comparados con el aporte por vía oral¹³⁶.

Cuando está indicada la NE en FRA

- La malnutrición es la mayor pero no la única indicación para iniciar NE.
- En FRA no complicado, NE está indicada si el aporte nutricional normal o los suplementos orales nutricionales no son suficientes para cubrir las necesidades (**Evidencia C**). En el FRA severo, las recomendaciones para iniciar NE son las mismas que en los pacientes críticos en UCI. Si es posible, la NE deberá ser instaurada en 24 horas (**Evidencia C**).

Necesidades nutricionales en el paciente con FRA

- Necesidades calóricas de macronutrientes y micronutrientes.
- El mínimo aporte necesario es 25-30 kcal/kg (**Evidencia A**).
- Las necesidades de los macronutrientes no han sido determinadas específicamente para el FRA tanto como por la enfermedad subyacente, el tipo de terapia sustitutiva utilizado, por el estado nutricional como por las complicaciones asociadas.
- En cuanto a los micronutrientes, los circuitos extracorpóreos incrementan las pérdidas de micronutrientes que deberán ser aportados. El exceso de suplementos puede provocar toxicidad. Por ello, es necesaria la monitorización de los micronutrientes (**Evidencia C**).
- Necesidades de electrolitos. Los pacientes con ARF en UCI la cantidad de electrolitos que contienen las fórmulas enterales estándar son generalmente adecuadas. Sin embargo, las necesidades pueden diferir y adecuarse de forma individualizada. La monitorización de los electrolitos deberá ayudar a evitar la hipopotasemia y la hipo/hiperfosfatemia inmediatamente después de instaurar EN (síndrome de realimentación) (**Evidencia C**).

Comentario: Es bien conocido que el FRA causa significativas alteraciones metabólicas. Las más inmediatas, una vez instaurado el FRA, son la acidosis metabólica, azotemia, uremia, trastornos hidroelectrolíticos y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Estos cambios son probablemente el resultado de la combinación de varios factores como aumento de producción y disminución de la eliminación de los residuos metabólicos, citoquinas circulantes, proteasas y hormonas catabólicas, alteraciones del aporte tisular de oxígeno y nutrientes y quizá también a un inadecuado aporte nutricional¹²³.

Necesidades calóricas. Las necesidades calóricas óptimas en el FRA son motivo de controversia. Aunque el FRA se acompaña de procesos catabólicos, *per se*, no parece incrementar significativamente el gasto energético. Un estudio reciente llevado a cabo en pacientes críticos requiriendo TCSR fracasó en demostrar alguna correlación entre el gasto energético y la severidad de la enfermedad estimado mediante APACHE II. Las necesidades calóricas se deberán tener en cuenta la enfermedad de base, ya que el FRA tiene poca influencia sobre el GEB en tanto no exista un cuadro infeccioso asociado¹³⁷.

El trabajo publicado por Scheneeweiss y cols.¹³⁸, en el compararon 5 grupos de pacientes: FRA con y sin sepsis, fallo renal crónico con y sin diálisis, y pacientes con FRA severo sin tratamiento, observó que el aumento del gasto energético basal (GEB) y la producción de dióxido de carbono solamente aumentaron en los pacientes con FRA y sepsis, mientras que en el resto de los grupos no hubo diferencias significativas comparados con sus controles. Este trabajo concluye que el fallo renal *per se* aparentemente no tiene un efecto directo sobre el metabolismo energético. El término «hipometabolismo urémico» fue acuñado describiendo un aparente descenso en el consumo de oxígeno visto inicialmente en animales de experimentación con FRA, aunque no se ha demostrado de forma consistente en humanos.

En el caso de usar TCSR, su efecto sobre el metabolismo energético no está bien definido. Aunque la hemodiálisis intermitente (HDI) y TCSR se han comparado para evaluar su influencia sobre la morbilidad y mortalidad, no se ha explorado las necesidades energéticas entre ambas técnicas utilizando el método de calorimetría indirecta. Soop y cols.¹³⁹ investigaron el efecto del FRA en pacientes con FMO y encontraron que el hipermetabolismo es menos pronunciado en pacientes con FRA requiriendo TCSR que en pacientes con FMO con función renal normal o moderadamente alterada. Aunque en este estudio HDI y TCSR fueron incluidas en el mismo grupo.

Druml y cols.¹²⁴ observan que las TCSR pueden causar una sustancial pérdida calórica y reducir el consumo de oxígeno lo que influye sobre las necesidades energéticas. En un estudio con 50 pacientes con FRA recibiendo TCSR se evidenció que las necesidades energéticas tuvieron un incremento medio de 56 ± 24 kcal/día a lo largo de los 5 días que duró el estudio, lo que hace aflorar la cuestión sobre el momento de inicio del aporte energético, y específicamente, si o no la alimentación con un régimen hipocalórico durante el periodo de respuesta inflamatoria sistémica, mejora la evolución clíni-

ca¹³⁹. Esto no es diferente en los pacientes con FRA de los enfermos críticos y todavía es necesario aclararlo. Además hay que tener en cuenta que muchos pacientes con ERCA, especialmente en aquellos en estadios más avanzados ya presentan MPC.

El aporte calórico adecuado sin exceso o defecto en el aporte nutricional es esencial en la optimización del estado nutricional¹⁴⁰.

El gasto energético diario puede ser estimado mediante la fórmula de Harris-Benedict multiplicada por el factor de stress 1,2-1,3 o usar el estándar de 25-35 kcal/kg sin contar las calorías aportadas por los aminoácidos. Sus resultados en kcal/24 h se basaron en parámetros físicos y fisiológicos como la altura, peso, sexo y edad:

$$\text{Varones GEB} = 66.4730 + 13.7516 \cdot \text{peso (kg)} + 5.0033 \cdot \text{altura (cm)} - 6.7550 \cdot \text{edad (años)}$$

$$\text{Mujeres GEB} = 655.0955 + 9.5634 \cdot \text{peso (kg)} + 1.8496 \cdot \text{altura (cm)} - 4.675 \cdot \text{edad (años)}$$

BIA también es útil en la determinación del GEB de forma más exacta que la fórmula de Harris-Benedict y menos laboriosa que la calorimetría indirecta^{99,141,142}. La calorimetría indirecta, es el método de referencia en la medición del gasto energético en reposo y es útil en la determinación de las necesidades calóricas. Sin embargo su exactitud puede estar limitada en las mediciones realizadas en pacientes que reciben hemodiálisis o TCSR debido a la eliminación del dióxido de carbono por las membranas de diálisis, que puede conllevar a una infraestimación en la producción de dióxido de carbono y con ello a un cociente respiratorio inadecuado. Al igual que durante las técnicas HDI o diálisis peritoneal Por ello, en caso de usarse deberá realizarse en los días en que los pacientes no reciban diálisis¹⁴¹⁻¹⁴⁴.

Nuevos y métodos computarizados para detectar y prevenir el balance energético negativo y sus complicaciones están siendo desarrollados con éxito¹⁴⁵.

Necesidades micronutrientes: Las necesidades de micronutrientes se basan en el grado de disfunción renal, necesidad de diálisis, y tipo y frecuencia de ésta. El potasio y fósforo deberán ser aportados en función de las necesidades. Cuando las TCSR son utilizadas no deberán tener restricción. Los niveles de vit D, deberán ser monitorizados en pacientes con FRA que reciban diálisis y en su caso añadirla a los requerimientos nutricionales.

Los pacientes con FRA tienen severamente comprometido su estado antioxidante y potencialmente pueden aumentar las necesidades de Vit. A, E y Selenio^{127,146}.

Algunos autores¹⁶² han propuesto el aporte recomendado de vitaminas y micronutrientes en los pacientes con FRA, que se muestra en la tabla II.

Necesidades proteicas: Proteólisis es evidente en los pacientes con FRA, especialmente en los pacientes críticos. Este proceso es consecuencia en gran parte por el aumento de las citoquinas circulantes proinflamatorias, hormonas, y otras proteasas circulantes en la sangre. La administración de nitrógeno es fundamental para preservar las proteínas corporales. En casos de sepsis severa las pérdidas de nitrógeno diarias pueden ser superiores a 40 g/día con o sin FRA y la tasa de catabolismo proteico puede superar los 150 g/día. La presencia o ausencia de FRA no afecta a los cambios metabólicos. El aporte proteico insuficiente, 0,5 g/kg/día o menos, produce un balance proteico negativo que puede alcanzar 1,5-2,3 kg en 2 semanas. Esto representa la pérdida en casi un tercio de la masa de proteínas no colágenas en una persona de 70 kg¹⁴⁵. Tales pérdidas contribuyen de forma importante en la mortalidad de los pacientes, ya que la malnutrición ha sido identificada como un indicador independiente de evolución en los pacientes con FMO¹⁴⁸.

Por ello el primer objetivo de la administración de nitrógeno proteico es prevenir o minimizar el balance nitrogenado negativo en el paciente crítico^{149,150}.

Varios estudios sobre el metabolismo y balance nitrogenado proteico han sido llevados a cabo en pacientes críticos con FMO recibiendo tanto HDI como TCSR^{10,151,152}. Como los procesos dialíticos pueden eliminar aminoácidos y proteínas intactas, los pacientes que reciban TCSR con membranas de alto flujo aportan una mayor eliminación de toxinas y productos metabólicos. Sin embargo, nutrientes circulantes como proteínas y aminoácidos son fácil-

mente eliminados. La prescripción de suplementos de ciertos elementos puede ser necesaria para evitar la malnutrición.

Klein y cols.¹⁵³ evaluaron las pérdidas nitrogenadas en 6 pacientes ingresados en la UCI por traumatismos que requirieron TCSR, concluyendo que las pérdidas de nitrógeno y proteínas con TCSR fueron comparables a las de los pacientes con función renal adecuada. La restricción proteica no fue necesaria en los pacientes con traumatismo y FRA recibiendo TCSR y que un aporte de 1,5 g/kg/día podría ser adecuado. En ningún caso se alcanzó un balance nitrogenado positivo. Bellomo y cols.¹⁵⁴ determinaron si un incremento del aporte proteico favorece el balance nitrogenado en 7 pacientes con FRA que requirieron TCSR. Este ha sido el primer estudio en demostrar que una ingesta proteica de 2,5 g/kg/día permite alcanzar un balance nitrogenado positivo en pacientes que reciben TCSR con membranas de alto flujo, además de demostrar de forma detallada las alteraciones de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos en las TCSR. Los autores concluyeron que con este aporte se obtuvo un balance nitrogenado positivo en el 35% del tiempo del período de estudio (20 días) manteniendo el BUN en 75 mg/dl. La pérdida de aminoácidos en el ultrafiltrado fue de 12 g/día constituyendo el 25% del aporte total. La medición individual de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos reveló que todos ellos a excepción de histidina, alcanzaron concentraciones normales o elevadas. La media de eliminación de aminoácidos con TCSR con membrana de alto flujo fue de 18,9 ml/min. Tirosina tuvo el aclaramiento mayor seguida de asparragina. Taurina y glutamato fueron los que alcanzaron un aclaramiento más bajo.

Estos hallazgos fueron confirmados por otros 2 estudios posteriores desarrollados por Scheinkestel y cols.^{137,155}. En ambos estudios con TCSR se prescribió nutrición enteral o parenteral a los pacientes críticos con FRA anúrico y con soporte de ventilación mecánica. Todos ellos fueron tratados con la misma técnica de TCSR y membranas de alto flujo y recibieron un aporte proteico de 2,5 g/kg/día. Ambos estudios han demostrado que un balance nitrogenado positivo solamente puede ser alcanzado con este aporte proteico. El aporte calórico proteico se inició con 1 g/kg/día y se fue aumentando progresivamente 0,25 g/kg/día hasta alcanzar 2,5 g/kg/día. Los pacientes a los que se les administró una ingesta proteica de 2,0 g/kg/día no alcanzaron un balance nitrogenado positivo. El hallazgo más importante fue que el balance nitrogenado después de ajustarlo para la edad, sexo, y

Tabla II. Requerimientos de vitaminas en el FRA (adaptado de cita 162)

Vitamina	Dosis
Vitamina K	4 mg/semana
Vitamina E	10 UI/día
Niacina	20 mg/día
Clorhidrato de Tiamina	2 mg/día
Riboflavina	2 mg/día
Ác. Pantoténico	10 mg/día
Ácido Ascórbico	500 mg/día
Biotina	200 mg/día
Ac Fólico	1 mg/día
Vitamina B ₁₂	4 µg/día
Zinc	20 mg

APACHE II fue asociado con una mejor evolución tanto en las unidades de cuidados intensivos como en el hospital ($p = 0,002$ y $0,003$ respectivamente). Los que no sobrevivieron tuvieron un balance nitrogenado medio de $-4,1$ g/día mientras que los que vivieron tuvieron $+0,2$ g/día. De forma importante se observó que por cada $+1$ g/día en el balance nitrogenado se asoció con un incremento del 21% de la supervivencia ($p = 0,003$, odds ratio 1,21, IC 95% 1,017-1,443).

El análisis multivariante no demostró una correlación positiva entre la ingesta proteica y la evolución clínica. Esto sugiere que la recuperación del balance metabólico, especialmente para la homeostasis proteica y nitrogenada, tiene un impacto mayor sobre la supervivencia que el aporte calórico proteico aislado.

El análisis individual de los aminoácidos reveló que el 43% de ellos tenían una concentración por debajo de los niveles normales en aquellos pacientes que recibían un aporte proteico de 1 g/kg/día. Una vez alcanzado el aporte de $2,5$ g/kg/día todos los aminoácidos alcanzaron una concentración normal. Fue interesante el hallazgo que la histidina siempre mantuvo una concentración infranormal incluso con un aporte de $2,5$ g/kg/día. Las pérdidas de aminoácidos en el ultrafiltrado fue del 17% siendo la tiroxina el aminoácido de mayor eliminación, 87%.

De forma global se encontró una correlación positiva entre el balance de aminoácidos y la ingesta proteica ($r^2 = 0,99$, $P = 0,0001$).

Estos provocadores hallazgos contundentemente soportan el beneficio que tiene alcanzar un balance nitrogenado positivo sobre la evolución de los pacientes con FRA. El aporte proteico en estos pacientes que además reciban TCSR varía dependiendo de la técnica empleada, de la dosis de diálisis y la tasa de ultrafiltración. Además el aporte nutricional debe ser individualizado, monitorizando el balance nitrogenado, teniendo como objetivo alcanzar un balance nitrogenado positivo.

Schloberb¹⁵⁶ describió una pauta de soporte nutricional tanto enteral como parenteral basado en la composición corporal, mediante BIA, en la determinación de la masa celular (MC) como componente metabólico-inmunológico activo tanto para adultos como pacientes pediátricos (tabla III).

Estos estudios evidencian lo siguiente:

a) El catabolismo proteico puede ser extraordinariamente elevado en pacientes con FRA y FMO.

b) La restricción proteica $< 0,5$ g/kg/día invariablemente tiene como consecuencia un balance nitrogenado proteico negativo (> 70 g/día).

c) La administración de algún tipo de proteínas es mejor que ninguna y puede aumentar la supervivencia.

d) El incremento del aporte proteico de $0,5$ a $2,5$ g/kg/día mejore el balance nitrogenado de una manera lineal.

e) La administración de $2,5$ g/kg/día alcanza un balance nitrogenado positivo en al menos el 50% de los pacientes y ligeramente negativo en 15-20 g/día del balance nitrogenado global.

f) La administración estándar de $1-1,5$ g/kg/día alcanza un balance nitrogenado positivo en un 30% de los pacientes y moderadamente negativo en 20-25 g/día en el balance nitrogenado global.

g) Durante la administración de nutrición parenteral o enteral y diálisis se pierden aminoácidos. Tales pérdidas suponen un 10% de las cantidades administradas, aunque las pérdidas en determinados aminoácidos pueden ser superiores¹²⁵.

h) No hay diferencias en las pérdidas de aminoácidos entre HDI y TCSR.

i) Aumentando el aporte nitrogenado proteico aumenta la tasa de catabolismo proteico y la tasa de generación de la urea, de este modo se requiere mayor intensidad en la terapia sustitutiva para alcanzar el control de la uremia.

j) Un excelente control de la uremia se alcanza con TCSR incluso con aportes proteicos de $2,5$ g/kg/día. Con HDI estándar no es posible alcanzarlo (3-4 h x 3 veces por semana).

k) La composición de las soluciones de aminoácidos no afecta al balance nitrogenado.

l) La administración de aminoácidos esenciales no es superior a la administración de una mezcla con esenciales y no esenciales.

m) La administración de suplementos con aminoácidos parece corregir los descensos selectivos de algunos aminoácidos, que aparecen cuando no se administran.

n) La cantidad y tipo de suplementos de aminoácidos tiene un impacto mayor sobre sus concentraciones plasmáticas que el efecto de la alteración renal por sí misma.

Tabla III. Requerimientos nutricionales

	Estándar	Medición BIA
Calorías	20-30 kcal/kg de peso/día	75 cal/MC/día
Hidratos de carbono	3-5 g/kg/día (max 7)	12 g/MC (kg)/día
Lípidos	0,8-1,2 g/kg/día (max. 1,5)	2,3 g/MC (kg)/día
Proteínas		
Estándar	1.0 g/kg/día	3,4 g/MC (kg)/día
FMO y/terapia sustitutiva	1,8-2,5 g/kg/día	

MC: masa celular.

NUTRICIÓN EN EL FRA Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS

Nutrición en el paciente con fracaso renal agudo (FRA)

De la bibliografía y de la opinión de los expertos se puede recomendar en el manejo de los pacientes con FMO y FRA lo siguiente:

- a) La práctica de restringir la ingesta de nitrógeno proteico es fisiológicamente inaceptable, clínicamente innecesaria y probablemente peligrosa.
- b) Las TCSR eliminan las limitaciones técnicas en la ingesta de nitrógeno.
- c) No está indicada la prescripción de fórmulas específicas nutricionales para el FRA.
- d) No está indicada la administración exclusiva o preferente de aminoácidos esenciales frente a las mezclas de aminoácidos esenciales y no esenciales.

Monitorización del Balance Nitrogenado: Es muy útil la monitorizar el impacto del aporte nutricional utilizado sobre el metabolismo nitrogenado. Existen varias fórmulas para evaluarlo aunque la más utilizada y validada es la tasa de catabolismo proteico (TCP).

La determinación urinaria de 24 horas del nitrógeno ureico (NUU) aporta una información importante sobre la adecuación de la ingesta proteica, tanto en sentido de ganancia como de pérdida: 1 g de Nitrógeno equivale a 6,25 g de proteínas. Si el balance de NUU es positivo, significa que el paciente está recibiendo suficiente aporte proteico en relación con las pérdidas a través de la orina, heces u otras fuentes. Es un índice importante para cuantificar las necesidades proteicas, ya que éstas aumentan en los procesos agudos y en caso de producirse un balance negativo se metaboliza el músculo esquelético para compensar las necesidades.

Eliminación de nitrógeno ureico (ENU) = NUU + UN dializado ó ultrafiltrado + UN eliminado por otras fuentes + cambios en el nitrógeno ureico corporal.

$$\text{Balance nitrogenado} = \text{ingesta de nitrógeno} - \text{pérdidas de nitrógeno}$$

o

$$\text{Balance nitrogenado} = (\text{ingesta proteica de 24 horas}/6,25) - (\text{NUU}) + 4 \text{ g de nitrógeno}$$

Se añaden 4 g de nitrógeno de forma habitual al NUU como estimación de la eliminación no urinaria (heces, piel, drenaje de heridas etc.) que suele ser de 12-15 mg/kg/día.

El objetivo es alcanzar un balance nitrogenado en torno a los + 2-4 g/día en los pacientes críticos. Esta

fórmula tiene una importante variabilidad y no es muy consistente por lo que algunos autores propusieron¹⁵⁷:

$$\text{Nitrógeno Ureico Total (NUT)} = \text{ENU} + \text{eliminación de NU por otras fuentes}$$

NUT puede ser un procedimiento laborioso e impreciso y la medición de ENU representa el 65-75% del NUT en los pacientes con FRA.

Debido a que el nitrógeno constituye el 16% del peso molecular de las proteínas, el balance proteico puede ser calculado multiplicando todas las determinaciones de nitrógeno por 6,25. Esta operación da origen a la fórmula de TCP que dividida por el peso ideal permite el cálculo normalizado (TCP n):

$$\text{TCP} = (\text{NUT} + \text{nitrógeno fecal} + \text{pérdidas de nitrógeno por la piel}) \times 6,25$$
$$\text{TCP n} = \text{TCP (g)}/\text{peso corporal ideal (kg)}$$

Todas estas fórmulas permiten monitorizar de una manera efectiva el soporte nutricional en base al balance nitrogenado y evaluar la necesidad de ajustar, en caso necesario, la dosis de nitrógeno administrado al objeto de minimizar el balance nitrogenado negativo típico del FMO con FRA asociado¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

Necesidades de Carbohidratos: Las anomalías hormonales y las TCSR afectan al metabolismo de los carbohidratos. FRA se asocia a intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina^{160,161}. La captación de glucosa está disminuida en casi un 50% así como un incremento en la neoglucogénesis que no es sensible al *feedback* negativo inducido por la carga de glucosa¹⁶². Esto es particularmente importante en los pacientes críticos con FRA porque un estricto control de la glucemia puede reducir la morbi-mortalidad¹⁶³. El uso de TCSR con líquido de diálisis enriquecido con glucosa puede tener impacto sobre el control glucémico y debería ser considerado como una fuente de glucosa¹²⁴.

Necesidades de Lípidos: Alteraciones significativas se producen en el metabolismo lipídico en el seno del FRA. Aumento de los triglicéridos, VLDL colesterol, LDL colesterol y disminución del colesterol total y HDL colesterol. La alteración de la lipólisis ocurre por la inhibición de hasta un 50% de la lipoproteín lipasa periférica y de la lipasa hepática^{164,165}. La lipoproteín lipasa puede ser además suprimida por la acidosis metabólica.

PAPEL DE LA INMUNONUTRICIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO CON/SIN FRA

En los últimos 20 años el área de la inmunología ha experimentado un importante crecimiento y se ha expandido contundentemente en todas las áreas de la medicina. La nutrición clínica no es una excepción. Los avances importantes han conducido a un mejor y profundo conocimiento del papel que juega la nutrición en el complejo del sistema inmune del paciente crítico. Estos pacientes, susceptibles a complicaciones infecciosas y de cicatrización en relación con el fallo orgánico demostraron menor incidencia de complicaciones infecciosas, menor tiempo con soporte ventilatorio mecánico y menor estancia hospitalaria cuando fueron nutridos con fórmulas enterales enriquecidas con inmunonutrientes¹⁶⁶⁻¹⁶⁹. (fig. 3).

El término inmunonutrición (IN) ha sido acuñado por los estudios que evidenciaron los efectos farmacológicos de los nutrientes sobre el sistema inmune y los parámetros inflamatorios. Implica modulación mediante nutrientes normalmente encontrados en la dieta, de la actividad del sistema inmune y de las consecuencias que tiene para el paciente esta activación (fig. 4)^{170,171}.

Varias sustancias con efectos inmunológicos se han incorporado, aisladamente o añadidas a las dietas estándar al objeto de modificar la respuesta inmune de los pacientes. El número de nutrientes denominados inmunonutrientes está incrementando y de los muchos que han sido identificados en los ensayos clínicos los únicos que parecen ser los más importantes son: L-arginina, glutamina, nucleótidos, Omega-3 ácidos grasos poli-insaturados contenidos en el aceite de pescado y Sulfur-aminoácidos, parecen tener un papel primordial en la regulación del sistema inmune e inflamatoria del paciente crítico y cuyas funciones se muestran en la tabla IV^{172,173}.

El aumento del interés en la NE y el papel de la afectación intestinal en el desarrollo de infecciones y el fallo de diferentes órganos en el paciente crítico han hecho que el uso de los inmunonutrientes sea de un considerable interés y muchos de estos nutrientes son accesibles para el clínico. El papel protector de los nutrientes sobre el sistema gastrointestinal, especialmente en el mantenimiento de la integridad y función de la mucosa intestinal es de vital importancia como así lo evidencia Duggan y cols.¹⁷⁴.

Sin embargo, algunos autores han abierto el debate sobre la posibilidad que la IN podría agravar la inflamación sistémica y empeorar la evolución clínica en algún tipo de pacientes¹⁷⁵.

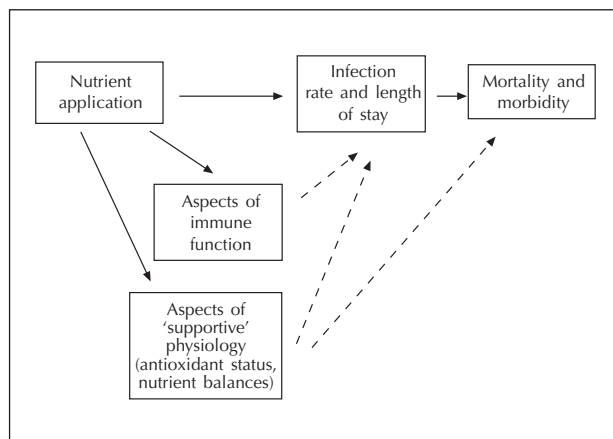


Fig. 3.—Áreas de actuación de la inmunonutrición (referencia 171).

Un reciente meta-análisis de Heyland y cols., evaluando 22 ensayos clínicos que incluyen 2.419 pacientes críticos y una revisión sistemática de Montejo y cols., evaluando 26 ensayos clínicos, demuestran que la inmunonutrición usada de forma rutinaria en los pacientes críticos o FMO con o sin FRA, disminuye la mortalidad, el riesgo de infección, especialmente de origen abdominal, acorta el tiempo de ventilación mecánica, el tiempo de estancia hospitalaria y reduce los costes globales^{176,177}.

Por ello, la recomendación de su indicación alcanza el nivel de evidencia A.

El momento de iniciar la IN fue publicado en un documento de consenso en 2001, concluyendo que el inicio debe ser precoz y el mantenimiento por al menos 5 días y un máximo de 10 días, con un vo-

Tabla IV. Inmunonutrientes y sus funciones

Inmunonutriente	Función
Arginina	Sustrato de la síntesis de ON. Estimula la síntesis de GH. Aumenta el nº de linfocitos T y mejora su función.
Glutamina	Nutriente de las células inmunes. Mejora la función de la barrera intestinal. Precursor del glutatión.
Nucleótidos	Precusores del DNA y RNA. Mejoran la función de los linfocitos T.
Sulfur aminoácidos	Mejora el status antioxidante vía síntesis de glutatión.
Omega-3 ácidos grasos poli-insaturados (aceite de pescado)	Acción anti-inflamatoria. Revierte inmunosupresión. Protección intestinal.

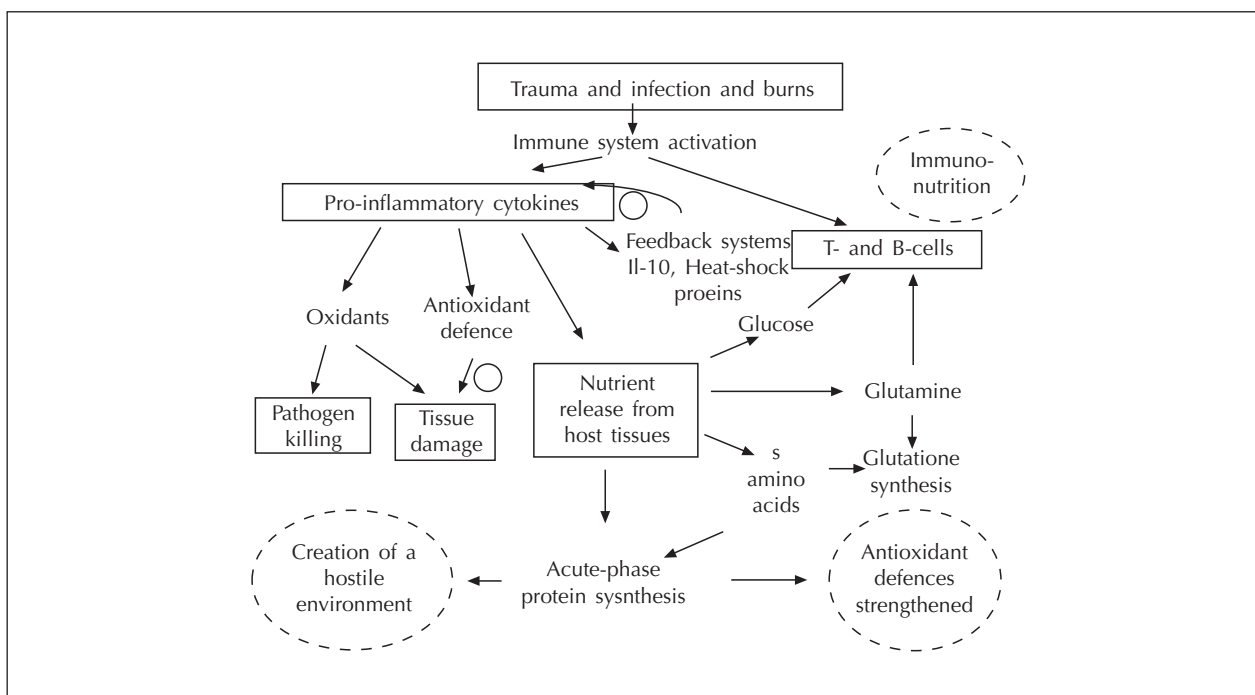


Fig. 4.—Hechos claves de la respuesta inmune y metabólica en la infección y trauma.

lumen entre 1.200-1.500 ml/día hasta que se alcance el 50-60% de las necesidades nutricionales totales. La IN reduce claramente las complicaciones infecciosas en la cirugía cardíaca y en el paciente crítico¹⁷⁸. La duración por vía enteral puede alcanzar hasta 12 semanas sin complicaciones infecciosas o trastornos metabólicos, como así lo evidencia un reciente estudio randomizado desarrollado en pacientes no quirúrgicos, manteniendo elevados los niveles de IGF-1 de forma continuada, lo cual sugiere que los pacientes mantuvieron un estado anabólico. Además se mantuvieron elevados los linfocitos B periféricos considerados beneficiosos en la prevención de posibles complicaciones infecciosas¹⁷⁹.

La eficacia de la instauración de IN prequirúrgica por vía parenteral ha sido evidenciada a través de estudios que incluyeron 5.700 pacientes de los cuales 3.600 recibieron IN postquirúrgica, concluyendo que aunque no afectó a la mortalidad, sí hubo una significativa reducción de las complicaciones postquirúrgicas no-infecciosas en los pacientes malnutridos. En otros estudios evidenciaron la eficacia de la vía enteral, en los que se incluyeron 4.300 pacientes que recibieron IN por vía enteral prequirúrgica de los cuales 2.400 recibieron IN postquirúrgica. La administración de IN enteral prequirúrgica evidenció una reducción de la mortalidad postqui-

rúrgica, menos complicaciones y menos complicaciones de la herida quirúrgica.

El uso de IN por vía enteral beneficia claramente a los pacientes malnutridos y reduce la tasa de complicaciones postquirúrgicas y la estancia hospitalaria¹⁸⁰.

En los pacientes ingresados en UCI, se evidenció en el estudio ACCEPT con 521 pacientes que la instauración de NE y NP acortó la estancia media hospitalaria en 25 vs 35 días ($p = 0,003$) y una reducción de la mortalidad en 27% vs 37% ($p = 0,058$)¹⁸¹.

El debate surge entre la administración de la IN por vía enteral vs vía parenteral. La vía parenteral está indicada cuando existe intolerancia o fallo gastrointestinal, en el resto la vía enteral es la de elección^{182,183} (**Evidencia A**).

La gran variabilidad a la respuesta a la IN caracteriza todos los estudios que han intentado demostrar la eficacia o no. Una reciente revisión exhaustiva establece la indicación del uso de IN¹⁸⁴:

- Pacientes sometidos a cirugía abdominal por cualquier neoplasia, especialmente malnutridos (pre y postoperatoria).
- Pacientes en UCI con APACHE de 10-20 puntos con o sin FRA.
- Pacientes politraumatizados.

L-Arginina: Es un aminoácido esencial que forma parte de las dietas occidentales en un 5,4% de las proteínas ingeridas. En circunstancias normales es sintetizada endógenamente a partir de la L-citrulina. Sin embargo, en situaciones de stress, enfermedad o stress metabólico la síntesis endógena es insuficiente para cubrir las necesidades corporales y es necesario el aporte exógeno para complementar el estímulo del sistema inmune. Numerosos estudios han demostrado la supresión de la función inmunológica controlada por las células T después de cirugía importante o traumatismo. Estos estudios evidenciaron, en los pacientes que recibieron 17 g de arginina durante 7 días, una recuperación más rápida de la función de los linfocitos T y un incremento de los CD4. Asimismo mejora la cicatrización de las heridas^{185,186}.

El uso de L-Arginina en el FRA ha sido objeto recientemente de un enorme interés. Es un aminoácido con acciones inmunológicas y regula la síntesis de óxido nítrico, actuando sobre su precursor¹⁸⁷. Se ha sugerido que en el FRA causado por el daño isquémia-reperusión hay un descenso de la síntesis de la óxido nítrico sintetasa endotelial (ONs), que juega un papel clave en la producción de dilatación vascular, inhibición de la apoptosis de las células renales y protección contra el stress oxidativo. Por otro lado, las citoquinas proinflamatorias como TNF-alfa e IL-1 potencian la expresión de inducible ONs y contrarresta el efecto endotelial. Modelos en ratas han evidenciado que la L-Arginina aumenta en los túbulos renales y disminuye en el tejido renal 1 hora después de producirse el daño isquémico¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. En los pacientes críticos en los que existen niveles bajos de arginina y citrulina, el aporte suplementario de arginina a dosis de 30 g/día añadidos a la dieta enteral, acortó el periodo de recuperación de los niveles de arginina y ornitina, lo que evidencia su absorción y primaria conversión en ornitina¹⁹¹ (fig. 5)

La administración exógena de L-Arginina aumentó la concentración en los tejidos en un 54% comparada con los animales control. Otro estudio en ratas demostró que la producción de radicales superóxido aumenta en el FRA isquémico. Este efecto es atenuado por el aporte suplementario de L-Arginina¹⁹².

Varios estudios clínicos han investigado el aporte de L-Arginina en 54 pacientes trasplantados renales, de los cuales a 28 se les administró 0,5 g/kg, 2 horas antes de su trasplante renal seguido por una infusión continua a un ritmo de 0,75 g/kg/día durante 3 días. Los pacientes que conformaron el grupo control (n = 26) recibieron los correspondientes volúmenes de suero salino. El filtrado glomerular, medi-

do por DPTA, y el flujo plasmático renal, medido por yodo-hipurato, fueron más altos pero no significativamente en el grupo de pacientes que recibieron L-Arginina comparados con los controles¹⁹³.

Los requerimientos nutricionales así como las dosis para alcanzar niveles fisiológicos en los pacientes críticos y con sepsis todavía necesitan ser establecidas. En el contexto de las dietas de NE con inmunonutrición la dosis de arginina que se administra es de 12 g por cada 1.000 kcal. En un estudio multicéntrico reciente con casi 600 pacientes ingresados en UCI, el protocolo estableció un progresivo incremento en la dosis administrada con la NE, correspondiendo a 4,5 g el primer día, 9 g el segundo, 13,5 en el tercero y 18 a partir del cuarto día de ingreso. Las fórmulas también contenían glutamina, antioxidantes y aceite de pescado. La ingesta real de la dieta osciló entre el 60-70% de la prescrita. Aunque no existe consenso, la mayoría de los estudios publicados establecen las necesidades de Arginina en monoterapia entre los 17-25 g/día^{193,194}.

Glutamina, es un aminoácido esencial precursor de la síntesis de nucleótidos, sirve como sustrato de la gluconeogénesis hepática, y es un importante nutriente para el manejo renal del amonio. Contiene 5 moléculas de carbono y 2 enlaces de nitrógeno. Estos dos enlaces juegan un papel fundamental en el transporte de nitrógeno entre los órganos y como precursor del antioxidante endógeno glutatión. Además es importante para la rápida respuesta de las células inmunes (neutrófilos, linfocitos, fibroblastos y reticulocitos) y mantenimiento de la integridad de las células epiteliales de la mucosa intestinal¹⁹⁵⁻²⁰⁰.

La eficacia de los suplementos enterales con glutamina ha sido ampliamente revisada. En pacientes sometidos a quimioterapia han disminuido la incidencia de mucositis y en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea disminuyó la incidencia de mucositis y la mortalidad. En pacientes con el

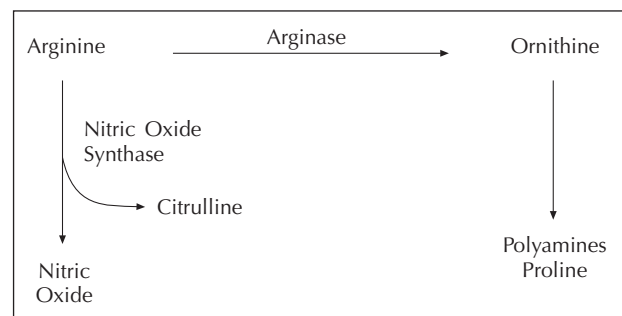


Fig. 5.—Las 2 vías más importantes del metabolismo de la arginina (adaptado cita 191).

síndrome de intestino corto no se ha evidenciado ningún efecto beneficioso de la glutamina sobre el intestino. En pacientes con enfermedad de Crohn se evidenció una pequeña mejoría en la permeabilidad intestinal. Finalmente en los pacientes críticos se evidenció una disminución de la estancia hospitalaria, disminución de la incidencia de infecciones y una reducción de la inflamación²⁰¹.

Glutación es clave en el mantenimiento de las defensas antioxidantes. Las concentraciones son subóptimas en un amplio rango de enfermedades incluyendo HIV, Hepatitis C, Cirrosis, Diabetes tipo II, colitis ulcerosa e infarto de miocardio. En estas situaciones se administró 600 mg/día durante 7 meses evidenciando un descenso de la IL-6 y un aumento en los linfocitos T killer²⁰².

Existen muchas vías para incrementar la síntesis de glutación, entre las que por su relevancia destaca el aporte de los tres aminoácidos necesarios (glicina, ácido glutámico, y cisterna) para formar la molécula. Glutamina es fácilmente transformada en ácido glutámico y puede constituir uno de los mecanismos por los que la glutamina produce sus efectos beneficiosos. Cisteína y metionina no son fácilmente captadas por las células pero sus precursores pueden ser aportados como N-Acetil-cisteína (NAC) o como L-oxotiazolidina-4-carboxilato (pro-cisteína).

La interacción entre los tres precursores de aminoácidos en la síntesis de glutación fue observada *in vitro*. Glutamina es de vital importancia en la síntesis de glutación, NAC es solamente capaz de aumentar la síntesis de glutación cuando los niveles de glutamina son subóptimos, y glicina solamente es efectiva en condiciones de inanición de glutamina. Ácido lipoico, en asociación con glutamina, produce las más altas concentraciones de glutamina a nivel celular. Por ello, aunque la glutamina es un substrato importante en la síntesis de glutación, su capacidad de actuar de esta manera se ve influenciada por la presencia de los precursores de los sulfuro-aminoácidos y glicina²⁰³ (fig. 6).

Shappen y cols., demostraron el efecto de la NAC en la respuesta precoz y evolución en el shock séptico. El número de días de estancia en UCI disminuyó y se redujeron las necesidades de soporte ventilatorio. La actividad de NFkB y las concentraciones de IL-8 también se redujeron en los pacientes sépticos²⁰⁴⁻²⁰⁶. La dosis administrada de NAC en pacientes sépticos fue un bolo de 150 mg/kg seguida de una infusión de 50 mg/kg cada 4 horas.

La dosis de glutamina administrada en los diferentes estudios randomizados y doble ciego oscilan entre 0,22-0,57 g*kg⁻¹/día, vía enteral o parenteral, ó 7,9-8,3 g de glutamina/100 g de proteína en solución enteral¹⁷⁴.

Dechelotte y cols., recientemente evidenciaron en un estudio multicéntrico, randomizado, controlado y a doble ciego, con 114 pacientes en UCI que el aporte de glutamina por vía parenteral redujo la tasa de infecciones y una mejor tolerancia metabólica en los pacientes críticos. La dosis administrada de glutamina a la nutrición parenteral fue de 0,5 g*kg⁻¹* día²⁰⁷.

Las TCSR inducen cambios en el metabolismo y distribución de la glutamina que se refleja en un descenso de hasta un 33% de los niveles séricos en el momento de instauración del tratamiento. Las subsiguientes pérdidas pueden superar el 25-35% (3.000 mg/día). Por ello, la necesidad de establecer un aporte suplementario puede ser importante en los primeros días de instauración de TCSR y concretamente cuando se indica HDVVC. Una dosis inicial de 0,3-0,5 g/kg/día de glutamina ó 30-35 g/día para adultos se ha propuesto al objeto de aportar adicionalmente 0,08 g de Nitrógeno/kg/día al balance nitrogenado^{208,209}.

La estabilidad de una solución de sustitución conteniendo L-glutamina (4 g), Vitamina C (100 mg) y ácido fólico (460 mg) disueltos en 160 cc de agua estéril está comercialmente disponible. Finalmente, la glutamina se puede administrar de forma segura a través de las vías habituales, es compatible con cualquier solución o medicación y no interfiere con otros nutrientes que se administren por vía NE o NP. Sin embargo, en la forma de nebulización requiere una mayor frecuencia en las dosis debido a la baja absorción²¹⁰.

Ácidos Grasos: los ácidos grasos polinsaturados (PUFA) y monosaturados (MUFA) son los componentes más importantes de las membranas celulares

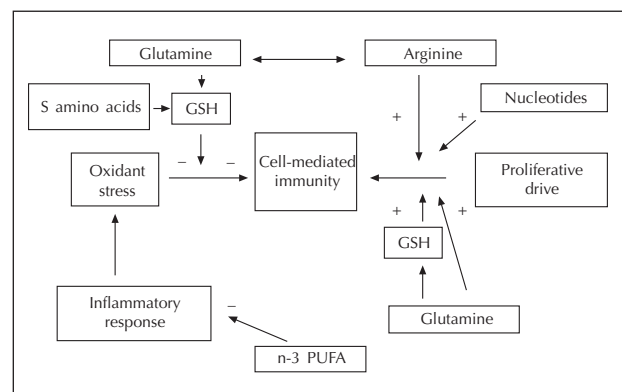


Fig. 6.—Efecto de los inmunonutrientes contrarrestando los efectos negativos que ejerce el stress oxidativo sobre la inmunidad celular y estimula la actividad de los linfocitos T. (+) Estimulación o efecto soporte. (-) efecto inhibitorio. GSH, Glutación; n-3PUFA, Ácidos grasos polinsaturados Omega-3 (Ref. 203).

y están implicados como catalizadores en gran cantidad de procesos incluyendo dilatación y contracción, inhibición y estimulación de la coagulación y en la división celular y crecimiento¹⁹⁵. Además tienen influencia en la producción de citoquinas y en la respuesta de los órganos diana. Son los precursores de los eicosanoides, prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano y leucotrienos. La dieta mediterránea es muy rica en este tipo de elementos y fundamentalmente de Omega-3 en el aceite de pescado, aceite de oliva y de soja. El ácido linoleico es potencialmente proinflamatorio produciendo un aumento de la síntesis de la IL-1, TNF-alfa e IL-6. Los Omega-3 inhiben este efecto proinflamatorio limitando la conversión de ácido linoleico en ac araquidónico. Además los Omega-3 sustituyen a los Omega-6 en los fosfolípidos que forman parte de las membranas celulares, lo cual se asocia con la producción de prostaglandinas y leucotrienos disminuyendo la actividad proinflamatoria^{211,212}.

En general, grasas ricas en omega-3 o MUFA o pobres en Omega-6 reducen la respuesta a las citoquinas y la respuesta inflamatoria sistémica. Las grasas enriquecidas en Omega-6 ejercen el efecto opuesto.

Adicionalmente, grasas ricas en ácidos grasos Omega-3 y Omega-6 suprimen muchos componentes de la respuesta inmune en particular los implicados directamente con los leucocitos²¹³⁻²¹⁵.

La ingesta de MUFA o diferentes tipos de PUFA influyen en la composición de los fosfolípidos de las membranas de las células inmunes y células diana tisulares para las citoquinas. Las fosfolipasas se activan durante la respuesta al trauma o infección y se producen prostaglandinas, leucotrienos y otros mediadores lipídicos. La naturaleza de estos mediadores determinará la intensidad de la respuesta inflamatoria. Los síntomas inflamatorios mejoran con el aceite de pescado en diferentes enfermedades tales como artritis reumatoide, psoriasis, asma, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa y en algunas nefropatías^{213,216,217}. Además de los estudios GISSI (Grupo Italiano per lo studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocárdico) y del DART (Diet and Reinfarction Trial) se concluyó la importancia de la asociación inversa entre la ingesta de Omega-3 y la mortalidad cardíaca de origen coronario así como en la aparición de arritmias ventriculares e incidencia de infarto, como el mecanismo primario mediante el cual los Omega-3 previenen la enfermedad cardiovascular^{218,219}.

Estudios epidemiológicos han evidenciado que una elevada ingesta de Omega-3 se correlaciona con una baja incidencia de enfermedades inflamatorias y cardiovasculares; y los efectos fisiológicos benefi-

ciosos incluyen la inhibición de la producción de tromboxano, aumento de producción de prostaciclina, aumento de la actividad fibrinolítica del plasma, modificación de la producción de leucotrienos y citoquinas para reducir la inflamación, reducción de la respuesta vasoespástica a las catecolaminas, reducen la viscosidad sanguínea, disminuyen el factor activador plaquetario y los factores de crecimiento plaquetario, y reducen la producción de radicales libres²²⁰. Los efectos positivos del aceite de pescado se atribuyeron inicialmente al ácido eicosapentanoico (AEP) a pesar que la mayoría de los aceites poseen grandes cantidades de ácido docosahexanoico (ADH)²²¹. Ambos tienen diferentes propiedades hemodinámicas y antiaterogénicas y son igualmente efectivos en la reducción de triglicéridos, pero ADH incrementa HDL-colesterol y particularmente la subfracción HDL2-colesterol, además aumenta el tamaño de la molécula de LDL constituyendo potencialmente un efecto antiaterogénico. Ni AEP ni ADH tienen efecto sobre la concentración del colesterol total^{221,222}. ADH es más efectivo en la reducción de la presión arterial y sus efectos se correlaciona con una mejoría en la relajación endotelial y atenuación de la vasoconstricción²²³. ADH también disminuye significativamente el ritmo cardíaco sugiriendo que este ácido graso es más importante que AEP en la prevención de arritmias²²⁴. Tanto AEP como ADH actúan reduciendo el estrés oxidativo y la producción de citoquinas tras el estímulo celular^{225,226}.

En pacientes en hemodiálisis el aporte de Omega-3, como prevención secundaria contra los eventos cardiovasculares, redujo significativamente el número de infartos de miocardio. Su influencia beneficiosa en otros aspectos no ha sido claramente demostrada todavía^{227,228}.

En el FRA murino de origen isquémico, con aumento de TNF-alpha y de ONi sintetasa, la expresión de mRNA fue evitada por la administración de ADH. ADH mejoró la evolución del FRA incluso cuando fue administrada 4 h después de la reperusión²²⁹.

Los ácidos grasos Omega-3 tienen propiedades anti-inflamatorias mediante 3 mecanismos (fig 7).

- Influenciando la composición de los fosfolípidos de la membrana celular produciendo mediadores lipídicos de menor actividad biológica que los derivados de los Omega-6.
- Actuando como agonistas de los receptores PPAR, cuya activación tiene efectos anti-inflamatorios²³⁰.
- Estabilizando el complejo NFkB/IkB suprimiendo la activación de los genes implicados en el proceso anti-inflamatorio²³¹.

NUTRICIÓN EN EL FRA Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS
Nutrición en el paciente con fracaso renal agudo (FRA)

Heyland¹⁷⁶ sugirió que los lípidos intravenosos incrementan la mortalidad y las complicaciones en los pacientes críticos. Estos efectos fueron debidos a los altos niveles de Omega-6 aportados. La lesión pulmonar es un efecto secundario de los lípidos administrados por vía parenteral. Los Omega-3 incluidos en el aceite de pescado han demostrado una reducción en la mortalidad, el uso de antibióticos y reducción de la estancia hospitalaria en diferentes enfermedades. Estos resultados fueron demostrados en diferentes subpoblaciones de pacientes críticos. Así, Héller y cols., en un estudio prospectivo, aleatorio, multicéntrico en los que fueron incluidos 661 pacientes críticos, se evidenció que los Omega-3 del aceite de pescado añadidos al soporte nutricional pueden mejorar la evolución en pacientes con peritonitis, trauma, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica abdominal y sepsis²³². Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos para confirmar definitivamente estos resultados.

El desarrollo de nuevas soluciones comerciales para la administración parenteral que incluyen aceite de oliva y de pescado o lípidos estructurados incrementa las posibilidades de uso específico de nutrientes que pueden tener una actuación clave sobre las funciones del organismo o en los mecanismos metabólicos en aquellos pacientes que requieran NP. Esto es también cierto en las fórmulas de NE.

Estudios comunicando nuevas emulsiones basadas en aceite de oliva y pescado, lípidos estructurados o emulsiones de tipo mixto en las cuales diferentes

tipos de lípidos reemplazan a los convencionales triglicéridos de cadena larga, indican que estos lípidos son generalmente bien tolerados. Mientras que los triglicéridos de cadena larga pueden promover la inflamación debido a la conversión de los Omega-6 en eicosanoides derivados del ácido araquidónico. Los lípidos estructurados y las emulsiones de aceite de oliva parecen tener un efecto anti-inflamatorio. El cuerpo de la evidencia demuestra que la inmunomodulación de las emulsiones de aceite de oliva y de pescado son anti-inflamatorias en esencia. Esto está en la línea con la observación que los Omega-3 del aceite de oliva y de pescado reemplazan al ácido araquidónico en las membranas celulares como un sustrato eicosanoide, originando una reducción en la producción de mediadores pro-inflamatorios^{233,234}.

Las emulsiones de aceite de oliva se encuentran actualmente disponibles para uso parenteral, sustituyendo al 80% de los triglicéridos de cadena larga, originando un ratio Omega-6/Omega-3 de 9: 1. El amino ácido mono insaturado, ácido oleico, es el mayor componente del aceite de oliva que probablemente no influye directamente sobre el sistema inmune, pero puede ejercer efectos moduladores compitiendo con la incorporación de los Omega-6 y Omega-3 a los fosfolípidos de la membrana celular^{235,236}. En un estudio de 6 meses de duración, no randomizado, que incluyó 13 pacientes domiciliarios con nutrición parenteral que recibieron el aceite de oliva en emulsión añadido a su nutrición, ésta

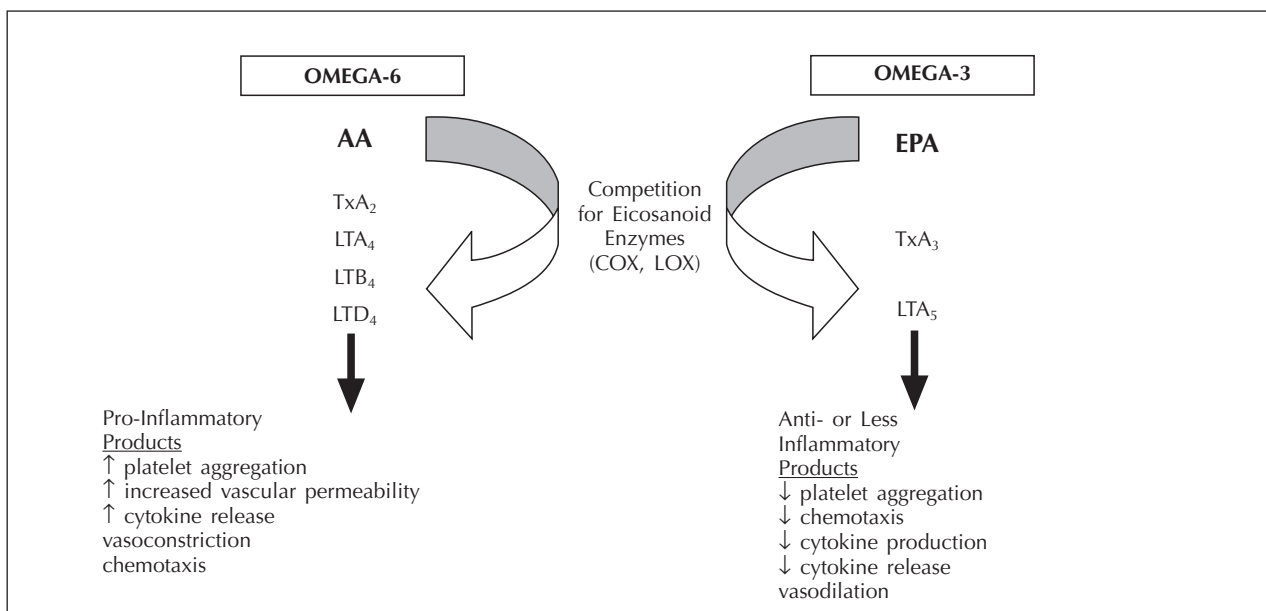


Fig. 7.—Síntesis de eicosanoides pro y anti-inflamatorios (adaptado de cita 217).

resultó segura y sin complicaciones^{237,238}. Respecto a la respuesta inmune los triglicéridos de cadena larga y mixta produjeron más efectos secundarios que el aceite de oliva por vía parenteral, sobre la función de linfocitos humanos^{239,240}.

El uso del aceite de pescado, de oliva y de soja han recibido especial interés en la literatura médica evidenciándose un importante potencial de acción en muchas áreas de la medicina y en especial en el paciente crítico²⁴¹.

Las soluciones de aceite de pescado y oliva que en los pacientes críticos ingresados en UCI puede ser aportada tanto por vía enteral o parenteral, tienen una amplia aplicación clínica, particularmente en la supresión de la respuesta inflamatoria pulmonar en pacientes con *distress* respiratorio agudo, en la modulación del estado de hiperinflamación aguda en pacientes con sepsis severa y *shock* séptico y de los procesos isquemia-reperfusión, o incluso en la población de pacientes que requieran nutrición parenteral por presentar alteraciones de la función intestinal^{242,243}.

Uno de los más prometedores efectos de una inmunonutrición enteral enriquecida en Omega-3 y ácido linoleico es en pacientes con *distress* respiratorio. En un estudio controlado, aleatorizado y multicéntrico con 146 pacientes que recibieron inmunonutrición o dieta control. Los autores evidenciaron una reducción de los días de necesidad de ventilación mecánica y mejoría del cociente Po₂/FiO₂ (un determinante de eficacia de la ventilación mecánica), una reducción de la estancia en UCI²⁴⁴.

Más recientemente, se han publicado más datos de este estudio, en el que los pacientes que recibieron aceite de pescado y ácido linoleico evidenciaron una marcada reducción de los leucotrienos B₄, IL-8, y recuento de neutrófilos el fluido de lavado bronco-alveolar. Los marcadores de la permeabilidad proteica de la membrana alveolar disminuyeron en el grupo que recibió inmunonutrición.

Nelson y cols., publicaron un nivel elevado del estrés oxidativo y una concentración de antioxidantes disminuida en ambos grupos²⁴⁵. En pacientes que recibían aceite de pescado y ácido linoleico, sin embargo, los niveles de alfa-tocoferol y beta-carotenos se normalizaron pero no redujeron el estrés oxidativo.

Hallazgos similares fueron publicados cuando el aceite de pescado fue administrado antes de la extracción de órganos de los donantes en muerte cerebral a corazón latiente y subsecuentemente a los receptores. La función del injerto no fue evaluada posteriormente, lo cual podría haber sido de interés a la luz de los efectos beneficiosos del aceite de pescado sobre la respuesta inmune y sobre la toxicidad de la ciclosporina²⁴⁶.

En el caso de los pacientes sépticos, los datos publicados parecen ser dependientes de la severidad de la enfermedad. En un estudio multicéntrico desarrollado por Galban y cols., que incluían pacientes sépticos usando inmunonutrición enteral (aceite de pescado, arginina, vitamina E y nucleótidos) se encontró un efecto positivo sobre la mortalidad en los pacientes con una puntuación APACHE entre 10-15²⁴⁷. Más recientemente Bertollini y cols.²⁴⁸, publicaron un análisis provisional de un estudio multicéntrico, randomizado, aleatorio y controlado comparando la mortalidad en un subgrupo de pacientes con sepsis severa, a los que se administró inmunonutrición enteral enriquecida con (Arginina, Omega-3, vitamina E, beta carotenos, zinc, y selenio) y se comparó con nutrición parenteral estandarizada. Este estudio englobó 289 pacientes de 33 UCIs a los que se siguió durante un período de 17 meses. De este grupo 39 pacientes fueron diagnosticados de sepsis severa o shock séptico. 18 recibieron inmunonutrición enteral y 21 nutrición parenteral. La mortalidad entre ambos grupos fue significativamente diferente 8/18 (44%) de los que recibían inmunonutrición y 3/21 (14,3%) de los que recibían nutrición parenteral estandarizada (p = 0,0039). El grupo que recibió nutrición parenteral estandarizada estaba constituido por pacientes con peor pronóstico, mayores de 60 años, más mujeres y fallo combinado respiratorio y cardíaco, esperando una mortalidad mayor. De ello se concluyó que los pacientes sépticos que recibieron inmunonutrición experimentaron una mayor mortalidad. El estudio en este grupo de pacientes fue suspendido en este punto. Sin embargo, no se ha realizado ningún meta-análisis con este grupo de pacientes.

La prevención de arritmias cardíacas y en el post-infarto miocárdico constituyen una indicación de uso del aceite de pescado. Recientes datos sugieren que el aceite de pescado por vía parenteral puede constituir una nueva terapia de prevención de arritmias que comprometan la vida de los pacientes críticos. Una sola infusión de 3,8 g de aceite de pescado en 10 pacientes en alto riesgo de desarrollo de arritmia ventricular maligna evidenció que solamente 2 pacientes presentaron taquicardia ventricular sostenida. Esto evidencia que el aceite de pescado por vía parenteral es seguro, no tiene riesgos y puede reducir la aparición de arritmias malignas²⁴⁹.

Un aspecto interesante y prometedor es la influencia de los Omega-3 y Omega-9 sobre la apoptosis y diferenciación celular con posible repercusión sobre el desarrollo de neoplasias²⁵⁰. Este aspecto requiere una atención especial ya que los triglicéridos de cadena larga y mixtos modulan la apoptosis de linfocitos de una forma similar sin los

efectos adicionales del aceite de pescado, y de este modo sugieren un efecto lipídico inespecífico²⁵¹.

Otra indicación posible en los pacientes críticos es la reducción del estrés psicológico y la respuesta al estrés. Varios estudios han demostrado que suplementos de Omega-3 administrados a estudiantes disminuyeron la respuesta al estrés psicológico. En otro estudio ciego en voluntarios sanos se les facilitó un suplemento de Omega-3 durante 3 semanas para evaluar la respuesta psicológica a la situación de estrés. El estrés mental en el grupo control aumentó el índice cardíaco, metabolismo basal y los niveles plasmáticos de las hormonas. En los sujetos que recibieron aceite de pescado esta respuesta estaba suprimida^{252,253}.

Los aspectos técnicos y ergonómicos de la nutrición enteral y parenteral son extremadamente importantes como lo demuestra la complejidad existente en el soporte nutricional en el paciente crítico y por los numerosas complicaciones sépticas y no sépticas. Estos factores han sido infraestimados por muchos intensivistas y nutricionistas. El protocolo ergonómico del soporte nutricional se define como las actividades logísticas realizadas por médicos, enfermeras y farmacéuticos. Estas actividades revisadas recientemente por Genton y cols.²⁵⁴, en base a los datos publicados, se centran en la importancia del embalaje de la nutrición y demuestran el efecto beneficioso de las bolsas de 2 compartimentos y un sistema frente a los envases sobre la sobrecarga de trabajo de la enfermería. El correspondiente ahorro económico en base a los costes indirectos del soporte nutricional es lo suficientemente importante como para tenerlo en cuenta. Otro aspecto ergonómico relevante es la estabilidad de las soluciones en especial para las vitaminas, que puede reducir la cantidad de éstas en las soluciones actuales.

Las ventajas de la vía de administración enteral en los pacientes críticos ha sido plenamente establecida. El mayor problema en estos pacientes se relaciona con el aporte insuficiente o imposible a través de esta vía, lo que conlleva a una alimentación insuficiente que favorece la aparición de malnutrición.

Aunque la mayoría de las experiencias epidemiológicas y terapéuticas con el aceite de pescado se basan en el aporte oral en los pacientes críticos, el uso de esta vía de administración puede ser problemática. El efecto terapéutico tiene una aparición más lenta y por ello puede no ser útil en los procesos agudos. La reabsorción y transporte de la nutrición en el intestino de los pacientes críticos no es comparable a la de los sujetos sanos, ya que es afectado por el FMO.

Usando aceite de pescado en cápsulas la biodisponibilidad de las moléculas está limitada ya que

los ácidos grasos que entran en la circulación después de atravesar la membrana intestinal son almacenados en vesículas como triglicéridos y son transportados hasta el hígado en un proceso que conlleva la pérdida de los Omega-3 a través de la remodelación lipídica²⁵⁵.

El uso de la vía parenteral permite evitar el proceso de absorción intestinal, y los lípidos sintéticos activan las lipoproteín lipasas endoteliales e inducen la traslocación del sitio de unión celular al vascular. El consiguiente incremento de ácidos grasos libres de forma aguda en el plasma excede la captación celular y rápidamente aumenta la concentración de ácidos grasos libres. La infusión de emulsiones lipídicas basadas en Omega-3 aumentan las concentraciones plasmáticas que son mayores a las observadas con la administración oral²⁴².

La dosis de administración del aceite de pescado es de 0,10-0,15 g/kg/día.

Las más recientes emulsiones combinan el aceite de pescado con, aceite de soja, cadena media y aceite de oliva en una sola formulación conocida como SMOF (Soyabean, Media, Olive and Fish) con una proporción de Omega-3/Omega-6 ratio de 1:2. en un estudio multicéntrico, doble ciego y randomizado desarrollado en pacientes quirúrgicos, SMOF redujo el ratio de leucotrienos B4/Leucotrienos B5 y la estancia hospitalaria se redujo en 2 días²⁵⁶.

CONCLUSIONES SOBRE EL USO DE LA INMUNONUTRICIÓN

La malnutrición y la alteración de la respuesta inmune son frecuentes en los pacientes críticos con/sin FRA que influyen negativamente en la evolución clínica de estos pacientes.

La administración de nutrientes moduladores de la respuesta inmune (inmunonutrición) pueden contrarrestar estas situaciones adversa y mejorar la evolución de estos pacientes.

En la actualidad meta-análisis y los estudios con intervención han aportado una robusta base de datos que refuerzan los efectos de la inmunonutrición que incluye:

- a) La inmunonutrición es más eficaz por vía enteral que parenteral.
- b) Los efectos beneficiosos son más evidentes en los pacientes malnutridos.
- c) Arginina y los lípidos intravenosos tienen ambos efectos beneficiosos y algunos deletéreos,
- d) Dependiendo de la población a tratar, la corrección del estrés oxidativo e inflamatorio con antioxidantes y Omega-3 respectivamente, de forma in-

dividualizada, mejoran la evolución en un amplio rango de pacientes.

En resumen, los datos actuales sugieren que la inmunonutrición deberá ser considerada en los siguientes grupos de pacientes:

- a) Pacientes sometidos a cirugía neoplásica abdominal, especialmente malnutridos.
- b) Pacientes críticos en UCI con puntuación APACHE entre 10-20, pero no mayor, con y sin FRA.
- c) Pacientes politraumatizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wernerman J: Guidelines for nutritional support in intensive care unit patients: a critical analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8: 171-175, 2005.
2. Cano N, Fiaccadori E, Tesinski P, Toigo G, Druml W: ESPEN Guidelines on enteral nutrition: adult Renal Failure. *Clin Nutrition* 25: 295-310, 2006.
3. Jeejeebhoy K: Enteral and parenteral nutrition: evidence-based approach. *Proceedings of the Nutrition Soc* 60: 399-402, 2001.
4. Liu KD: Molecular mechanisms of recovery from acute renal failure. *Crit Care Med* 31 (Supl.) S572-S581, 2003.
5. Schor N: Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Kidney Int* 61: 764-776, 2002.
6. Metz PGH, Krenn CG, Steltzer PM y cols.: Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30: 2051-2058, 2002.
7. Chew SL, Lins RL, Daelemans R, De Broe ME: Outcome in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 8: 101-107, 1993.
8. Cohen G, Haag-Weber M, Hörl WH: Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int* (Supl.) 62: S79-S82, 1997.
9. Metha RL: Outcomes research in acute renal failure. *Semin Nephrol* 23: 283-294, 2003.
10. Bellomo R, Ronco C: How to feed patients with renal dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 6: 239-246, 2000.
11. Hayland DK, Schroter-Noppe D, Drover JW y cols.: Nutrition support in the critical care setting: current practice in Canadian ICUs —opportunities for improvement? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27: 74-83, 2003.
12. Bickley LS: Bates' Guide to physical examination and history taking. (8th edition) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 59-93, 2003.
13. Pupim L, Jackson Martin C, Ikizler TA: Assessment of protein-energy nutritional status. *Nutritional Management in renal disease* (2nd edition) Koopel & Massry editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 223-240, 2004.
14. Jeejeebhoy RN: Nutritional Assessment. *Nutrition* 16: 585-590, 2000.
15. Requirements EaP: Report of a Joint FAO/WHO Ad hoc Expert Committee. Technical Report Series, 1973: 522.
16. Identifying patients at risk: ADA's definitions for nutrition screening and nutrition assessment. Council on Practice (COP) Quality Management Committee. *J Am Diet Assoc* 94: 838-839, 1994.
17. Motil KJ, Matthews DE, Bier DM: Whole-body leucine and lysine metabolism: response to dietary protein intake in young men. *Am J Physiol* 240: 712-721, 1981.
18. Price SR, Mitch WE: Metabolic acidosis and uremic toxicity: protein and amino acid metabolism. *Sem Nephrol* 14: 232-237, 1994.
19. Stevinkel P, Heimbürger O, Paulsen F, Dickfalussy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55: 1899-1911, 1999.
20. Steinman T: Serum albumin its significance in patients with ESRD. *Sem. Dialysis* 13: 404-408, 2000.
21. Don BR, Kaysen G: Serum Albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semi Dialysis* 17: 432-437, 2004.
22. Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15: 458-482, 1990.
23. Dumler F: Hypoalbuminemia is a marker of overhydration in chronic maintenance patients on dialysis. *ASAIO Journal* 43: 282-286, 2003.
24. Kaysen GA: The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 12: 1549-1557, 2001.
25. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J: Prevalence of acidosis and inflammation and their association to low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 65: 1031-1055, 2004.
26. Ikizler TA, Wingard RL, Harvel JL y cols.: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 55: 1945-1951, 1999.
27. Beck FK, Rosenthal TC: Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. *Am Fam Physician* 65: 1575-1578, 2002.
28. Neyra NR, Hakim RM, Shyr Y: Serum transferrin and serum albumin are early predictors of serum albumin in chronic hemodialysis patient. *J Ren Nutr* 10: 184-190, 2000.
29. Chertow GM, Ackert K, Lew NL y cols.: Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 58: 2512-2517, 2000.
30. Spiekerman AM: Nutritional assessment (protein nutrition). *Annal Chem* 67: 429-436, 1995.
31. Spiekerman AM: Proteins used in nutritional assessment. *Clin Lab Med* 13: 353-369, 1993.
32. Mears E: Outcomes of continuous process improvement of a nutritional care program incorporating serum prealbumin measurements. *Nutrition* 12: 479-484, 1996.
33. Measurement of visceral protein status in assessing protein and energy malnutrition: standard of care. Prealbumin in nutrition care consensus group. *Nutrition* 11: 169-171, 1995.
34. Ingenbleek Y, DeVisscher M, DeNayer P: Measurement of prealbumin as index of protein-caloric malnutrition. *Lancet* 2: 106-108, 1972.
35. Mittman N, Avran MM, Oo KK y cols.: Serum prealbumin predicts survival in hemodialysis and peritoneal dialysis: 10 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis* 38: 1358-1364, 2001.
36. Chertow GM, Goldstein-Fouch DJ, Lazarus M, Kaysen GA: Prealbumin, mortality, and cause specific hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 68: 2794-2800, 2005.
37. Staley MJ: Fructosamine and protein concentrations in serum. *Clin Chem* 33: 2336-2327, 1987.
38. Le Moullac B, Gouache P, Bleigberg-Daniel F: Regulation of hepatic transthyrenin messenger RNA levels during moderate protein and food restriction in rats. *J Nutr* 122: 864-870, 1992.
39. Winkler MF, Gerrior SA, Pomp A y cols.: Use of retinol binding protein and prealbumin as indicators of the response to nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* 89: 684-687, 1989.
40. Hendlund JU, Hansson LO, Ortqvist AB: Hypoalbuminemia in hospitalized patients with community —acquired pneumonia. *Arch Int Med* 1995; 155: 1438-1442.

NUTRICIÓN EN EL FRA Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS

Nutrición en el paciente con fracaso renal agudo (FRA)

41. O'Riordain MG, Ross JA, Fearon KC y cols.: Insulin and counterregulatory hormones influence acute-phase protein production in human hepatocytes. *Am J Physiol* 269: 323-330, 1995.
42. Hakim RM, Levin N: Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 21: 125-137, 1993.
43. Huebes HA, Finch CA: The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev* 67: 520-582, 1987.
44. Fletcher JP, Little JM, Guest PK: A comparison of serum transferrin and serum albumin as nutritional parameters. *J Parenter Enteral Nutr* 11: 144, 1987.
45. Han PD, Burke A, Baldassano RN y cols.: Nutrition and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 28: 423-443, 1999.
46. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C y cols.: Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 27: 2525-2531, 1999.
47. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsnson A y cols.: factors predicting malnutrition in hemodialysis patients. *Kidney Int* 56: 773-782, 1998.
48. Barany P, Peterson E, Ahlberg M y cols.: Nutritional assessment in anemic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 35: 270-279, 1991.
49. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 35: S1-S140, 2000.
50. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New Eng J Med* 340: 448-454, 1999.
51. Pepys MB, Hirschfield GM: C reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111: 1805-1812, 2003.
52. Stevinkel P: Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* 19: 143-151, 2001.
53. Koening V: Update of C Reactive Protein as a risk marker in cardiovascular disease. *Kidney Int* 63 (Supl. 84): S58-S61, 2003.
54. Kaysen GA: Inflammation: cause of vascular disease and malnutrition in dialysis patients. *Sem Nephrol* 24: 431-436, 2004.
55. Rifai N, Ridker P: High-Sensitivity C Reactive Protein: a novel and promising marker of coronary hearth disease. *Clin Chem* 47: 403-411, 2001.
56. Liu Y, Coresh J, Eustace Ja y cols.: Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role inflammation and malnutrition. *JAMA* 291: 451-459, 2004.
57. Gordon BR, Parker Ts, Levine DM y cols.: Low lipid concentration in critical illness : implication for preventing and treating endotoxemia. *Crit Care Med* 24: 584-589, 1996.
58. Cano N, Di Costanzo-Dufetel J, Calaf R y cols.: Prealbumin-retinol-binding —protein— retinol complex in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 47: 664-667, 1988.
59. Raynaud —Simon A, Perin L, Meaume S y cols.: IGF-I, IGF-I-binding proteins and GH binding protein in malnourished elderly patients with inflammation receiving refeeding therapy. *Eur J Endocrinol* 146: 657-665, 2002.
60. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE: Nutritional regulation of the insulin —like growth factors. *Endocr Rev* 15: 80-101, 1994.
61. Kagan A, Altman Y, Zadik Z y cols.: Insulin-like growth factor I in patients on CAPD and haemodialysis: relationship to body weight and albumin level. *Adv Perit Dial* 11: 234-238, 1995.
62. Parker III TF, Wingard RL, Husni L y cols.: Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic haemodialysis patients. *Kidney Int* 49: 551-556, 1996.
63. Locatelli F, Fouque D, Heimbουργer O y cols.: Nutritional status in diálisis patients: a European consensus. *Nephrol Dial Transplant* 17: 563-572, 2002.
64. Ikizler TA, Hakim RM: Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50: 343-357, 1996.
65. Stevinkel P, Barany P, Chung SH y cols.: A comparative analysis of nutritional parameters as predictors of outcome in male and female ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1266-1274, 2002.
66. Wang J, Thornton JC, Kolensnik S y cols.: Anthropometry in body composition. An overview. *Ann NY Acad Sci* 904: 317-326, 2000.
67. De Onis, Habicht JP: Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr* 64: 650-658, 1996.
68. Vansant G, Van Gaal L, De Leeuw I: Assessment of body composition by skinfold anthropometry and bioelectrical impedance technique: a comparative study. *JPEN J Parent Enteral Nutr* 18: 427-429, 1994.
69. Weight-height relationship and Body Mass Index: Some observations from diverse populations collaboration. Diverse Populations Collaborative Group. *Am J Phys Anthropol* 128: 220-229, 2005.
70. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A: Validity of body mass index compared to other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 75: 978-985, 2002.
71. Pollok ML, Jackson AS: Research progress in validation of clinical method of assessing body composition. *Med Sci Sports Exerc* 16: 606-615, 1984.
72. Brodie D, Moscrip V, Hutcheon R: Body composition measurements: a review hydrodensitometry, anthropometry and impedance methods. *Nutrition* 14: 296-310, 1998.
73. Ellis KJ: Human body composition: *In vivo* methods. *Physiol Rev* 80 (2): 649-680, 2000.
74. Mattie J, Zarovich B, De Lorenzo A, Andreoli A, Katzarski K, Pan G, Withers P: Analytical assessment of the various bioimpedance methods used to estimate body water. *J Appl Physiol* 84: 1801-1816, 1998.
75. Evans L, Sugurbjorn A, Cureton K: Body composition estimates from multicomponent models using BIA to determine body water. *Med Sci Sports Exerc* 33: 839-845, 2001.
76. Bosy-Wesptal A, Danielzjk S, Dörhöfer RP, Piccoli A, Muller P: Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body composition analysis. *Am J Clin Nutr* 82: 60-68, 2005.
77. Bussoloto M, Ceccon A, Sergi G, Giantin V, Beninca P, Enzi G: Assessment of body composition in elderly: accuracy of bioelectrical impedance analysis. *Gerontology* 45: 39-43, 1999.
78. Piccoli A, Nescolarde LD, Rossell J: Análisis convencional y vectorial en la práctica clínica. *Nefrología XXII* (3): 228-238, 2002.
79. Dittmar M, Reber H: Evaluation of different methods for assessing intracellular fluid in healthy older people. A cross-validation study. *J Am Geriatr Soc* 50: 104-110, 2002.
80. Kushner RF: Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr* 11: 199-209, 1992.
81. Jacobs DO: Bioelectrical impedance analysis: implications for clinical practice. *Nutr Clin Pract* 12: 204-210, 1997.
82. Kushner RF, De Vries PMJM, Gudivaka R: Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of patients undergoing dialysis. *Am J Clin Nutr* 64 (Supl.): 503S-509S, 1996.
83. Chertow G, Lazarus JM, Lew NI y cols.: Bioimpedance norms for the haemodialysis population. *Kidney Int* 32: 1617-1621, 1997.

84. Barbosa Silva MCB, Barroas AJD, Cost CLA, Waitzberg DL, Heymsfield SB: Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition* 19: 422-426, 2003.
85. Coroas A, Oliveira J, Sampaio S, Borges C, Tavares I, Pestana M, Almeida M: Bioimpedance analysis highlights changes in body composition at early stages of impairment of kidney transplant function. *J Renal Nutr* 14: 157-163, 2004.
86. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitman BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AMWJ, Pichard C: Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis Part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 23: 1226-1243, 2004.
87. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitman BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AMWJ, Pichard C: Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis Part II: Utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 23: 1430-1453, 2004.
88. Kyle UG, Piccoli A, Pichard C: Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6: 387-393, 2003.
89. Seldgber O, Seldberg D: Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 86: 509-516, 2002.
90. Kyle UG, Genton L, Kasergard VL, Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C: Percentiles (10, 25, 75 and 90th) for Phase Angle (PhA), determined by bioelectrical impedance (BIA) in 2,740 healthy adult aged 20-75 yr. *Clin Nutr* 23: 758 (Abstract 125), 2004.
91. Scwenk A, Beisenherz A, Romer K y cols.: Phase angle from bioelectrical impedance remains an independent predictive marker in HVI-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 72: 496-501, 2000.
92. Tosso A, Piccoli A, Gusella M y cols.: Altered use electrical properties in luna cancer patients as detected by bioelectrical impedance vector analysis. *Nutrition* 16: 120-124, 2000.
93. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL y cols.: Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 80: 1634-1638, 2004.
94. Barbosa Silva MG, Barroas AJD: Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8: 311-317, 2005.
95. Koulman L, Jiménez C, Regal D, Bolliet P, Launay JC, Savourey G, Melin B: Use of bioelectrical impedance analysis to estimate body fluid compartments after acute variation of the body hydration level. *Med Sci Sports Exerc* 32: 857-864, 2000.
96. Ward LG, Donan D, Jebb SA: Evaluation of a new bioelectrical impedance instrument for prediction of body cell mass independently of height or weight. *Nutrition* 16: 745-750, 2000.
97. Armstrong LE: Hydration assessment techniques. *Nutr Rev* 63: S40-S54, 2005.
98. Cigarrán S, Barril G, Cirugeda A, Bernis C, Aguilera A, Sanz P, Herráez I, Alegre L, Selgas R. Hypoalbuminemia is also a marker of fluid excess determined by bioelectrical impedance parameters in dialysis patients. *Therapeutic Apheresis & Dialysis* 11 (2): 64-68, 2007.
99. Barak N, Wall-Alonso E, Cheng A, Sitrin MD: Use of bioelectrical impedance analysis to predict energy expenditure in hospitalized patients receiving nutrition support. *JPEN Parent Enter Nutrition* 27: 43-46, 2003.
100. Piccoli A, Pastori G, Guizzo M, Reveschini M, Naso A, Cascone C: Equivalent of information from single versus multiple frequency bioimpedance vector analysis in haemodialysis. *Kidney Int* 67: 301-313, 2005.
101. Kräemer M, Rode C, Wizemann V: detection limit of methods to assess fluid status in dialysis patients. *Kidney Int* 69: 1609-1620, 2006.
102. Detsky AS, Mclaughlin JR, Baker JP y cols.: What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parent Enteral Nutr* 11: 8-13, 1987.
103. Destky AS, Snalley PS, Chang J: Is this patient malnourished? *JAMA* 271: 54-58, 1994.
104. Acuña K, Portela M, Costa-Matos A y cols.: Nutricional assessment of adult patients admitted to a hospital of the Amazon region. *Nutr Hosp* 18: 138-146, 2003.
105. Barbosa-Silva MCG, Barroas AJD: Bioelectrical impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications. *Clin Nutr* 24: 830-838, 2005.
106. Martínez Olmos MA, Martínez Vázquez MJ, Martínez Puga E, del Campo Pérez V: Nutritional status study of inpatients in hospitals of Galicia. *Eur J Clin Nutr* 59: 938-946, 2005.
107. Raja R, Lim AV, Lim YP y cols.: Malnutrition screening in hospitalised patients and its implication on reimbursement. *Intern Med J* 34: 176-181, 2004.
108. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Hanci V, Derem E: Comparison of two nutritional assessment techniques in hospitalized patients. *Nutrition* 20: 428-432, 2004.
109. Barbosa Silva MCG, Barroas AJD: Subjective global assessment. Part I: a review of its validity after two decades of use. *Arq Gastroenterol* 39: 181-187, 2002.
110. Raguso CA, Maisonneuve N, Pichard C: Subjective global assessment (SGA): evaluation and follow-up of nutritional state. *Rev Med Suisse Romande* 124: 607-610, 2004.
111. Barbosa Silva MCG, Barroas AJD: Indications and limitations of the use of subjective global assessment in clinical practice: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9: 263-269, 2006.
112. Sabol VK: Nutrition assessment of the critically ill adult. *AACN clinical issues* 15: 595-606, 2004.
113. Blackburn GL, Bistran GL, Maini BS, Schalmm HT, Smith MF: Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *J Parent Enter Nutr* 1: 11-12, 1977.
114. Beale R: Paying attention to the gastrointestinal system is critical. *Curr Opin Crit Care* 12: 124-125, 2006.
115. Deitch EA, Adams C, Lu Q, Xu DZ: A time course study of the protective effect of mesenteric lymph duct ligation on haemorrhagic shock-induced pulmonary injury and the toxic effects of lymph from shocked rats on endothelial cell monolayer permeability. *Surgery* 129: 39-47, 2001.
116. Haslam D, Fang J: Enteral access for nutrition in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9: 155-159, 2006.
117. Doig GS, Simpson F: Early enteral nutrition in the critically ill: do we need more evidence or better evidence. *Curr Opin Crit Care* 12: 126-130, 2006.
118. Fiaccadori E, Maggiore U, Giacosa R, Rotelli C, Picetti E, Sagripanti S, Melfa L, Meschi T, Borghi L, Cabbasi A: Enteral nutrition in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 65: 999-1008, 2004.
119. Zaloga GP: Parenteral nutrition in adult inpatients with functioning gastrointestinal tracts: assessment of outcomes. *Lancet* 367: 1101-1111, 2006.
120. Sponsel H, Conger JD: Is parenteral nutrition therapy of value in renal patients? *Am J Kidney Dis* 25: 96-102, 1995.
121. Basi S, Pupim LB, Simmons EM y cols.: Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 289: F259-264, 2005.

NUTRICIÓN EN EL FRA Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS
Nutrición en el paciente con fracaso renal agudo (FRA)

122. Andreelli F, Jacquier D, Troy S: Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9: 124-130, 2006.
123. Druml W, Mitch WE: Metabolic abnormalities in acute renal failure. *Semin Dial* 9: 484-90, 1996.
124. Forni LG, Hilton PJ: Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *New Engl J Med* 336: 1303-1309, 1997.
125. Druml W: Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. *Kidney Int (Supl.)* 72: S56-S61, 1999.
126. Davies SP, Reaveley DA, Brown EA, Kox WJ: Amino acids clearances and daily losses in patients with acute renal failure treated with continuous arteriovenous hemodialysis. *Crit Care Med* 19: 1510-1515, 1991.
127. Bellomo R, Martin H, Parkin G, Love J, Kearley Y, Boyce N: Continuous arteriovenous haemodialfiltration in the critically ill: influence on major nutrient balance. *Intensive Care Med* 17: 399-422, 1991.
128. Metnitz PGH, Fischer M, Bartens C, Stelzer H, Lang T, Druml W: Impact of acute renal failure on antioxidant status in multiple organ failure. *Acta Scand Anaesth* 44: 236-240, 2000.
129. Story D, Ronco C: Trace elements and vitamin concentration and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 27: 220-223, 1999.
130. Fortin MC, Amyot SL, Geadah G, Leblanc M: Serum concentrations and clearances of folic acid and piridoxal -5-phosphatase during venovenous continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 25: 594-598, 1999.
131. Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B, Melfa L, Rotelli C, Borghetti A: Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal haemorrhage complicating acute renal failure. *Kidney Int* 59: 1510-1519, 2001.
132. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G, Borghetti A: Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 10: 581-593, 1999.
133. Kyle UG, Pirlich M, Schuetz T, Luebke HJ, Lochs H, Pichard C: Prevalence of malnutrition in 1,760 patients at hospital admission: a controlled population study of body composition. *Clinical Nutrition* 22: 473-481, 2003.
134. Mouser JF, Hak EB, Kuhl DA, Dickerson RN, Gaber LW, Hak LJ: Recovery from ischemic acute renal failure is improved with enteral compared with parenteral. *Crit Care Med* 25: 1748-1754, 1997.
135. Roberts PR, Black KW, Zaloga GP: Enteral feeding improves outcome and protects against glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1265-9, 1997.
136. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H y cols.: Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30: 2051-8, 2002.
137. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D, Stevinkel P, Mutsert R, Engfer M, Elia M: Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 46: 387-405, 2005.
138. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K y cols.: Prospective randomized trial to assess caloric and proteins needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 19: 909-16, 2003.
139. Scheneeweiss B, Graninger W, Stokenhuber S, Druml WL, Ferenci P, Eichinger S, Grimm G, Lagner AN, Lenz K: Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 52: 596-601, 1990.
140. Soop M, Forsberg G, Thorne A, Alvestrand A: Energy expenditure in postoperative multiple organ failure with acute renal failure. *Clin Nephrol* 31: 139-145, 1989.
141. Moreira da Rocha EE, Girard Alves V, Silva MH, Chiesa CA, Da Fonseca RB: Can measured resting energy expenditure be estimated by formulae in daily clinical nutrition practice? *Curr Opin Nutr Metab Care* 8: 319-328, 2005.
142. Chang LN: Nutritional support in acute renal failure. *Curr Opin Nutr Metab Care* 7: 207-212, 2004.
143. Barak N, Wall-Alonso E, Cheng A, Sitrin MD: Use of bioelectrical impedance analysis to predict energy expenditure of hospitalized patients receiving nutrition support. *J Parent Ent Nutr* 27: 43-46, 2003.
144. Moreira Da Rocha EE, Girard Alvéz V, Barcillos R: Indirect calorimetry: methodology, instruments and clinical application. *Curr Opin Nutr Metab Care* 9: 247-256, 2006.
145. AAR clinical practice guidelines: Metabolic measurement using indirect calorimetry during mechanical ventilation. American association of Respiratory Care. *Respir Care* 39: 1170-1175, 1999.
146. Dvir D, Cohen J, Singer P: Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clinical Nutr* 25: 37-44, 2006.
147. Shimizu MH, Araújo M, Borges SM, De Tolosa EM, Seguro AC: Influence of age and vitamin E on post-ischemic acute renal failure. *Exp Gerontol* 39: 825-830, 2004.
148. Bouffard Y, Viale JP, Annat G y cols.: Energy expenditure in acute renal failure patient mechanically ventilated. *Intensive Care Med* 13: 401-404, 1987.
149. Cahill GF, Jr. Starvation in man. *N Engl J Med* 282: 668-675, 1970.
150. Macías WI, Alaka KJ, Murphy MH, Miller ME, Clark WR, Mueller BA: Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *J Parenter Enteral Nutr* 20: 56-62, 1996.
151. Chima CS, Meyer L, Hummell L y cols.: Protein catabolic rate in patients with acute renal failure on continuous arteriovenous hemofiltration and total parenteral nutrition. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1516-1521.
152. Bellomo R, Seacombe J, Daskakis M y cols.: A prospective comparative study of moderate versus high protein intake for critically ill patients with acute renal failure. *Renal Failure* 19: 111-120, 1997.
153. Reid CL, Campbell IT: Nutritional and metabolic support in trauma, sepsis and critical illness. *Curr Anaesth Crit Care* 15: 336-349, 2004.
154. Klein CJ, Mosser-Veillon PB, Schweitzer A y cols.: Magnesium, calcium zinc, and nitrogen loss in trauma patients during continuous renal replacement therapy. *J Parent Enteral Nutr* 26: 77-93, 2002.
155. Bellomo R, Tan HK, Bhonagiri S y cols.: High protein intake during continuous hemodialfiltration: impact on amino acids and nitrogen balance. *Int J Artif Organs* 25: 261-268, 2002.
156. Scheinkestel CD, Adams F, Mahony L y cols.: Impact of increasing parenteral protein loads on amino acid level and balance in critically ill anuric patients on continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 19: 733-740, 2003.
157. Schloerb PR: Electronic Parenteral and Enteral nutrition. *J Parent Ent Nutr* 24: 23-29, 2000.
158. Kierdorf HP: The nutritional management of the patient with acute renal failure in the intensive care unit. *New Horiz* 3: 699-707, 1995.
159. Sabol VK: Nutrition assessment of the critically ill adult. AACN. *Clinical issue* 15: 595-606, 2004.
160. Casse KO, Cuddy PG, McGurk PD: Nutrition support in the critically ill patient. *Crit Care Nurs Q* 22: 75-89, 2000.

S. CIGARRÁN GULDRÍS

161. Franz M, Horl WH: Protein catabolism in acute renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 23: 189-193, 1997.
162. Moore LW, Acchiardo SR, Smith SO, Gaber AO: Nutrition in the crucial care settings of renal diseases. *Adv Renal Replace Ther* 3: 250-260, 1996.
163. Marin A, Hardy G: Practical implications of nutritional support during continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 4: 219-225, 2001.
164. Van der Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruynickx F, Schetz M, Vlassealers, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New Engl J Med* 345: 1359-1367, 2001.
165. Leverve X, Barnoud D: Stress metabolism and nutritional support in acute renal failure. *Kidney Int (Supl.)* 66: S62-S66, 1998.
166. Alvestrand A: Nutritional aspect in patients with acute renal failure/multiorgan failure. *Blood Purif* 14: 109-114, 1996.
167. Beale RJ, Schetz DJ, Bihari DJ: Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 27: 2799-2805, 1999.
168. Braga m, Giannotti L, Radaelli G y cols.: A prospective randomised double-blind phase III clinical study on perioperative immunonutrition. *Arch Surg* 134: 428-433, 1999.
169. Senkal M, Zuntobel V, Bauer K-H: Outcome and cost effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery. *Arch Surg* 134: 1309-1316, 1999.
170. Snyderman Ch, Kachman K, Molseed L y cols.: Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional supplement. *Laryngoscope* 109: 915-921, 1999.
171. Philpott M, Ferguson LR: Immunonutrition and cancer. *Mutation Research* 551: 29-42, 2004.
172. Grimble RF: Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 60: 389-397, 2001.
173. Grimble RF: Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 21: 216-222, 2005.
174. Montejó JC, Zarazaga A, López Martínez J, Urrutia G, Roqué M, Blesa AL, Celaya S, on behalf of SEMICYUC (Spanish Group): Immunonutrition in the intensive care unit: a systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 22: 221-233, 2003.
175. Duggan C, Gannon J, Walker WA: Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 75: 789-808, 2002.
176. Suchner U, Heyland DK, Peter K: Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr* 87: S121-S132, 2002.
177. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jai M, Su X, Suchner U: Should immunonutrition become routine in critically ill patients. *JAMA* 286: 944-953, 2001.
178. Proceedings from Summit on immune-enhancing enteral therapy. *J Parent Enter Nutr* S1-S63, 2001.
179. Sakurai Y, Oh-oka Y, Kato S, Suzuki S, Hayakawa M, Masui T, Yoshida I, Tomomura S, Mitsutaka S, Nakamura Y, Uyama I, Komori Y, Ochiai M: Effects of long-term continuous use of immune-enhancing enteral formula on nutritional and immunologic status in non-surgical patients. *Nutrition* 22: 713-721, 2006.
180. Howard L, Ashley C: Nutrition in the preoperative patient. *Annu Rev Nutr* 23: 263-282, 2003.
181. Martin CM, Doig GS, Heyland DK y cols.: Southwestern Ontario critical care research network. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *Can Med Assoc J* 170: 197-204, 2004.
182. Griffiths RD: Is parenteral nutrition really that risky in the intensive care unit? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7: 175-181, 2004.
183. Guoyao W, Meininger CJ, Knabe Da y cols.: Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 3: 59-66, 2000.
184. Radriazzani D, Bertolini G, Fachini R, Simini B, Bruzzone P, Zanforlin G, Tognoni G, Iapichino G. Early enteral immunonutrition vs parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006 obtenible en <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0238-y>.
185. McCowen KC, Bistrian BR: Immunonutrition: problematic or problem solving? *Am J Clin Nutr* 77: 764-770, 2003.
186. Barbul A: Arginine: biochemistry, physiology ad therapeutic implications. *J Parent Enter Nutr* 1986; 10: 227-238.
187. Efron D, Barbul A: Role of arginine in immunonutrition. *J Gastroenterol* 35 (Supl. 12): 20-23, 2000.
188. Van de Poll MCG, Soeters PB, Deutz NEP, Fearon KCH, Dejong CHC: Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. *Am J Clin Nutr* 79: 185-197, 2004.
189. Gulgorsky MS, Brodsky SV, Nori E: Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS. *Kidney Int* 61: 855-861, 2002.
190. Schwartz IF, Schwartz D, Traskonov M y cols.: L-Arginine transport is augmented through up-regulation of tubular CAT-2 mRNA in ischemic acute renal failure in rats. *Kidney Int* 62: 1700-1706, 2002.
191. Schneider R, Raff U, Vormberger N y cols.: L-Arginine counteracts nitric oxide deficiency and improves the recovery phase of ischemic acute renal failure in rats. *Kidney Int* 215-225, 2003.
192. Tsuei BJ, Bernard AC, Barksdale AR, Rockich AK, Meier CF, Kearney PA: Supplemental enteral arginine is metabolized to ornithine in injured patients. *J Surg Research* 123: 17-24, 2005.
193. Schramm L, La M, Heidebreder E y cols.: L-arginine deficiency and supplementation in experimental acute renal failure and in human kidney transplantation. *Kidney Int* 61: 1423-1432, 2002.
194. Hardy I, Alany R, Rusell B, Hardy G: Antimicrobial effects of arginine and nitrogen oxides and their potential role in sepsis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9: 225-232, 2006.
195. Kieft H, Roos AN, Van Drunen JD y cols. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 31: 524-532, 2005.
196. Bulus N, Cersosimo E, Ghisham F, Abumrad R: Physiologic importance of glutamine. *Metabolism* 38 (Supl.): 1-5, 1989.
197. Coster J, McCauley R, May J: Role of specific amino acids in nutritional support. *Anz J Surg* 73: 846-849, 2003.
198. Schloerb PR: Immune-enhancing diets: products, components and their rationales. *J Parent Enter Nutr* 25: 3-7, 2001.
199. Pithon Curi TC, Trezena AG, Tavares Lima W, Curi R: Evidence that glutamine is involved in neutrophil function. *Cell Biochem Funct* 20: 81-86, 2002.
200. Adibi SA: Renal assimilation of oligopeptides: physiological mechanism and metabolic importance. *Am J Physiol* 272: E 723-736, 1997.
201. Coëffier M, Dechelote P: The role of glutamine in intensive care unit patients: mechanism of action and clinical outcome. *Nutrition Reviews* 63: 65-69, 2005.
202. García de Lorenzo A, Zarazaga A, García Luna PP y cols.: Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: a systematic review. *Nutrition* 19: 805-811, 2003.
203. Breitkreutz R, Pittack N, Nebe CT, Schuster D, Brust J, Beichert M, Hack V, Daniel V, Edler L, Droge W: Improvement in immune function in HIV infection by sulphur supplementation: two randomized trials. *Journal of Molecular Medicine* 78: 55-62, 2000.

NUTRICIÓN EN EL FRA Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS
Nutrición en el paciente con fracaso renal agudo (FRA)

204. Wessner B, Strasser EM, Spittler A, Roth E: Effect of single and combined supply of glutamine, glycine, N-acetylcysteine and R,S-alpha-lipoic acid on glutathione content of myelomonocytic cells. *Clin Nutr* 22: 515-522, 2003.
205. Spapen H, Zhang H, Demanet C y cols.: Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock. *Chest* 113: 1616-1624, 1998.
206. Rank N, Mitchel C, Haertel C y cols.: N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 28: 3799-3807, 2000.
207. Paterson RL, Galley HF, Webster NR: Effect of N-Acetylcysteine on mononuclear leucocyte nuclear factor kappa B activation in patients with sepsis. *Br J Anaesth* 83: 170-171, 1999.
208. Dechelotte P, Hasselman M, Cynober L, Allauchiche B, Coeffier M, Hecketsweiler B, Merle V, Mazerolles M, Samba D, Guillou IM, Petit J, Mansoor O, Colas G, Cohendy R, Barnoud D, Czernichow P, Bleichner G: L-alanyl-L-glutamine dipeptide —supplemented total parenteral nutrition reduces infection complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 34: 598-604, 2006.
209. Novak I, Sramek V, Pitrova H y cols.: Glutamine and other amino acid losses during continuous venovenous hemodialfiltration. *Artif Organs* 21: 359-363, 1997.
210. Kuhlmann MK, Kohler H: Catabolism in acute renal failure: strategies for the application of amino acids. *Anesthetist* 49: 353-358, 2000.
211. Valencia E, Hardy G: Practicalities of glutathione supplementation in nutritional support. *Curr Opin Nutr Metab Care* 5: 321-326, 2002.
212. Watchler P, Koning W, Senkal M, Kemen M, Koller M: Influence of atotal parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma* 42: 191-198, 1997.
213. Hurt Rt, Matheson PJ, Mays Mp, Garrison RN: Immune-enhancing diet and cytokine expression during chronic sepsis: a immune-enhancing diet containing L-Arginine, fish oil, and RNA fragments promotes intestinal cytokine expression during chronic sepsis in rats. *J Gastrointest Surg* 10: 46-53, 2006.
214. Cadler PC: N-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease. *Ann Nutr Metab* 41: 203-234, 1997.
215. Grimble RF: Dietary lipids and the inflammatory response. *Proc Nutr Soc* 57: 535-542, 1998.
216. Calder PC: Dietary fatty acids and the immune system. *Lipids* 34 (Supl.): S137-S140, 1999.
217. Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE: A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med* 331: 1194-1199, 1994.
218. Thomas M: Specific management of IgA nephropathy: role of fish oil. *Nephrology* 11: S137-S140, 2006.
219. Grupo Italiano per lo Studio de la Sopravivenza nell'Infarto Miocárdico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 354: 447-455, 1999.
220. Burr MI, Fehily AM, Gilbert JF y cols.: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART) *Lancet* 2: 757-761, 1989.
221. Kris-Etherton P, Psota TL, Gebauer SK: Dietary Omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk. (review). *Am J Cardiol* 2006 (en prensa) obtenible en <http://doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.022>.
222. Mori TA, Woodman RJ: The independent effects of eicosapentanoic acid and docosahexapentanoic acid on cardiovascular risk factors in humans. *Curr Opin Nutr Metab Care* 9: 95-104, 2006.
223. Harris WS, Bulchandani D: Why do Omega-3 fatty acids lower serum tryglicerides. *Curr Opin Lipidol* 17: 387-393, 2006.
224. Festschrift B: Omega-3 fatty acids and hypertension in humans. *Clinical and Experiment Pharmacol and Physiol* 33: 842-846, 2006.
225. Ruijter HMD, Berecki G, Opthof T, Verkerk AO, Zock PL, Coronel R: Pro and antiarrhythmic proprieties of a diet rich in fish oil. *Cardiovascular Research* 2006 (en prensa) obtenible en <http://doi: 10.1016/j.cardiores.2006.06.14>
226. Mori TA: The effect of fish and fish-oil derived Omega-3 fatty acids on lipid oxidation. *Redox Report* 9: 193-197, 2004.
227. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J: Effects of Omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006 (en prensa) obtenible en <http://doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.012>
228. Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO, Milani RV: Fish Oil produce anti-inflammatory effects and improbé body weight in severe Herat failure. *J Hert Lung Transpl* 25: 834-838, 2006.
229. Svensson M, Schmidt EB, Jorgensen KA, Christensen JH on behalf of the OPACH study group: N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 780-786, 2006.
230. Kielar ML, Jeyarajah DR, Zhou XJ, Lu CY: Docosahexaenoic acid ameliorates murine ischemic acute renal failure and prevents increases in mRNA abundance for both TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase. *J Am Soc Nephrol* 14: 389-396, 2003.
231. Friedman A, Moe S: Review of the Effects of Omega-3 Supplementation in Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 182-192, 2006.
232. Cabrero A, Laguna JC, Vázquez M: Peroxisome proliferator activated receptors and the control of inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 1: 243-248, 2002.
233. Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH: Eicosapentanoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappa B activation. *J Am Coll Nutr* 23: 71-78, 2004.
234. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, Koch T: Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 34: 972-979, 2006.
235. Wanten G: An update on parenteral lipids and immune function: only smoke or is there any fire. *Curr Opin Nutr Metab Care* 9: 79-83, 2006.
236. Kim YJ, Kim HJ, No JK, Chung HY, Fernandes G: Anti-inflammatory action of dietary fish oil and caloric restriction. *Life Sci* 78: 2523-2532, 2006.
237. Grimble R: Fatty acids profile of modern lipid emulsion: scientific considerations for creating the ideal composition. *Clin Nutr* 1 (Supl. 1): 9-15, 2005.
238. Reimund JM, Rahmi G, Escalin G y cols.: Efficacy and safety of an olive oil based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 21: 445-454, 2005.
239. Thomas-Gibson S, Jawhari A, Atlan P y cols.: Safe and efficacious prolonged use of an olive oil based lipid emulsion (Clin Oleic) in chronic intestinal failure. *Clin Nutr* 23: 697-703, 2004.

S. CIGARRÁN GULDRÍS

240. Granato D, Blum S, Rossle C y cols.: Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cells functions *in vitro*. *J Parent Enteral Nutr* 24: 113-118, 2000.
241. Moussa M, Le Boucher J, García J y cols.: *In vivo* effects of olive oil-based lipid emulsion on lymphocyte activation in rats. *Clin Nutr* 19: 49-54, 2000.
242. Mechanick JI, Chioleró RL: Nutrition support in critically ill patients: switching to evidence based. *Curr Opin Nutr Metab Care* 9: 117-119, 2006.
243. Mayer K, Schaefer MB, Seeger W: Fish oil in the critically ill: from experimental to clinical data. *Curr Opin Nutr Metab Care* 9: 140-148, 2006.
244. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht E, Donahoe M, Albertson TE, Van Hoozen C, Wennberg AK, Nelson JL, Noursalehi M: Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linoleic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 27: 1409-1420, 1999.
245. Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, Hart J, Wennberg AK, Gadek JE: Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linoleic acid and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 31: 491-500, 2003.
246. Nelson JL, DeMichele SJ, Pacht ER, Wennberg AK: Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linoleic acid, and antioxidants on antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27: 98-104, 2003.
247. Singer P, ZolotarSKI V, Yussim Y cols.: renal effects of parenteral fish oil administered to heart-beating organ donors and renal —transplant recipients: a tolerance study. *Clin Nutr* 23: 597-603, 2004.
248. Galbán C, Montejó JC, Mesejo A y cols.: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28: 643-648, 2000.
249. Bertollini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, Zanforlin G, Tognoni G: Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 29: 834-840, 2003.
250. Llor X, Pons E, Roca A y cols.: The effects of fish oil, olive oil, oleic acid and linoleic acid on colorectal neoplastic processes. *Clin Nutr* 22: 71-79, 2003.
251. Scheinichen D, Jankowski M, Ruschulte H y cols.: Lack of influence of Omega-3 fatty acid-enriched lipids on apoptosis and secondary necrosis of cultured human lymphocytes. *Nutrition* 19: 441-445, 2003.
252. Schrepf R, Limmert T, Weber P y cols.: Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 363: 1441-1442, 2004.
253. Hamazaki T, Itomura M, Sawazaki S, Nagao Y: Anti-stress effects of DHA. *Biofactors* 13: 41-45, 2000.
254. Delarue J, Matzinger O, Binnert y cols.: Fish-oil prevents the adrenal activation elicited by mental stress in healthy men. *Diabet Med* 29: 289-295, 2003.
255. Genton L, Mühlebach S, Dupertuis YM, Pichard C: Ergonomic and economic aspects of total parenteral nutrition. *Curr Opin Nutr Metab Care* 9: 149-154, 2006.
256. Peterson J, Bihain BE, Bengtsson-Olivecrona G y cols.: Fatty acid control of lipoprotein lipase: a link between energy metabolism and lipid transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 909-913, 1990.
257. Schulzki C, Meertes N, Wenn A y cols.: Effects of a new type of lipid emulsion based on soybean oil, MCT, olive oil and fish (SMOF) in surgical patients. *Clin Nutr* 18: 27A, 1999.



CAPÍTULO 7.2

Concepto de aclaramiento extracorpóreo y fracción de aclaramiento extracorpóreo: conceptos farmacocinéticos y ajuste de dosis en técnicas continuas

J. Maynar

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria.

ABSTRACT

EXTRACORPOREAL CLEARANCE AND EXTRACORPOREAL CLEARANCE FRACTION: PHARMACOKINETIC BASES AND DRUG DOSING IN CONTINUOUS EXTRACORPOREAL TREATMENTS

Clearance, as a concept, reflects the amount of water cleaned of a substance in a time fraction. Extracorporeal way is one more. To know the amount of fluid cleaned, we need to assess the molecule concentration in the effluent, to compare it with plasmatic one and multiply it with the total effluent volume in a time unit.

$$Cl_x = [x]_{\text{effluent}} \times \text{Volume} / [x]_{\text{plasma}} \times \text{time} \quad (\text{mL/min})$$

Most of drugs are eliminated in any quantity through extracorporeal purification techniques (EPT). The clue is to know if this elimination has significant value, and implies reposition to ensure an appropriate treatment. It is accepted that a value of 25% of the overall elimination, imply a supplementation in drug doses.

Molecular size and protein binding are the most important characteristics to limit the transport through the membrane. There are only few drugs with size over the cut off of the membrane (40-50 KD). Then protein binding is the major limitation for most of drugs. Unbound fraction (a) is the only one allowed. Coexisting clearance ways are other factor to qualify the importance of the extracorporeal one. With other ways open, EPT could be less important than if there is no other. The concept is reflected in the extracorporeal clearance fraction. When it is over 25% the EPT imply a significant elimination of drug.

In an ideal scenery we must calculate doses based on plasma levels.

$$X_{\text{Dose}} = ([X]_{\text{target}} - [X]_{\text{actual}}) \times \text{Distribution Volume} \times \text{kg}$$

*When these levels are not available we can apply the equation Dose= Dnormal x FCI
In no toxic molecules, a 25% correction over the result is recommended to ensure appropriate treatment. **Grade of Recommendation C.***

The great variability in patients and in treatments makes plasma levels the gold standard.

RESUMEN

El concepto de aclaramiento (CI) no difiere se trate de productos finales del metabolismo celular o de fármacos. Cuando la vía de interés es la extracorpórea, ocurre de igual forma. Para calcular la cantidad de suero que limpiamos de una determinada molécula, en este caso fármaco, tendremos que conocer la concentración de la molécula en fluido que eliminamos, compararla con la plasmática, multiplicarla por el volumen obtenido de ese fluido y finalmente relacionarlo con la unidad de tiempo deseada. Así obtendremos el aclaramiento de cualquier molécula, generalmente expresado como mL/min, ya que las unidades de la magnitud concentración se eliminan de numerador y denominador.

$$CI_x = [x]_{\text{efluente}} \times \text{Volumen}_{\text{efluente}} / [x]_{\text{plasma}} \times \text{tiempo}$$

La mayoría de los fármacos se eliminan en mayor o menor medida mediante los tratamientos de depuración extracorpórea (TDE). La clave es saber si esa eliminación es significativa o no. Dicho de otra forma, saber si para obtener el objetivo terapéutico debemos reponer esa eliminación extraordinaria o no. Los trabajos basados en farmacodinamia relacionada con TDE son escasos. Son más abundantes los trabajos que intentan filiar la farmacocinética de diferentes moléculas cuando se añade una nueva vía de eliminación de moléculas. Por consenso se ha fijado que esta nueva vía de eliminación debe ser considerada como significativa cuando la eliminación mediante TDE suponga más del 25% del aclaramiento en condiciones normales. Los limitantes principales para que ese aclaramiento se alcance son:

El tamaño: la molécula debe ser inferior al punto de corte que supone el poro de las membranas (normalmente hasta 50.000 Daltons). Pocos son los fármacos que no cumplen este requisito.

Fracción no unida a proteínas: es la única que atraviesa la membrana, ya que las proteínas no pasan el punto de corte, y por tanto la única que se puede eliminar. A mayor fracción libre, mayor posibilidad de aclaramiento extracorpóreo.

Volumen de distribución: habla de la cantidad total de molécula presente en el organismo, por lo que a mayor volumen de distribución menor impacto.

Aclaramiento residual: el aclaramiento extracorpóreo significa una nueva vía de limpieza. Su importancia será mayor cuando las otras vías sean de escasa importancia o estén anuladas.

La relevancia final de estos principios se ve reflejada por el concepto de fracción de aclaramiento (F_{CI}), que relaciona lo que se produce mediante TDE con el aclaramiento en condiciones normales (CI_{normal})

$$F_{CI \text{ extracorpóreo}} = CI_{\text{extracorpóreo}} / CI_{\text{normal}}$$

Si éste es superior al 25% se debe aplicar una compensación de la pérdida de molécula.

El ideal es calcular la misma basada en niveles plasmáticos. Compensaremos la pérdida de niveles plasmáticos de fármaco, mediante el global de las vías de eliminación activas, con la fórmula:

$$\text{Dosis de X} = ([X]_{\text{deseada}} - [X]_{\text{actual}}) \times \text{Volumen de distribución} \times \text{kg}$$

Cuando los niveles de fármaco no están disponibles proponemos la siguiente metodología con **Grado de Recomendación C**:

1a. Conocer el *sieving coefficient* de la molécula «x»

$$S = \frac{([X]_{UF})}{([X]_A + [X]_V) / 2}$$

NUTRICIÓN EN EL FRA Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS

Concepto de aclaramiento extracorpóreo y fracción de aclaramiento extracorpóreo

1b. Si no conocemos el «s» podemos emplear la fracción α de la literatura.

2. Calcular el aclaramiento extracorpóreo (Cl_{EC}) de la molécula

$$Cl_{EC} = \frac{s \times \text{Volumen efluente}}{\text{tiempo}} \text{ (mL/min)}$$

3. Conocer por datos de la literatura el aclaramiento total en condiciones normales (Cl_{CN}) y el aclaramiento no renal (Cl_{NR})

4. Calcular la fracción de aclaramiento actual (FCl_{Actual}) en anuria

$$FCl_{Actual} = \frac{Cl_{Actual}}{Cl_{CN}} = \frac{Cl_{NR} + Cl_{EC}}{Cl_{CN}}$$

5. Ajustar la dosis normal a la fracción de aclaramiento actual.

$$D_{Actual} = D_{CN} \times FCl_{Actual}$$

6. Decidir aumentar intervalo agrupando dosis según el tipo de fármaco aumentando un 25% la dosis final si la molécula no es tóxica.

Existe una gran variabilidad interpaciente e intertécnica, lo que hace muy difícil dar una recomendación fija sobre como compensar la pérdida que supone un TDE de una determinada molécula valiosa. Esta sistemática que proponemos ha sido contrastada con series de casos publicados en la literatura (ver capítulo 7) y en la mayoría de las comparaciones es aplicable, pero no debe nunca desplazar a la posible medición de niveles plasmáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kroh UF: Drug administration in critically ill patients with acute renal failure. *New Horizons* 3: 748-759, 1995.
2. Golper TA, Marx MA: Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Kidney International* 53 (S66): 165-168, 1998.
3. Vincent HH: Drug clearance by continuous haemofiltration. *Blood Purif* 11: 99-107, 1993.
4. Maynar J, López J y Sánchez Izquierdo JA: Administración de Fármacos y de Nutrición Artificial en las TCRR. En: Maynar J y Sánchez-Izquierdo JA. Fallo Renal Agudo y Técnicas de Depuración Extracorpórea. Barcelona, Editorial EDIKA MED 177-191, 2001.

ACLARAMIENTO EXTRACORPÓREO

El aclaramiento (Cl) de una molécula no indica la cantidad de fármaco eliminado, sino el volumen corporal liberado de esa molécula por unidad de tiempo¹. Este concepto se refleja de igual forma en el aclaramiento extracorpóreo con el que mediante difusión y convección, fundamentalmente, vamos a limpiar una determinada cantidad de volumen corporal de una molécula diana. Como otras vías de aclaramiento la eficacia del tratamiento extracorpóreo estará determinada por el volumen de distribución y por los parámetros de cinética de la molécula ($T_{1/2}$, K_e y ABC)^{1,2}.

El aclaramiento eficaz de una molécula depende, en condiciones normales, de una vía renal (Cl_R) y otra no-renal (Cl_{NR}). La vía no renal principalmente está representada por el circuito enterohepático, aunque también puede participar la piel, la saliva, etc. En el marco de los tratamientos de depuración extracorpórea (TDE) se añade la vía extracorpórea (Cl_{EC}), siendo el Cl de una molécula la suma de las tres^{1,2}:

$$Cl = Cl_R + Cl_{NR} + Cl_{EC}$$

En el aclaramiento renal tenemos tres componentes: filtración glomerular, excreción tubular y reabsorción tubular. Los fenómenos de eliminación de moléculas que ocurren en la hemofiltración (HF) reproducen los de la filtración glomerular³. Así los fármacos con aclaramiento igual al de la inulina, son los únicos que se pueden dosificar extrapolando directamente los datos Cl_{EC} por HF. Las moléculas con un GFR superior al 30% del Cl total tendrán también un Cl_{EC} significativo⁴.

Los fenómenos de difusión de los túbulos renales están parcialmente reproducidos por los mecanismos de depuración de la hemodiálisis (HD), pero sin fenómenos de secreción y reabsorción motivo por el que el efluente tiene características séricas perdiéndose así cantidades importantes de sustancias valiosas: nutrientes, fármacos^{2...}

La importancia de la colaboración de de esta nueva ruta de depuración dependerá de diferentes factores (tabla I) pero es la fracción de aclaramiento extracorpóreo la que sirve de indicador de la importancia de esta vía respecto a las otras funciones. La fracción de aclaramiento extracorpóreo ($F_{Cl_{EC}}$) de un fármaco en un determinado TCDE, respecto a su dosificación en condiciones normales, se obtiene dividiendo el Cl_{EC} por el Cl en condiciones normales, aclaramientos no renal y renal^(2,3,5,6)

$$F_{Cl_{EC}} = \frac{Cl_{EC}}{Cl_{NR} + Cl_R} = \frac{\alpha \times Q_{uf+d}}{Cl_{NR} + Cl_R}$$

Tabla I. Determinantes de la eficacia en la eliminación de moléculas de la ruta extracorpórea

Dependientes de la MOLÉCULA	Volumen de distribución Fracción unida y no unida a proteínas Peso molecular Carga iónica
Dependientes del PACIENTE	Medio interno Tratamiento con otros fármacos Aclaramiento real
Dependientes de la TCDE	Permeabilidad de la membrana Capacidad de adsorción Depósito de proteínas Convección Difusión

Si el F_{EC} es superior al 25% se asume que es significativa a la hora de calcular dosis de fármacos^{2,3}.

CONCEPTOS FARMACOCINÉTICOS QUE INFLUYEN EN LA DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN TRATAMIENTOS CONTINUOS

Tamaño molecular

En el caso de los fármacos es un determinante menor, ya que su P_m (< 1.500 Daltons) se encuentra muy por debajo del tamaño de los poros de las membranas de las TCDE (40.000 a 60.000 Daltons)²⁻⁹.

Excepción: drotrecogin alfa (> 50.000 Daltons).

Unión a proteínas

La fracción de fármaco no unida a proteínas plasmáticas (α) es la fracción farmacológicamente activa, metabolizable y excretable. Es además la fracción que se puede eliminar mediante TCDE, y se correlaciona bien con S ^{3,4,7,8}.

Es el otro de los determinantes mayores del aclaramiento extracorpóreo Cl_{EC} ^{3,4}, ya que las proteínas no pasan las membranas que empleamos en los TCDE.

Carga eléctrica del fármaco

El efecto Gibbs-Donnan, proteínas negativamente cargadas (albúmina) que captan cationes, también disminuye el transporte transmembrana¹⁰. En algunos casos este es el motivo de que α no se corresponda con la fracción de filtración (S), si bien es un determinante menor de que las drogas no se depu-

NUTRICIÓN EN EL FRA Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS

Concepto de aclaramiento extracorpóreo y fracción de aclaramiento extracorpóreo

ren por TCDE⁴. Ejemplos son las drogas policatiónicas como la gentamicina ($\sigma = 0,95$, $S = 0,8$), o a la inversa, con drogas, aniónicas como las cefalosporinas (cefotaxima con $\sigma = 0,62$ y $S = 1,05$ y ceftriaxona con $\sigma = 0,15$ y $S = 0,20$)⁴.

Sieving coefficient

Representa la proporción de una determinada molécula que atraviesa una determinada membrana y se expresa como S ^{3,10}.

Si una molécula pasa libremente la membrana tendrá un S de 1, y si la membrana es impermeable a una molécula, ésta tendrá un S de 0^{3,6-8}.

Para su cálculo se aplica la fórmula:

$$S = \frac{C_{uf}}{(C_{art} + C_{vena}) / 2}$$

Donde C_{uf} , C_{art} y C_{vena} representan la concentración de la molécula en el ultrafiltrado, la línea arterial y la línea venosa. Golper y otros autores han demostrado una correcta equivalencia de la fórmula número 1 con C_{uf} / C_{art} ($r = 0,9$) en hemofiltración continua arteriovenosa^{6,7,10}.

El cálculo de S se puede alterar por: mala técnica, cambio de unión a proteínas (Donnan-Gibbs), o escaso número de muestras, cambios inferiores a 0,1 no son importantes^{3,10}.

Su determinante principal es la fracción no unida a proteínas, ya que las proteínas no se filtran^{4,7,8,10,11}. Para 49 drogas estudiadas $S \approx \alpha$ con $r = 0,74$ ⁶⁻⁸.

Volumen de distribución

Cuanto mayor sea el Vd Volumen de distribución menor será la proporción de droga en el compartimento central y menos significativa será la cantidad eliminada mediante circuitos extracorpóreos^{6,7}. Éste es otro de los determinantes mayores de la significación del aclaramiento extracorpóreo (Cl_{EC})^{4,10}.

La digoxina tiene un Cl_{EC} bajo ya que la fracción en plasma muy pequeña⁴. Esto ocurre a pesar de la facilidad que tiene para atravesar las membranas de la TCDE por su P_m y su σ .

Es importante tener en cuenta que algunos fármacos varían su Vd en pacientes críticos. Así cefotaxima, ciprofloxacino y piperacilina aumentan su Vd disminuyendo su Cl_{EC} ^{2,4}. Este fenómeno se puede exacerbar con el tiempo^{3,4}.

A pesar de que el Vd es un limitante, en ausencia de otras rutas de eliminación, el aclaramiento extracorpóreo puede cobrar importancia. En este caso el factor tiempo es importante para conseguir que la molécula, que inicialmente no está intravascular, consiga pasar al compartimento central y desde éste ser eliminada⁶.

Interacciones membrana-fármaco

Es un determinante menor de dudosa importancia clínica^{3,4}. Esto disminuye el S hasta la saturación de la membrana⁶.

El más estudiado es la adsorción de Aminoglicosidos en AN69. Un filtro de Hospal® puede adsorber 20 mg de tobramicina⁸. También se ha observado con otros aminoglicosidos^{3,4,12}.

DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN TRATAMIENTOS CONTINUOS DE DEPURACIÓN EXTRACORPÓREA

Actualmente podemos encontrar diferentes guías para calcular la dosis de mantenimiento. La dosis de carga no hay que ajustarla.

$$D = C_{deseada} \times Vd \times Kg$$

Aunque el Vd del paciente pueda estar alterado se emplean dosis estándar¹⁰.

Dosificación de mantenimiento basada en fracción de aclaramiento extracorpóreo

La variabilidad a la que están sujetos los cálculos realizados en voluntarios sanos e incluso los realizados en pacientes críticos (tabla II) no se pueden extrapolar a nuestro paciente³, debiendo ser el *método ideal la monitorización de los niveles plasmáticos* para aquellos fármacos con ventana terapéutica estrecha. Para aquellos antimicrobianos en los que no tenemos la posibilidad de conocer los niveles plasmáticos, podemos emplear fórmulas que tienen como base el cálculo de la fracción de aclaramiento, que en el caso de drogas con perfil poco tóxico se puede superar hasta en un 30%.

La fracción de aclaramiento extracorpóreo ($F_{Cl_{EC}}$) de un fármaco en un determinado TDE, respecto a su aclaramiento en condiciones normales, se obtiene dividiendo el Cl_{EC} por el Cl que determinó la dosis en condiciones normales, aclaramientos no renal y renal^{2,3,5,6}.

Tabla II. Causas de alteraciones en Vd, α y Cl en el paciente crítico, que implican limitaciones de los cálculos empíricos de dosificación

Volumen de distribución	Agua corporal total Perfusión tisular Unión a proteínas Liposolubilidad Cambios del pH Transporte activo
Fracción libre (α)	Concentración plasmática pH Uremia Ácidos grasos libres Bilirrubina Otras drogas
Aclaramiento enterohepático	Perfusión hepática Capacidad metabólica

$$F_{EC} = \frac{Cl_{EC}}{Cl_{NR} + Cl_R} = \frac{\alpha \times Q_{efluente}}{Cl_{NR} + Cl_R}$$

Una vez obtenida la $F_{Cl_{EC}}$, la dosis la obtendremos modificándola en función del aclaramiento en el momento de la administración del fármaco^{2,5,6}.

Si a un aclaramiento normal le corresponde una determinada dosis, al aclaramiento actual (no renal y extracorpóreo) le corresponderá una dosis proporcional¹³.

$$\frac{Cl_{CN}}{Cl_{Actual}} = \frac{D_N}{D_{Actual}}$$

$$D_{Actual} = D_N \times (Cl_{Actual} / Cl_{CN})$$

Donde D_{Actual} es la dosis a administrar, D_N es la dosis en condiciones normales, Cl_{Actual} es el aclaramiento en el momento de la dosis y Cl_{CN} es el aclaramiento con el que se dosifica la D_N . En términos de fracción de aclaramiento podríamos expresarlo como:

$$D_{Actual} = D_N \times F_{Cl_{Actual}}$$

Si desarrollamos las fórmulas previas con los parámetros que conocemos:

$$D_{Actual} = D_N \times (F_{Cl_{NR}} + F_{Cl_{EC}})$$

$$D_{Actual} = D_N \times \left(\frac{Cl_{NR}}{Cl_{CN}} + \frac{\alpha \times Q_{uf}}{Cl_{CN}} \right)$$

Kroh y cols. ha objetivado un buen comportamiento de esta fórmula en pacientes críticos, con dosificaciones correctas en un 85% \pm 5%⁸.

Dosificación según niveles plasmáticos

La siguiente fórmula la podremos aplicar en aquellos fármacos en los que podamos monitorizar las concentraciones plasmáticas basándonos en principios farmacocinética básica.

Si conocemos el nivel plasmático actual de un fármaco podemos dosificarlo según el nivel deseado como objetivo terapéutico^{2,4,6,10}.

$$D = (C_{deseada} - C_{actual}) \times Vd \times Kg$$

Donde $C_{deseada}$ y C_{actual} son las concentraciones plasmáticas deseada y actual. El doctor Golper reconoce los errores que se pueden derivar al extrapolar los datos de la literatura de Vd con el Vd del paciente tratado, pero señala que éstos se ven controlados con la repetición de extracciones⁶.

SISTEMÁTICA PARA CÁLCULO DE DOSIS EN TCDE SEGÚN FRACCIÓN DE CL

- 1a. Conocer el *sieving coefficient* «s» de la molécula «x»

$$S = \frac{([X]_{UF})}{([X]_A + [X]_V) / 2}$$

- 1b. Si no conocemos el «s» podemos emplear la fracción α de la literatura (tabla II)

2. Calcular el aclaramiento extracorpóreo (Cl_{EC}) de la molécula

$$Cl_{EC} = \frac{s \times \text{Volumen efluente}}{\text{tiempo}} \text{ (mL/min)}$$

3. Conocer por datos de la literatura (tabla II) el aclaramiento total en condiciones normales (Cl_{CN}) y el aclaramiento no renal (Cl_{NR})

4. Calcular la fracción de aclaramiento actual ($F_{Cl_{Actual}}$) en anuria

$$F_{Cl_{Actual}} = \frac{Cl_{Actual}}{Cl_{CN}} = \frac{Cl_{NR} + Cl_{EC}}{Cl_{CN}}$$

5. Ajustar la dosis normal a la fracción de aclaramiento actual

$$D_{Actual} = D_{CN} \times F_{Cl_{Actual}}$$

NUTRICIÓN EN EL FRA Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS
 Concepto de aclaramiento extracorpóreo y fracción de aclaramiento extracorpóreo

Tabla III. Fracciones de aclaramiento extracorpóreo en tratamientos continuos de depuración extracorpórea con ultrafiltrado y/o dializador de 1, 1,5 y 2 litros hora. La dosificación se calcula multiplicando el valor de cada casilla por la dosis normal del antimicrobiano. Ejemplo: TCDE con Qefl 2 L/h en paciente en anuria que precisa tratamiento con gentamicina 7 mg/kg/día. La dosis actual será $7 \times 0,37 = 2,6$. Siendo un antimicrobiano concentración dependiente su dosificación podría ser 5,2 mg/kg/48 horas ó 6,5 mg/kg/60 horas. Los cálculos se comparan con dosificaciones según artículos publicados. Los fármacos en los que se recomienda realizar niveles se marcan con \surd . La coincidencia con las formulaciones empíricas se marcan con = si son equivalentes y con \uparrow si es mayor en los artículos que en las fórmulas empíricas. Todas las diferencias se compensan si se aplica la elevación de dosis en un 25% en fármacos no tóxicos.

Antimicrobiano	FCI (%) con TCDE y anuria			Dosis según bibliografía			Niveles plasmáticos	Coincidencia con empírica
	Qefl 1 L/h	Aefl 1,5 L/h	Qefl 2 L/h	Dosis (mg)	Intervalo (h)	Cita		
Acyclovir	0,51	0,56	0,62					
Amikacina	0,24	0,33	0,42				\surd	
Ampicilina	0,36	0,41	0,46					
Aztreonam	0,33	0,45	0,51					
Cefalotina	0,11	0,13	0,16					
Cefamandol	0,19	0,2	0,21					
Cefazolina	0,27	0,4	0,52					
Cefepime	0,22	0,3	0,37	1.000	12	14;15		=
Cefotaxima	0,2	0,24	0,27					
Cefoxitina	0,07	0,08	0,08					
Ceftazidima	0,18	0,24	0,3	2.000	8	16;17		\uparrow
Ceftriaxona	0,5	0,57	0,65	2.000-3.000	24	18;19;20		\uparrow vs =
Cefuroxima	0,22	0,29	0,36					
Ciprofloxacino	0,5	0,5	0,5	600-800	24	21;22;23		=
Estreptomina	0,18	0,21	0,23					
Fluconazol	1	1,4	1,77	400	12	24		=
Fosfomicina	0,3	0,42	0,5					
Ganciclovir	0,21	0,27	0,32	5 mg/kg	24-48	25;26	\surd	=
Gentamicina	0,2	0,29	0,37				\surd	
Imipenem	0,31	0,35	0,38	1.000-2.000	24	27;28		=
Levofloxacino	0,27	0,3	0,34	500-250	24-12	22;29		\uparrow vs =
Linezolid	0,75	0,8	0,85	600		30;31		=
Meropenem	0,2	0,23	0,26	500-1.000	8	32;33;34		\uparrow vs =
Metronidazol	0,82	1,02	1,21	500	8	35		\uparrow vs =
Piperacilina	0,54	0,57	0,59	4.000	8	36;37;38		\uparrow vs =
Sulfometoxazol	0,39	0,49	0,58					
Teicoplanina	0,4	0,48	0,55	200-400	24	39;40	\surd	\uparrow vs =
Tetraciclina	0,2	0,25	0,3					
Tobramicina	0,19	0,27	0,34				\surd	
Trimetoprima	0,25	0,27	0,3					
Vancomicina	0,31	0,36	0,42	200-400	12	41;42	\surd	=

6. Decidir aumentar intervalo agrupando dosis según el tipo de fármaco.

En la tabla III se detallan F_{Clactual} en pacientes con anuria y diferentes dosis de efluente. Sabiendo que el efluente es el ultrafiltrado y/o el dializador que obtenemos en el tratamiento continuo de depuración extracorpóreo. Se pueden ver también dosis recomendadas en diferentes series de casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman Gilman A: Las bases farmacológicas de la terapéutica 8ª ed. Bogotá/Buenos Aires: Panamericana 1991.

2. Kroh UF: Drug administration in critically ill patients with acute renal failure. *New Horizons* 3: 748-759, 1995.
3. Schetz M: Pharmacokinetics of continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 21: 612-620, 1995.
4. Golper TA, Marx MA: Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Kidney International* 53 (S66): 165-168, 1998.
5. Joos B: Pharmacokinetics of antimicrobial agents in anuric patients during continuous venovenous haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1582-1585, 1996.
6. Bressolle F y cols.: Clinical pharmacokinetics during continuous haemofiltration. *Clin Pharmacokinet* 26 (6): 45-471, 1994.
7. Golper TA: Drug removal during continuous arteriovenous hemofiltration: theory and clinical observations. *International J Artif Organs* 8 (6): 307-312, 1985.
8. Golper TA y cols.: Drug removal during continuous renal replacement therapies. *Dialysis y Transplantation* 22 (4): 185-212, 1993.

9. Vincent HH: Drug clearance by continuous haemofiltration. *Blood Purif* 11: 99-107, 1993.
10. Bickley SK: Drug dosing during continuous arteriovenous hemofiltration. *Clinical Pharmacy* 7: 198-206, 1988.
11. Sanz C: Corrección de dosis de fármacos en pacientes en hemofiltración. *Clínica Española* 198: 70-76, 1998.
12. Wolter K: Teicoplanin pharmacokinetics and dosage recommendations in chronic hemodialysis patients and in patients undergoing continuous veno-venous hemodialysis. *Clinical nephrology* 42: 389-397, 1994.
13. Maynar J, López J, Sánchez Izquierdo JA: Administración de Fármacos y de Nutrición Artificial en las TCCR. En: Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA. Fallo Renal Agudo y Técnicas de Depuración Extracorpórea. Barcelona, Editorial EDIKA MED 177-191, 2001.
14. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I: Pharmacokinetics of cefepime during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 3148-3155, 2001.
15. Isla A, Gascon AR, Maynar J, Arzuaga A, Toral D, Pedraz JL: Cefepime and continuous renal replacement therapy (CRRT): *in vitro* permeability of two CRRT membranes and pharmacokinetics in four critically ill patients. *Clinical Therapeutics* 27 (5): 599-608, 2005.
16. Traunmuller F, Schenk P, Mittermeyer C, Thalhammer-Scherrer R, Ratheiser K, Thalhammer F: Clearance of ceftazidime during continuous veno-venous haemofiltration in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 49: 129-134, 2002.
17. Isla A, Arzuaga A, Maynar J, Gascon AR, Solinis MA, Corral E, Pedraz JL: Determination of ceftazidime and cefepime in plasma and dialysate-ultrafiltrate from patients undergoing continuous veno-venous hemodiafiltration by HPLC. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis* 39 (5): 996-1005, 2005.
18. Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong EL, Gin T: The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 47: 421-429, 2001.
19. Kroh UF, Lennartz H, Edwards DJ, Stoeckel K: Pharmacokinetics of ceftriaxone in patients undergoing continuous veno-venous hemofiltration. *J Clin Pharmacol* 36: 1114-1119, 1996.
20. Matzke GR, Frye RF, Joy MS, Palevsky PM: Determinants of ceftriaxone clearance by continuous veno-venous hemofiltration and hemodialysis. *Pharmacotherapy* 20 (6): 635-43, 2000.
21. Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, Rickard CM, Daley PJ: Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 27: 665-672, 2001.
22. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I: Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 2949-2954, 2001.
23. Bellmann R, Egger P, Gritsch W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Dünzendorfer S, Wiedermann ChJ: Pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with acute renal failure undergoing continuous veno-venous haemofiltration: influence of concomitant liver cirrhosis. *Acta Med Austriaca* 29 (3): 112-6, 2002.
24. Yagasaki K, Gando S, Matsuda N, Kameue T, Ishitani T, Hirano T, Iseki K: Pharmacokinetics and the most suitable dosing regimen of fluconazole in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 29: 1844-1848, 2003.
25. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Hayakawa T, Nakanishi Y: Pharmacokinetics and clearance of ganciclovir during continuous hemodiafiltration. *Crit Care Med* 26 (1): 184-7, 1998.
26. Kishino S, Takekuma Y, Sugawara M, Shimamura T, Furukawa H, Todo S, Miyazaki K: Liquid chromatographic method for the determination of ganciclovir and/or acyclovir in human plasma using pulsed amperometric detection. *J Chromatogr* 780: 289-294, 2002.
27. Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 2421-2428, 2005.
28. Tegeder I, Bremer F, Oelkers R, Schobel H, Schuttler J, Brune K, Geisslinger G: Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in critically ill patients undergoing continuous veno-venous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 41 (12): 2640-5, 1997.
29. Hansen E, Bucher M, Jacob W, Lemberger P, Kees F: Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med* 27: 371-375.
30. Meyer B, Kornek GV, Nikfardjam M, Karth GD, Heinz G, Locker GJ, Jaeger W, Thalhammer F: Multiple-dose pharmacokinetics of linezolid during continuous veno-venous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 56: 172-179, 2005.
31. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Parenti E, Picetti E, Sagripanti S, Manini P, Andreoli R, Cabassi A: Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous veno-venous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 32: 2437-2442, 2004.
32. Kuti JL, Nicolau DP: Derivation of meropenem dosage in patients receiving continuous veno-venous hemofiltration based on pharmacodynamic target attainment. *Chemotherapy* 51: 211-216, 2005.
33. Isla A, Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA, Gascon AR, Arzuaga A, Corral E, Pedraz JL: Meropenem and continuous renal replacement therapy: *in vitro* permeability of 2 continuous renal replacement therapy membranes and influence of patient renal function on the pharmacokinetics in critically ill patients. *J Clin Pharmacol* 45 (11): 1294-304, 2005.
34. Tegeder I, Neumann F, Bremer F y cols.: Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous veno-venous hemofiltration. *Clin Pharmacol Ther* 65: 50-57, 1999.
35. Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clin Pharmacokinet* 36: 353-373, 1999.
36. Valtonen M, Tiula E, Takkunen O, Backman JT, Neuvonen PJ: Elimination of the piperacillin/tazobactam combination during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 48: 881-885, 2001.
37. Van der Werf TS, Mulder PO, Zijlstra JG, Uges DR, Stegeman CA: Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients with renal failure, treated with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH). *Intensive Care Med* 23: 873-877, 1997.
38. Arzuaga A, Maynar J, Gascón AR, Isla A, Corral E, Fonseca F, Sánchez-Izquierdo JA, Rello J, Canut A, Pedraz JL: Influence of renal function on the pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in intensive care unit patients during continuous veno-venous hemofiltration. *J Clin Pharmacol* 45 (2): 168-76, 2005.
39. Thalhammer F, Rosenkranz AR, Burgmann H, Graninger W, Hollenstein U, Schenk P, Thalhammer-Scherrer R, Traindl O, Horl WH, Breyer S: Single-dose pharmacokinetics of teicoplanin during hemodialysis therapy using high-flux polysulfone membranes. *Wien Klin Wochenschr* 109: 362-365, 1997.
40. Yagasaki K, Gando S, Matsuda N y cols.: Pharmacokinetics of teicoplanin in critically ill patients undergoing continuous

NUTRICIÓN EN EL FRA Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS
Concepto de aclaramiento extracorpóreo y fracción de aclaramiento extracorpóreo

- hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 29: 2094-2095, 2003.
41. DelDot ME, Lipman J, Tett SE: Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous veno-venous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 58: 259-268, 2004.
42. Boereboom F, Ververs F, Blankestijn P, Savelkoul T, Van Dijk A: Vancomycin clearance during continuous veno-venous haemofiltration in critically ill patients. *Intensive Care Med* 25: 1100-1104, 1999.

TEMA 8

FRA en Pediatría

- **Fracaso renal agudo en el paciente pediátrico**



CAPÍTULO 8

Fracaso renal agudo en el paciente pediátrico

N. Gallego* y P. Dorao**

*Hospital Ramón y Cajal. **Hospital La Paz. Madrid.

ABSTRACT

ACUTE RENAL FAILURE IN PEDIATRICS

Acute Renal Failure (ARF) in childhood can be defined as a sudden decrease of renal function enough to increase serum creatinine (SCr) more than two fold normal value for age and sex matched controls and always above 1 mg/dl, in patients with previously normal renal function. Most patients have oliguria, which is considered as an urine output less than 0.5 ml/Kg/h. for more than 4 hours, resistant to volume repletion, dopamine and/or furosemide.

Episodes of ARF are usually divided into pre-renal and renal. The former are those whose clinical history and situation suggest renal hypoperfusion and, in addition, they have a Renal Failure Index and Fractional Excretion of Na <1 if aged over one month and < 2.5 below this age.

ARF is uncommon in childhood and its incidence is hard to define, in a prospective and multicentre study performed in Madrid, it was 2.7 cases per million inhabitants per year

The causes of ARF vary with age and malformative disorders are more frequent in younger children.

The outcome of patients is severe and mortality is related to the underlying disease, the clinical situation of the patient, as well as the number and characteristics of the complications. The mortality scores used in Intensive Care Units are usually applied to predict the evolution. It is widely accepted that prognosis in childhood is better than in adults (25% vs 50%), but the studies are difficult to compare because they deal with specific age or etiologic groups or are based on different definitions of ARF.

As availability of equipment designed for children has increased, all means of dialytic support can be applied to the pediatric patient.

Peritoneal dialysis was previously the preferred therapy but extracorporeal techniques are being increasingly used and the choice of dialysis therapy depends on the clinical circumstances and expertise available

Peritoneal dialysis is a continuous therapy that requires neither anticoagulation nor vascular access and can be used in hemodynamically unstable patients of all ages, including neonates. For more stable children with ARF intermittent acute hemodialysis remains the best choice. Hemofiltration is more effective than peritoneal dialysis and is usually preferred in patients who are hemodynamically unstable or where continuous removal of extracellular volume or toxins is desired.

The goal of this chapter is to provide practical information of the conservative ARF management and advantages and disadvantages of available dialysis modalities.

RESUMEN

FRACASO RENAL AGUDO EN PEDIATRIA

El FRA en los niños puede ser definido como un brusco descenso de la función renal o bien, un incremento de la creatinina sérica por encima de dos veces los valores normales para su edad y sexo y siempre que el incremento sea superior a 1 mg/dl en pacientes con función renal previa normal. La mayoría de los pacientes tiene oliguria, que se considera cuando la diuresis es menor de 0.5 ml/Kg/h durante más de 4 horas, resistente a la replección de volumen, la dopamina o furosemida.

Los episodios de FRA son frecuentemente divididos en prerrenales y renales. Los primeros cuando la historia clínica y la situación sugiera una hipoperfusión renal y a la que se añade una excreción fraccional de sodio inferior a 1 si el niño tiene más de 1 mes, o inferior a 2.5 si es menor de 1 mes.

El FRA es poco frecuente en niños y esta incidencia es difícil de definir. En un estudio prospectivo, multicéntrico realizado en Madrid esta resultó 2,7 casos por millón de habitantes y año.

Los casos de FRA varían con la edad y las malformaciones y son más frecuentes en los más jóvenes.

El pronóstico de estos pacientes no es bueno y la mortalidad varía con la causa desencadenante, la situación clínica del paciente, así como del número y características de las complicaciones. Los indicadores de mortalidad usados en las unidades de cuidados intensivos son habitualmente usados para predecir la evolución. Sin embargo el pronóstico de los niños es mejor que el de los adultos (25% vs 50%), pero los estudios son difíciles de comparar pues existen diferencias de edad concreta, o son diferentes las etiologías o son diferentes las definiciones que se proponen para FRA.

Como se han diseñado equipos específicos para niños, todos los medios de diálisis pueden ser usados en el paciente pediátrico.

La diálisis peritoneal fue la forma preferida, pero el uso de las técnicas extracorpóreas está creciendo y la elección de la técnica de diálisis depende de las circunstancias clínicas y la experiencia del personal. La diálisis peritoneal es una técnica continua que no requiere ni anticoagulación, ni acceso vascular y puede ser usada si existe inestabilidad hemodinámica en cualquier edad incluidos neonatos. Para niños más estables con FRA el uso de hemodiálisis intermitente es la mejor elección. La hemofiltración es más efectiva que la peritoneal y es preferible en aquellos pacientes que están inestables hemodinámicamente o en los que se pretende una extracción continua del volumen extracelular o de toxinas.

El propósito de este capítulo es dar información práctica en el tratamiento conservador del FRA y analiza las ventajas y desventajas de las diferentes técnicas de diálisis.



DEFINICIÓN DE FRA Y TERMINOLOGÍA

Definición

El fracaso renal agudo (FRA) es el deterioro brusco de la función renal suficiente como para no poder mantener la estabilidad del medio interno y producir un aumento de los productos nitrogenados: creatinina (Cr) y urea séricas. Los valores normales de creatinina en sangre varían con la edad¹ (tabla I).

Una definición del FRA en la infancia podría ser la elevación de la Cr sérica como mínimo al doble del valor normal para la edad del enfermo y siendo siempre superior a 1 mg/dl².

La oliguria se define de modo variable: como diuresis inferior a 1 ml/kg/h para algunos autores o como menor de 0,5 ml/kg/h para otros.

El valor del filtrado glomerular, medido por el aclaramiento de Cr (Ccr), podría ser más fiable pero no se mantiene estable a lo largo de la infancia.

Se han ideado estimaciones del filtrado glomerular a partir de la Cr sérica, siendo en Pediatría la de Schwartz³ la más utilizada, que tiene en cuenta la edad y la talla del niño:

Aclaramiento de Cr (ml/min/1,73 m²) = k . Talla (en cm) / Cr s (en mg/dl).

La constante k varía con la edad.

Edad	Valor de k
Lactante	0,45
De lactante a adolescencia	0,55
Mujeres adolescentes	0,55
Varones adolescentes	0,70

Marcadores clínicos y bioquímicos

La proporción entre la Urea y la Cr séricas, en los niños mayores, puede ser útil para identificar casos de hipoperfusión renal, hemorragia digestiva y/o de hipercatabolismo. La relación Urea (mg/dl)/Cr (mg/dl) normal es inferior de 40 por lo que valores superiores son sugestivos estas dos situaciones.

La eliminación de Na por orina se ha empleado tradicionalmente para distinguir el FRA prerrenal de

Tabla I. Valores normales de creatinina en sangre según la edad

Edad	Valor (mg/dl)
Recién nacido*	0,3-1
Lactante	0,2-0,5
Niño mayor	0,3-0,7
Adolescente	0,5-1

*Al nacer, la Creatinina es la de la madre y va descendiendo en los primeros días hasta los 0,3 mg/dl.

la necrosis tubular aguda (NTA) y se valora mejor por medio de la excreción fraccional de Na (EfNa) o por el índice de fallo renal (IFR) que por la simple concentración de Na en orina.

$$\text{EfNa} = 100 [(Cr_s \times Na_o) / (Cr_o \times Na_s)]$$

$$\text{IFR} = (Cr_s \times Na_o) / Cr_o$$

La reabsorción tubular de Na es distinta en el prematuro, el recién nacido y el niño mayor por lo que los valores de EfNa e IFR, que distinguen el FRA prerrenal de la NTA, tampoco son los mismos⁴.

Como para calcular tanto la EfNa como el IFR se utiliza la concentración urinaria de Na y la mayoría de los enfermos han recibido diuréticos, antes de ser atendidos por el nefrólogo, se ha propuesto el uso de la excreción fraccional de urea (EfUrea), que se afecta menos por los diuréticos⁵. El límite que separa el FRA prerrenal de la NTA es 35% (tabla II).

La insuficiencia renal crónica (IRC) reagudizada

Como la IRC es rara en la infancia, su agudización se ve en escasas ocasiones y se debe sospechar insuficiencia renal previa cuando hay alteraciones del desarrollo estaturoponderal no fácilmente explicables así como ante la presencia de anemia desproporcionada con la situación del niño o bien datos de enfermedades que se sabe que se pueden asociar con nefropatías crónicas.

EPIDEMIOLOGÍA Y ESCALAS MATEMÁTICAS DE SEVERIDAD

Epidemiología

No se conoce bien. Todas las estimaciones dependen del país en el que se estimen, con sus características económicas y epidemiológicas y de la definición de FRA que se aplique. La frecuencia del FRA infantil, sin duda está mejor estudiada en los neonatos, en los cuales, la incidencia en aquellos que son ingresados en una unidad de cuidados intensivos oscila entre menos de un 1% y un 8% por ciento, pero hay estudios que refieren valores muy superiores, hasta el 23% y, en todo caso, parece que en los recién nacidos es mayor que en otras edades pediátricas⁶.

En Méjico⁷ y en Turquía⁸ se ha estudiado la incidencia del FRA infantil, debido a varias etiologías, en relación con el número de ingresos pediátricos. En el primer país fue de un 0,7 y en el segundo un 5%. En Alemania⁹, la incidencia de FRA con necesidad de diálisis, sin incluir los neonatos, oscila entre uno y dos casos por millón de habitantes por año. Moghal hizo una estimación en Gran Bretaña de 8 casos por millón de población y por año¹⁰.

En un estudio prospectivo y multicéntrico realizado en Madrid¹¹, en el que se evalúan los casos tratados por nefrólogos infantiles que precisan o no diálisis y que necesitan o no cuidados intensivos, el resultado es de 90 casos por millón de población pediátrica por año. Si, en este mismo trabajo, se consideran sólo los enfermos que requieren diálisis, excluyendo los neonatos, la incidencia sería del 2,7 casos por millón de habitantes por año.

La incidencia de FRA en los pacientes de las UVIs pediátricas es variable en relación a los distintos pacientes incluidos en las series y a la distintas definiciones de FRA. En un trabajo español prospectivo y multicéntrico, llevado a cabo durante 5 meses la incidencia de FRA fue del 2,5% de los niños ingresados en UVI¹². En otras series, sin embargo se eleva hasta el 10-45%. El FRA asociado a fallo multiorgánico complica la evolución y aumenta la mortalidad hasta un 30-51% en niños y neonatos¹⁰.

Etiología

Las causas varían a lo largo de la infancia.

– El FRA neonatal se suele deber a inmadurez del recién nacido, sobre todo en el prematuro, al-

Tabla II. Índices diagnósticos del FRA prerrenal y NTA

Tipo FRA	Edad	IFR	EfNa (%)	EfUrea (%)
Prerrenal	Neonato	< 2,5-3	< 2,5-3	< 35
	> 1 mes	< 1	< 1	< 35
NTA	Neonato	> 2,5-3	> 2,5-3	> 35
	> 1 mes	> 1	> 1	> 35

gunas veces por problemas del embarazo y del parto (hemorragias, hipoxia), complicaciones en el inmediato periodo neonatal así como a las malformaciones congénitas, que juegan un papel importantísimo durante toda la infancia. La agenesia renal, la displasia, la hipoplasia y las uropatías así como también las malformaciones cardíacas pueden ser causa de IR desde el nacimiento, que debuta como un FRA que no se recupera.

– Del mes al año de vida las malformaciones congénitas son la causa más frecuente.

– En el niño mayor, empiezan a aparecer las enfermedades adquiridas como causa de FRA. Hoy en día, la mayoría de los FRA se desarrollan en el seno de un fallo multiorgánico.

En general, las causas más frecuentes del FRA son la hipoperfusión renal y los tóxicos, las nefropatías son sólo un pequeño porcentaje de los casos. Una cuarta parte de los pacientes pediátricos con FRA son neonatos¹³, y el antecedente de cardiopatía congénita es frecuente¹¹.

Aparte de estas causas, es tradicional desglosar los FRA en: *Prerrenales, renales y postrenales*, al igual que en los adultos, como se ve en la tabla III.

Pronóstico

En última instancia, el pronóstico del FRA es el de la enfermedad que lo produce.

Ha habido varios autores que han intentado identificar factores pronósticos de la evolución de estos casos¹⁴⁻¹⁷. Se sabe que el FRA producido exclusivamente por nefropatía tiene un pronóstico excelente¹⁸, mientras que el que aparece en los cardiopatas, en el trasplante de médula ósea o en

Tabla III. Causas más frecuentes de Fracaso Renal Agudo (FRA) en los niños

Recién Nacido	Niño mayor
Prerrenales	
<i>Hipovolemia y/o hipotensión</i>	
Deshidratación: Fototerapia Shock séptico: Por onfalitis Sangrado: Cordón, Placenta Hipoxia	Gastroenteritis, Poliuria, Maniobras invasivas, pielonefritis. Accidente, cirugía, tercer espacio Quemaduras
<i>Hipoperfusión renal</i>	
Insuficiencia cardíaca: Congénita Fístula A-V, Anemia	Cardiopatía congénita, Cirugía Cardíaca
Postrenales	
<i>Obstrucción ureteral bilateral o unilateral en riñón único</i>	
Congénita	Congénita, Litiasis, Tumor.
<i>Obstrucción vesical</i>	
Ureterocele	Neurogénica, ureterocele, tumor.
<i>Obstrucción uretral</i>	
Válvulas, estenosis, sonda	Válvulas, estenosis, divertículos
Renales	
Necrosis tubular aguda Tóxicos: Toxicidad, sobredosis Obstrucción intrarrenal; Úrico, Necrosis cortical o papilar Infecciones intra útero	Necrosis tubular aguda NTIA y toxicidad Úrico, Hb, Mioglobina Necrosis cortical (SHU) Glomerulonefritis (SNA, SHU, S-H)
<i>Lesiones crónicas que simulan FRA</i>	
Agenesia renal Hipoplasia Poliquistosis recesiva Displasia	Oligomeganefronía Nefronoptosis Pielonefritis Glomerulonefritis

NTIA = Nefritis tubulointerstitial aguda, SHU = Síndrome hemolítico urémico, SNA = Síndrome nefrítico agudo, S-H = Schönlein-Henoch, Hb = hemoglobina.

Tabla IV. Características diferenciales de las distintas técnicas sustitutivas. Modificado del (GUIDELINES 2004)

Tipo	Complejidad	Uso si HipoTA	Eficacia	Control volumen	Tolerancia
Peritoneal	Escasa	Variable	Moderada	Moderado	Aceptable
HD	Elevada	No	Alta	Bueno	variable
CVVH	Elevada	Sí	Moderada	Bueno	Sí
CVVHD	Elevada	Sí	Alta	Bueno	Sí

el fallo multiorgánico de cualquier origen no. En todo caso, globalmente la mortalidad parece ser inferior a la de los adultos y, en diversas series con patologías variadas, se encuentra alrededor del 35-40%. La mortalidad en estos niños se relaciona con el número de órganos afectados¹⁹.

El pronóstico vital se ha intentado evaluar usando las escalas utilizadas en Cuidados Intensivos, modificadas para los niños y las mejores de ellas parecen ser el Apache II modificado y el PRISM^{20,21}.

En un estudio, realizado con datos de un protocolo aplicado prospectivamente a 138 niños con FRA, se vio que, con un análisis multivariante hecho con regresión lineal, la probabilidad de muerte (PM) en los prerrenales estaba relacionada con la hipotensión, la necesidad de respirador, la edad menor de un mes y los valores de Cr, y, en los afectos de FRA no prerrenal, la necesidad de respirador y de diálisis se relacionaban positivamente con la mortalidad mientras que el origen exclusivamente nefrológico de la insuficiencia renal, mejoraba el pronóstico¹⁴.

PREVENCIÓN

La prevención del FRA consiste básicamente en controlar los tóxicos, adecuando la dosis de los tratamientos y midiendo los niveles en sangre, mantener el volumen intravascular y, antes de las quimioterapias, dar líquidos abundantes así como alcalinizar la orina²².

Hidratación y fluidoterapia

Cuando hay datos de sospecha de depleción de volumen, se deben administrar líquidos iv. Nor-

malmente se infunde suero salino al 0.9% a dosis de 20 cc/kg en una media hora, que se puede repetir si se precisa. En cuadros sépticos meningocócicos, la menor mortalidad está relacionada con expansiones de hasta 50 cc/kg en la primera hora.

La eficacia del manitol se debate y la dosis habitualmente empleada es de 0,5 g/kg. Iv, asociando habitualmente furosemida para evitar hipervolemia.

La Furosemida se utiliza en dosis de 1 mg/kg que se puede aumentar hasta obtener la diuresis deseada, parece que, si un niño no responde a una dosis de 5 mg/kg, no va a responder a otra superior, por lo que habría que asociar otro diurético o bien emplear otro método de extraer volumen si es necesario.

Utilizamos furosemida en perfusión para optimizar el efecto diurético con menor yatrogenia. La dosis inicial es de 0,1 mg/kg/hora hasta 1 mg/kg/ hora.

La Dopamina, como preventiva de la necrosis tubular, se ha utilizado en postoperatorios de cirugía cardiovascular y en trasplantes renales, aunque su eficacia no está consensuada. La dosis pediátrica es 1-5 mg/kg/min. Incluso existen referencias bibliográficas en relación a la igual efectividad de la dobutamina 1-5 mg/kg/min.

Prevención de nefropatía por antibióticos

La frecuencia en la dosificación es importante y el dar una dosis cada 24 h, en el caso de los aminoglicósidos, produce menos toxicidad. También se ha postulado el alcalinizar la orina y asociar una penicilina.

Se deben monitorizar niveles de aminoglicósidos y vancomicina.

Para dosificar bien los fármacos y saber si se dializan o no según las distintas técnicas se deben consultar tablas recientes, como las de Daschner M del 2005²³.

Prevención del FRA por enfermedades: lisis tumoral

En el contexto del tratamiento de procesos linfoproliferativos se realiza clásicamente hiperhidratación (3 L/m²/día), alcalinización urinaria y administración de alopurinol. Con la administración de rasburicasa la alcalinización es menos necesaria pero la hiperfosforemia sigue siendo un riesgo por lo que debe controlarse estrechamente.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

Indicaciones

Son más clínicas que analíticas. Las indicaciones de tratamiento sustitutivo son las siguientes:

- Sobrecarga hidrosalina resistente a diuréticos.
- Alteraciones electrolíticas severas no controlables de otro modo sobre todo hiperpotasemia o acidosis.

- Uremia (valores > 240 mg/dl).
- Alteraciones congénitas del metabolismo.
- Intoxicaciones.

Tabla VI. Algunas complicaciones de las diferentes técnicas de depuración

Tipo diálisis	Complicación
Hemodiálisis intermitente	Síndrome de desequilibrio Pérdida de fármacos y nutrientes Depleción aguda de volumen, Hipotensión Embolia gaseosa
Diálisis peritoneal	Hiperglucemia Compromiso respiratorio Peritonitis Hidrotórax
Hemofiltración	Inestabilidad al conectar Frecuente cambios de filtros por coagulación Hipotermia Hipofosforemia

Tabla V. Elección de la técnica de sustitución en función de los objetivos y tolerancia. Modificado de Flynn JT; *Ped Nephrol* 2002 Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure

Objetivo	Situación hemodinámica	Método
Ultrafiltración	TA normal Hipotensión	HD intermitente, ultrafiltración aislada Hemofiltración o DP
Disminución uremia	TA normal Hipotensión	HD intermitente o DP Hemofiltración o DP
Tratar hiperK	TA normal Hipotensión	HD intermitente Hemofiltración
Tratar acidosis	TA normal Hipotensión	Cualquiera Hemofiltración o DP
Tratar hiperP	TA normal Hipotensión	HD Hemofiltración

- Necesidad de alimentación en situación de hipermetabolismo.

Modalidades

Existen 3 modalidades: la diálisis peritoneal (DP), la hemodiálisis (HD) y las técnicas continuas de depuración extrarrenal con sus variantes. Hay pocos estudios que comparen las diversas técnicas de depuración extrarrenal en grupos de enfermos homogéneos pero parece que ninguna de ellas mejora claramente la mortalidad.

La elección de la técnica depende de la clínica del niño, la situación hemodinámica, los objetivos de la diálisis y las disponibilidades técnicas y el uso habitual en cada unidad. Orientativamente, las tablas V y VI ofrecen unas indicaciones de las distintas modalidades terapéuticas considerando la situación clínica, la disponibilidad y los objetivos a conseguir^{24,25}.

DIÁLISIS PERITONEAL (DP)

Se utiliza fundamentalmente en niños muy pequeños en los que otras técnicas no son posibles y con inestabilidad hemodinámica.

Sigue siendo útil en muchas circunstancias si no hay contraindicaciones específicas, ya que es una técnica sencilla, que no requiere personal especializado y que ha demostrado ampliamente su eficacia²⁶.

Tabla VII. Relación entre la superficie de la membrana del dializador y el peso del enfermo

Superficie (m ²)	Peso enfermo (kg)
0,4	5-15
0,5 – 0,6	12-22
0,7	12-22
1	21-35
1,3	30-50
1,8	> 50

Está contraindicada en el onfalocele, la hernia diafragmática o la gastrosquisis y así como la cirugía abdominal reciente, las derivaciones ventrículo-peritoneales, las infecciones de la pared abdominal, colostomías y las ureterostomías.

Se inserta un catéter en el abdomen, generalmente en la línea media infraumbilical (1/3 proximal de la distancia ombligo-sífnis de pubis), comprobando que la vejiga está vacía, excepto en los neonatos en los que por la persistencia de los vasos umbilicales, se coloca lateralmente con preferencia en el lado izquierdo.

Lo habitual es utilizar catéteres temporales que se colocan directamente con guía flexible según técnica de Seldinger. Tradicionalmente se utilizaban catéteres entre 5 y 9 F, pero en el momento actual la disponibilidad de catéteres de pequeño diámetro es escasa.

Líquido de diálisis: Existen preparados estándar con distintas concentraciones de glucosa siendo la más utilizada la del 1,5%, reservando las de mayor concentración para situaciones en las que se requiera un balance negativo de líquidos más rápido. Suelen tener un contenido de sodio de 135 mEq/l, cloro alrededor de 100 y Ca entre 1,2 y 1,7 mMol/l. También hay preparados con o sin potasio. El lactato contenido en estas soluciones (unos 35 mEq/l) puede sustituirse por bicarbonato en los casos de acidosis metabólica severa sobre todo en neonatos o enfermedades metabólicas.

Intercambios: Inicialmente, se utilizarán volúmenes bajos 10-20 ml/kg que se irán aumentando si el niño lo tolera hasta 30 ml/kg en el lactante y 40-45 en el niño mayor, sin superar los dos litros.

Complicaciones: Las complicaciones específicas son la hiperglucemia, la peritonitis, la obstrucción del catéter, la salida de líquido alrededor del catéter y, menos frecuentes, el paso de líquido de diálisis al tórax por comunicaciones diafragmáticas virtuales, hipofosforemia en DP prolongadas y perforación de la vejiga u otra víscera abdominal cuando se utilizaban catéteres con estilete (tabla VI).

HEMODIÁLISIS (HD)

Su mayor ventaja es su eficacia y rapidez para eliminar un soluto y exceso de líquidos²⁷.

El acceso vascular se obtiene con los mismos catéteres que las técnicas continuas y el volumen extracorpóreo no se recomienda que sea mayor de 8 cc/kg, aunque si los niños no tienen anemia es posible que toleren volúmenes superiores. Los catéteres se pueden poner en la yugular mejor que en la subclavia o en la femoral, donde la infección es más habitual pero su colocación más sencilla. Los catéteres de doble luz, con un tamaño no inferior a 8 French son los adecuados pero, en los casos de menos peso, se pueden utilizar de una sola luz.

El sistema se purga con suero salino pero, en los muy pequeños, hay que hacerlo con albúmina o sangre.

El flujo de la bomba de sangre suele ser de 150-200 ml/m²/h ó 6 -8 ml/kg/min y la ultrafiltración no debe superar 0,2 ml/kg/min. La anticoagulación se hace con heparina a dosis de 50 a 100 U/kg por sesión, incluyendo el bolus inicial.

La superficie efectiva de la membrana del dializador debe ser la análoga la superficie corporal del enfermo pero la disponibilidad de los dializadores en el mercado cambia con frecuencia, por lo que hay que comprobarla siempre. Los filtros pediátricos suelen tener superficies que oscilan entre 0,4 y 1,3 m², en la tabla VII se pueden ver unas correspondencias orientativas entre las superficies de las membranas y el peso de los niños.

Anticoagulación. Se puede hacer con heparina en infusión continua de 20-30 UI/kg/h o con heparina de bajo peso molecular a 1 mg/kg en un bolus al inicio de la sesión. La línea venosa tiene un atrapa burbujas, para limitar el volumen extracorpóreo.

En el FRA suelen usarse membranas de alta permeabilidad mientras que en los casos con insuficiencia renal crónica pueden utilizarse otras membranas.

El baño de diálisis debe ser con bicarbonato, con concentraciones fisiológicas de glucosa y el Ca, de modo estándar, es de 1,25 mMol/l, la concentración de Na varía de 132 a 140 mEq/l, y el flujo del baño suele ser de 500 ml/min (de 300 a 800).

La duración de la sesión de HD depende de los objetivos a conseguir, las primeras diálisis deben ser más cortas que las habituales de 4 horas si el flujo sanguíneo es adecuado. Tradicionalmente se considera que el aclaramiento de urea debe ser de unos 3 cc/kg porque, si es mayor, puede producirse un síndrome de desequilibrio. No obstante, este valor puede superarse en ocasiones.

Complicaciones: No es una técnica continua, requiere acceso vascular y no se puede llevar a cabo en niños hemodinámicamente inestables. Otras complicaciones de la técnica, como la hipotensión o el desequilibrio, están reflejadas en la tabla VI.

TÉCNICAS CONTINUAS DE DEPURACIÓN

Indicaciones y uso clínico

1. Insuficiencia renal en paciente inestable
2. Situaciones de hipervolemia
3. Depuración toxinas y mediadores
4. Intoxicación por sustancias de bajo peso molecular
5. Depuración de tóxicos en metabolopatías
6. Depuración hepática

Material

1. Filtros
2. Catéteres
3. Equipos de HF
4. Anticoagulación
5. Líquidos de sustitución
6. Líquidos de diálisis

Puesta en marcha y parámetros

Elección de la técnica de depuración continua y pronóstico

Las técnicas de hemofiltración en pediatría datan de los años 80. Inicialmente se utilizaron modalidades arteriovenosas²⁸, para pasar a modalidades venovenosas en los años 90, gracias a la disponibilidad de monitores, líneas y filtros pediátricos²⁹. Los equipos actuales permiten la realización de CVVHF, CVVDHF, SCUF, CHD, etc.

Indicaciones y uso clínico

1. Insuficiencia renal en paciente inestable

La necesidad de depuración en el contexto de fracaso renal en el niño inestable hemodinámicamente es la indicación más frecuente de hemofiltración. Sin embargo, en niños pequeños, la mayor limitación son los accesos vasculares que dificultan un buen flujo sanguíneo, y el volumen extracorpóreo de los equipos, que al comienzo de la técnica pueden desestabilizar al paciente.

Tabla VIII. Filtros de hemofiltración disponibles para pediatría, en función del peso del paciente, con algunas de sus características

Filtros	Superficie	Peso	FUF/FS	Volumen de cebado
Polisulfona				
HPH [®] Mini	0,07 m ²	1-4 kg	1,3/20	14 ml
Diafilter [®] NR20	0,26 m ²	5-25 kg	6,1/48	38 ml
HPH 400	0.30 m ²	10-25 kg	6,3/50	28 ml
Diafilter [®] NR30	0,66 m ²	> 30-35 kg	15,5/100	65 ml
HPH 700	0,7 m ²	> 30-35 kg	17,3/100	53 ml
Poliacrilonitrilo				
M 10 [®]	0,042 m ²	2-4 kg	0,95/20	3,5 ml
M 60 [®]	0,6 m ²	> 30 kg	15/100	60 ml
PAN-03 [®]	0,3 m ²	10-25 kg	16/200	33 ml
PAN-06 [®]	0,6 m ²	> 30-35 kg	25/200	63 ml

FUF: Flujo de ultrafiltración (ml/hora/mmHg).
 FS: Flujo sanguíneo (ml/min).

Tabla IX. Catéteres de doble luz disponibles para pediatría

Catéter	Diámetro (Fr)	Longitud (cm)	Peso (kg)	Características
Hemoaccess (Hospal)	6,5	7,5/10	< 10	
Mahurkar (Quinton)	8	12,5/15	10-25	Luces paralelas
	11	12,5/15/20	> 25	
	7	10	> 15	
Double lumen (Medcomp)	9	12/15	15-30	Luces coaxiales
	11,5	15/20	>30	
Prismaccess (Hospal)	13	15/17/20/25	>30	Cañón escopeta

Tabla X. Equipos de hemofiltración venovenosa de uso pediátrico

Monitor (control balance)	Bombas incluidas en el monitor				Comentarios
Hospal Prisma CCM® (Balanzas)	Sangre	UF	Diálisis	Heparina Reposición	Sets con filtros y líneas incluidos (50 ml M-10) (90 ml M-60)
	2-180 ml/min				
Kimal Hygieia Plus® (Volumétrico)	Sangre	UF	Diálisis	Heparina Reposición	Líneas neonatales (40 cc) y pediátricas (50 cc)
	2-500 ml/min				

Otros equipos como HF 400- Infomed®, Medica Equasmart®, PrismaFlex Hospal®, Multifiltrate Fraesenius®, Edwards Aquarius®, se pueden utilizar en pediatría disponiendo de líneas de bajo volumen.

2. Situaciones de hipovolemia.

La HFAVC permite una extracción de líquido de forma suave en neonatos con hidrops fetal y es bien tolerada. Se puede realizar a través de los vasos umbilicales con catéteres de 5 F. Se puede obtener un UF medio de 15 cc/h para los filtros pequeños a 25 cc/h para los de 0,16 m²³⁰. En niños con fallo cardíaco post-quirúrgico con oligoanuria, la HF permite una extracción lenta de líquido, disminuye la PVC y eleva la TAM, permitiendo una disminución en el soporte inotrópico^{31,32}.

En cirugía de cardiopatías congénitas con circulación extracorpórea, se realiza ultrafiltración modificada (MUF) Es similar a una ultrafiltración estándar y se realiza insertando un hemofiltro en el circuito extracorpóreo. Los efectos favorables de la MUF son especialmente evidentes en grupos seleccionados de niños: pacientes con hipertensión pulmonar preoperatoria, aquellos que hayan necesitado by-pass de más de 2 horas y en neonatos³³. En el postoperatorio inmediato, se demuestra una menor duración del soporte inotrópico, soporte ventilatorio, y menor necesidad de hemoderivados.

3. Depuración toxinas y mediadores en el fallo multiorgánico y en el shock séptico. Los estudios realizados en shock séptico meningocócico (SSM) con HF y HDF en los años 90, demostraron que la técnica se puede realizar de forma segura en pediatría, aunque presentan pocos casos. Best publicó en 1995, 4 niños tratados con HDF³⁴. Reeves incluye 7 pacientes con SSM en su serie de pacientes con shock séptico tratados con hemofiltración³⁵. Algunos centros trabajan sistemáticamente con plasmafiltración inicial precoz y mantenimien-

to con hemofiltración si existe oligoanuria, consiguiendo una reducción de la mortalidad comparando con casos históricos³⁶. Sin embargo no hay consenso en cuanto a la disminución de mortalidad relacionada con técnicas de depuración. La instauración de un tratamiento precoz y agresivo de soporte hemodinámico, respiratorio, renal y antibiótico es en la actualidad el mayor condicionante del pronóstico en estos niños³⁷.

4. Intoxicación por sustancias de bajo peso molecular y poca unión a proteínas. Se han depurado con hemofiltración intoxicaciones por Vancomicina o litio en niños^{38,39}.

5. Depuración de tóxicos en metabopatías neonatales y en descompensaciones. El tratamiento de estos cuadros se basa, sobre todo, en la eliminación de las sustancias tóxicas derivadas del ciclo metabólico alterado. La exanguinotransfusión no extrae amonio de forma eficaz, aunque se realice recambio de 2 volémias, en torno a 170 cc/kg, de sangre. La diálisis peritoneal se instaura con altos volúmenes (25-30 cc/kg) horarios, y soluciones hipertónicas (4,25 g/dl de glucosa), pero consigue un aclaramiento de amonio escaso entre 2-10 ml/min/m² según las series. Tampoco es eficaz en el aclaramiento de leucina ni ácidos orgánicos. La hemodiálisis es el tratamiento más eficaz para eliminar el amonio, leucina y ácidos orgánicos, siendo el aclaramiento que se obtiene 10 veces superior al conseguido con DP^{40,41}.

La HDFAVC en neonatos se realiza a través de catéteres insertados a en arteria y vena umbilicales (5 F). Los flujos sanguíneos a través de estos catéteres son bajos, en torno a 3-6 ml/min, por lo que la

depuración se consigue sobre todo con la diálisis. Las soluciones se prefunden a 300-600 cc/h, consiguiendo aclaramientos de amonio de 7,5-10 ml/min/m²⁴². Mediante hemofiltración venovenosa continua se extrae de forma adecuada amonio y leucina, con flujos sanguíneos en torno a 10 ml/min/kg y flujos de ultrafiltrado en torno a 500-800 cc/h⁴³. Sin embargo, Jovet ha comprobado que la mejor técnica para lavar leucina es la hemodiálisis continua venovenosa⁴⁴.

6. Depuración hepática: Mediante la realización de plasmaféresis asociada a HDFVVC, ha mejorado la evolución de fallo hepático agudo en series de adultos y de niños, como puente para un trasplante^{45,46}. Actualmente utilizamos la diálisis de albúmina (MARS) asociada a HDFVVC en el fallo hepático agudo como puente al trasplante.

Material

1. Filtros.

El tamaño de la membrana de los filtros para niños oscila entre 0,042 m² y 1,6 m². Esto es vital en HFAVC, pero en HFVVC el tamaño del filtro no es tan importante, puesto que se regula el flujo sanguíneo, por lo que utilizamos filtros de 0,2 m² en niños muy pequeños. Sólo en neonatos utilizamos filtros de 0,04-0,08 m². En la tabla VIII se resumen las características de algunos de los filtros disponibles para pediatría.

2. Acceso vascular y catéteres.

Los accesos vasculares dependen de la edad y peso del niño, deben ser lo más anchos y cortos posible⁴⁷. Disponemos de catéteres dobles con luces paralelas de 6,5 F hasta 11,5 F. Normalmente se utiliza la luz proximal para extraer sangre hacia el filtro y la luz distal para retornarla hacia el niño. En ocasiones, y sobre todo en niños pequeños, es preciso invertir las líneas, porque el extremo proximal se colapsa con la pared del vaso, generando recirculación. No disponemos de catéteres menores de 8F de luces concéntricas, ni de catéteres de silicona menores de 11F con luces paralelas de orificio distal único (tabla IX).

3. Equipos de HF.

En principio, cualquier bomba que pueda regular flujos bajos, a partir de 30 ml/min puede utilizarse para realizar hemofiltración en niños. Las líneas deben tener el mínimo volumen posible, los equi-

pos comerciales disponibles presentan líneas en torno a 50-60 cc.

En la tabla X se reflejan las características de algunas bombas de uso pediátrico.

4. Anticoagulación.

Durante los procedimientos utilizamos heparina sódica como anticoagulante, de forma continua a 5-10 UI/kg/h, muy diluida, a razón de 10 U /cc. El objetivo es evitar la agregación plaquetaria. Aunque diferentes autores recomiendan una heparinización estándar, nuestra práctica habitual es utilizar dosis bajas. No hemos conseguido una mayor duración de los filtros ni mejores aclaramientos con dosis de heparina suficientes para alargar el tiempo de cefalina. En niños con coagulopatía por sepsis, disfunción hepática o plaquetopenia, recomendamos mantener una dosis de heparina de 2,5 U/kg/h³¹. Existe experiencia en el uso de citrato como anticoagulante en niños, aunque no hay datos comparativos con la anticoagulación con heparina.

5. Líquidos de sustitución.

En niños con fallo multiorgánico, donde la insuficiencia hepática se asocia con frecuencia a la insuficiencia renal, es recomendable usar líquidos de sustitución con bicarbonato. Actualmente se dispone de varias soluciones comerciales con bicarbonato. También disponemos de soluciones sin calcio para realizar anticoagulación con citrato aunque su experiencia en pediatría es muy escasa.

6. Líquido de diálisis.

Roy, en 12 niños a los que se realiza HDFVV refiere adecuado control de la acidosis y una estabilidad de la mezcla de 35 mEq/L de bicarbonato y 2,2 mmol/L de calcio en la solución de diálisis si se utiliza antes de las 6 horas de su reconstrucción⁴⁸. Nosotros utilizamos soluciones comerciales con lactato para diafiltración, salvo en casos en los que precisen soluciones con bicarbonato por lactacidemia, entonces utilizamos el líquido de reposición con bicarbonato comercializado.

Puesta en marcha y parámetros

Los circuitos de HFVVC actuales manejan un volumen suficientemente pequeño (40 cc los menores), que permite su uso en casi todos los niños. Los flujos de sangre que se utilizan oscilan entre

2-6 ml/min/kg de peso, sin sobrepasar los 10 ml/min/kg. Las presiones arterial y venosa son las que condicionan el flujo a determinar, debido al tamaño de los catéteres y vías en los niños. Las presiones arteriales y venosas se suelen mantener en torno a ± 80 mmHg. Los flujos de ultrafiltración oscilan entre 0,3-0,5-0,8 ml/min/kg de peso, según el aclaramiento necesario. Esquemáticamente los pasos para la puesta en marcha son los siguientes:

1. *Montaje del filtro, líneas venosas, de drenaje, reposición y diálisis según los distintos monitores utilizados.*

2. *Purgado del sistema:* Infusión de 2 litros de SSF con heparina (5.000 U/L). Depende del equipo utilizado.

3. *Heparinización:* Heparina sódica en perfusión 5-10 UI/kg/h. Dilución 10 U/cc. Si el paciente presenta coagulopatía asociada valorar mínima dosis 2,5 U/kg/h.

4. *Flujo de bomba de sangre:* Se recomienda 2-6 ml/min/kg. No superior a 10 ml/kg/min. Niños < 10 kg: iniciar 60 ml/min. Niños > 15 kg: 80 ml/min. Niños > 30 kg: 100 ml/min.

5. *Flujo de UF:* Depende del aclaramiento y el balance negativo que se necesiten. Según las bombas se programa el volumen total que se desea extraer (es decir, balance negativo + reposición) o el balance negativo horario que se desea. No debe ser superior a un 20% del flujo sanguíneo.

6. *Flujo del líquido de reposición:* Se recomienda 0,5-0,8 ml/min/kg, en función del aclaramiento que se necesite y de la patología de base. Este flujo es equiparable a 2.000 ml/1,73 m² / hora. Puede realizarse prefiltro o postfiltro, recomendamos la reposición prefiltro. En niños < 10 kg iniciar 150-250 ml/h. Entre 10-20 kg: 300-400 ml/h.

7. *Flujo del líquido de diálisis:* Se utiliza 500-1.500 ml/h, según tamaño filtro, patología, aclaramiento deseado etc.

8. *Conexión al paciente:* a) vía venosa de salida con un flujo bajo (20 ml/min). b) Al llegar sangre la al lado de retorno venoso, conectar al paciente. En menores de 5 kg, valorar la necesidad

de expansión para evitar hipovolemia. c) Ajustar la bomba del líquido de reposición y de la UF a las necesidades de balance, y d) Ajustar la bomba del líquido de diálisis si la precisa.

Nutrición en niños con técnicas de depuración extrarrenal

Aunque no hay pérdida proteica, se produce una pérdida de aminoácidos a través del filtro. En niños con TCDR el aporte proteico se debe mantener en torno a 3-4 g/kg/día⁴⁹.

Es importante recordar que las soluciones de reposición comerciales no tienen ni potasio ni fósforo, por lo que hay que suplementarlo.

ELECCIÓN DE LA TÉCNICA DE DEPURACIÓN CONTINUA Y PRONÓSTICO

Un sondeo realizado a nefrólogos pediátricos en 1995 en USA, reveló que el 50% de los centros pediátricos que trataban niños con insuficiencia renal aguda, preferían técnicas de depuración extrarrenal continuas. Un 90% de los nefrólogos encuestados tenían experiencia en técnicas de depuración extrarrenal continuas⁵⁰.

El estudio realizado por Gouyon en 1996 en Francia, sobre 126 niños de 29 UCIP demuestra que entonces todavía era de elección la diálisis peritoneal como método de depuración extrarrenal en los niños menores de 10 años. Sin embargo el uso de HF o HDF era del 66% en fallos hepáticos y del 42% en niños con shock. Concluyen que la elección de método de depuración extrarrenal depende de la enfermedad de base, pero que la edad y el equipamiento de cada unidad también juegan un papel en la elección⁵¹.

En España, se realizó un estudio en 18 UCIP para valorar la incidencia de FRA en el niño grave y las técnicas de depuración utilizadas. En un total de 147 pacientes de 4,3 años de edad media, se utilizaron técnicas de depuración en el 62%. De ellas un 41% fueron HFVVC-HDFVVC, 4% técnicas arteriovenosas, 44% diálisis peritoneal y 11% hemodiálisis¹².

La reciente revisión de 226 niños con IRA y depuración extrarrenal, demuestra que el 46,9% de los pacientes recibieron HF, 26,9% HD y 26,1% DP. Aunque la supervivencia es más elevada en el grupo de HD, el uso de vasopresores fue más elevado en los grupos de HF y DP. El pronóstico de

estos pacientes no depende de la técnica de depuración utilizada, sino del diagnóstico (mejor pronóstico el fracaso renal primario) y de la necesidad de inotrópicos durante la técnica⁵². Aunque algún trabajo en niños relaciona mayor mortalidad con ultrafiltración sin diálisis⁵³, sin diferencias entre HFAVC y HFVVC, el tipo de técnica de depuración realizada no parece relacionarse de forma sustancial con la supervivencia.

El estudio de Goldstein sobre 21 niños graves (Puntuación PRISM = 15,4) que recibieron 22 tratamientos con HFVVC o HDFVVC, valora el pronóstico y demuestra que ni la gravedad del paciente al ingreso ni al inicio de la técnica de depuración repercute de forma significativa el pronóstico. Se hace un análisis de regresión múltiple, para controlar la gravedad de la enfermedad, medida con la escala PRISM en el momento de ingreso en Cuidados Intensivos, y evaluar el efecto de la sobrecarga de volumen en la evolución y se ve que una menor sobrecarga de volumen se asocia con una evolución mejor, incluso si los datos se corrigen según la severidad de la enfermedad. Por ello deduce que la precocidad en la instauración de las técnicas de hemofiltración puede ser un factor pronóstico²¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siberry GK, Iannone R (eds): The Harriet Lane Handbook, 15th ed. Mosby, St. Louis, 2000.
2. Gallego N, Pérez-Caballero C, Gallego A, Estepa R, Liaño F, Ortuño J: Prognosis of patients with acute renal failure without cardiopathy. *Arch Dis Child* 84: 258-260, 2001.
3. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann Jr CM, Spitzer A: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58: 259-263, 1976.
4. Robson AM: Acute renal failure in the neonate. Capítulo 8.12. En: Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E (editores) Oxford textbook of Clinical Nephrology Oxford Medical Publications. Oxford 1^a edición Volumen 2 1992: 1110-1123.
5. Carvounis CP, Nisar S, O-razuman SG: Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney International* 62: 2223-2229, 2002.
6. Stapleton FB, Jones DP, Green RS: Acute renal failure in neonates; incidence, etiology and outcome. *Pediatr Nephrol* 1: 314-320, 1987.
7. Gordillo-Paniagua G, Hernández-Rodríguez O: Physiopathology, diagnosis and treatment of acute renal insufficiency. *Bol Med Hosp Infant Mex* 48: 656-662, 1991.
8. Gockay G, Emre S, Tanman F y cols.: An epidemiological approach to acute renal failure in children. *Europ J Pediatr* 37: 191-193, 1991.
9. Offner G, Brogehl J, Galasake H y cols.: Acute renal failure in children: prognosis features after treatment with acute dialysis. *Eur J Pediatr* 144: 482-486, 1986.
10. Moghal, NE, Brocklebank, JT, Meadow, SR: A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol* 49: 91, 1998.
11. Estepa R, Galarón P, Gallego N y cols.: Incidencia y características del fracaso renal agudo pediátrico en la Comunidad de Madrid: estudio prospectivo y multicéntrico, en Epidemiología del fracaso renal agudo Liaño F (editor) Imprenta de la Comunidad de Madrid 21-28, 1995.
12. Medina A, López-Herce J, López Y, Antón M, y cols.: Insuficiencia renal aguda en niños críticamente enfermos. Estudio preliminar. *An Esp Ped* 61: 509-14, 2004.
13. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL: Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 45: 96, 2005.
14. Gallego N, Gallego A, Pascual J y cols.: Prognosis of children with acute renal failure: a study of 138 cases. *Nephron* 64: 399-401, 1993.
15. Chevalier RL, Campbell F: Brenbridge ANAG Prognostic factors in neonatal acute renal failure. *Pediatrics* 74: 265-272, 1984.
16. Roberts DS, Haycock GB, Dalton RN y cols.: Prediction in acute renal failure after birth asphyxia. *Arch Dis Child* 65: 1021-1028, 1990.
17. Arora P, Kher V, Rai PK y cols.: Prognosis of acute renal failure in children a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 11: 153-155, 1997.
18. Niaudet P, Haj-Ibrahim M, Gagnadoux MF y cols.: Outcome of children with acute renal failure. *Kidney Int* 28: S148-S151, 1985.
19. Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttman UE y cols.: Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit. Care Med* 14: 271-274, 1986.
20. Zobel G, Kuttig M, Ring E y cols.: Clinical scoring systems in children with continuous extracorporeal renal support. *Child Nephrol. Urol* 10: 14-17, 1990.
21. Goldstein S, Currier H, Graf J, Cosio C, Brewer E, Sachdeva R: Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 107: 1309-12, 2001.

22. Imam A: Clinical presentation, evaluation and diagnosis of acute renal failure in children Up to Date version 14.1
23. Daschner M: Drug dosage in children with reduced renal function. *Pediatric Nephrology* 20: 1675-1686, 2005.
24. Strazdins V, Watson AR, Harvey B: Renal replacement therapy for acute renal failure in children: *European Guidelines Pediatr Nephrol* 19: 199-207, 2004.
25. Flynn JT: Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 17: 61-69, 2002.
26. Flynn JT, Kersh DB, Smoyer WE, Brophy PD, McBryde KD, Brunchman TE: Peritoneal dialysis for management of pediatric acute renal failure. *Perit Dial Int* 21: 390-4, 2001.
27. Fischbach M, Edefonti A, Schr der C, Watson A: The European Pediatric Dialysis Working Group Hemodialysis in children: general practical guidelines. *Pediatr Nephrol* 20: 1054-1066, 2005.
28. López-Herce J, Dorao P, Delgado MA, Espinosa L, Ruza F, Martínez MC: Continuous arteriovenous hemofiltration in children. *Intensive Care Med* 15: 224-227, 1989.
29. Bunchman T, Donckerwolcke R: Continuous arteriovenous hemodiafiltration and continuous veno-venous hemodiafiltration in infants and children. *Pediatr Nephrol* 8: 96-102, 1994.
30. Castillo F, Nieto J, Salcedo S, Peguero G, Castelló F: Treatment of hidrops fetalis with hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 15: 14-16, 2000.
31. Dorao P, Ruza F, Cabo J, López JC, Lassaletta L, Tovar J: Insuficiencia renal post-cirugía mayor: utilidad de la hemofiltración arteriovenosa continua. *Cir Pediatr* 7: 37-40, 1994.
32. Zobel G, Beitzke A, Stein JI, Trop M: Continuous arteriovenous hemofiltration in children with postoperative cardiac failure. *Br Heart J* 58: 473-6, 1987.
33. Bando K, Turrentine MW, Vijay P, Sharp T, Sekine Y, Lalone B, Szekely L, Brown J: Effect of modified ultrafiltration in high-risk patients undergoing operations for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 66: 821-7, 1998.
34. Best C, Walsh J, Sinclair J, Beattie J: Early haemodiafiltration in meningococcal septicaemia. *Lancet* 347: 202, 1996.
35. Reeves J, UVT W: Blood filtration in children with severe sepsis. Self adjunctive therapy. *Intensive Care Med* 21: 500-504, 1995.
36. Pearson G, Khandelwal P, Naqvi N: Early filtration and mortality in meningococcal septic shock? *Arch Dis Child* 83: 508-509, 2000.
37. Leclerc F, Leurte S, Cremer R, Fourier C, Sadik A: Do new strategies in meningococemia produce better outcome? *Crit Care Med* 28 (Supl.): S60-S63, 2000.
38. Goebel J, Ananth M, Lewy J: Hemodiafiltration for vancomycin overdose in a neonate with end-stage renal failure. *Pediatr Nephrol* 13: 423-425, 1999.
39. Meyer R, Flynn J, Brophy P, Smoyer W, Kershaw D, Custer J, Bunchman T: Hemodialysis followed by continuous hemofiltration for the treatment of lithium intoxication in children. *Am J Kidney Dis* 37: 1044-7, 2001.
40. Wong K, Wong S, Lam S, Tam S, Tsoi N: Ammonia clearance by peritoneal dialysis and continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Pediatr Nephrol* 12: 589-591, 1998.
41. Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E: Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 14: 910-8, 1999.
42. Chen C, Chen Y, Fang J, Huang C: Continuous arteriovenous hemodiafiltration in the acute treatment of hyperammonaemia due to ornithine transcarbamylase deficiency. *Ren Fail* 22: 823-36, 2000.
43. Thompson G, Butt W, Shann F, Kirby D, Henning R, Howells D, Osborne A: Continuous veno-venous hemofiltration in the management of acute decompensation in inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 118: 879-84, 1991.
44. Jouvét P, Poggi F, Rabier D, Michel J, Huber P, Sposito M, Saudubray JM, Man N: Continuous veno-venous haemodiafiltration in the acute phase of neonatal maple syrup disease. *J Inher Metab Dis* 20: 463-72, 1997.
45. Kawagishi N, Ohkohchi N, Fujimori K, Orii T, Chubachi S, Koyamada N, Watanabe M, Asakura T, Gotoh M, Satomi S: Indications and efficacy of apheresis for liver transplant recipients: experience of 16 cases in 34 living-related liver transplants. *Transplant Proc* 32: 2111-3, 2000.
46. Yorgin P, Eklund D, Al-Uzri A, Whitesell L, Theodorou A: Concurrent centrifugation plasmapheresis and continuous venovenous hemodiafiltration. *Pediatr Nephrol* 14: 18-21, 2000.
47. Jenkins RD, Kuhn RJ, Funk JE: Clinical implications of catheter variability on neonatal continuous arteriovenous hemofiltration. *ASAIO J* 34: 108-11, 1988.
48. Roy D, Hogg R, Matthews N, Henning P, Jureidini K: Continuous veno-venous hemodiafiltration using bicarbonate dialysate. *Pediatr Nephrol* 11: 680-683, 1997.
49. Maxvold N, Smoyer W, Custer J, Bunchman T: Aminoacid loss and nitrogen balance in critically ill children with acute renal failure: a comparison between CVVH and CVVHD therapies. *Crit Care Med* 28: 1161-1165, 2000.

50. Belsha C, Kohaut E, Warady B: Dialytic management of childhood acute renal failure: a survey of North American pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 9: 361-3, 1995.
51. Gouyon J, Cochat P, Houzel C, Semama D, Stamm D: Survey on the practice of extrarrenal hemofiltration in pediatrics. *Arch Pediatr* 3: 769-74, 1996.
52. Bunchman T, McBryde K, Mottes T, Fardner J, Maxvold N: Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol* 16: 1067-71, 2001.
53. Smoyer W, McAdams C, Kaplan B, Sherbotie J: Determinants of survival in pediatric continuous hemofiltration. *Am J Soc Nephrol* 6: 1401-9, 1995.

NOTAS



NEFROLOGIA

NEFROLOGÍA
Volumen 27
Suplemento 3 • 2007



Con la colaboración de

