

EPIDEMIOLOGIA

Panorama actual del fracaso renal agudo

J. Ortuño

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Pocos trastornos clínicos demandan del médico conocimiento científico, pericia práctica y sentido común clínico como lo hace el fracaso renal agudo. La gravedad del problema y su completa y dramática reversibilidad pesan enormemente sobre la capacidad del médico; pero éste, sin embargo, puede experimentar una tremenda gratificación una vez que el enfermo se recupera.

ROBERT C. MUEHRCKE, 1969¹

Introducción

El fracaso renal agudo (FRA) es un problema central de la Nefrología en todas partes del mundo. En España, el desarrollo espectacular de la especialidad no se ha traducido en una contribución significativa a la investigación del FRA ni en un interés general sobre él. Como señalamos hace unos años, parecería que los nefrólogos españoles están absorbidos por la IRCT y su tratamiento y, por paradójico que parezca, desconocemos todavía la frecuencia del síndrome en nuestro país². De ahí que sea de agradecer este número monográfico dedicado a la actualización del problema. En este trabajo tratamos de ofrecer una panorámica sobre la presentación clínica del FRA y resumimos algunas aportaciones de los últimos años.

Clasificación

En su monografía de 1969, Muehrcke describió más de 100 causas de FRA, desde el aborto hasta la zoxazolamina, y en los veintitantos años siguientes, la lista se ha hecho interminable. Para estructurar este complejo panorama es necesaria alguna clasificación y los intentos han sido numerosos. Una de las tradicionales, más administrativa que científica, tiene en cuenta el contexto o departamento en que se instaura el FRA: médico, quirúrgico, traumático y obstétrico. Otros intentos se han basado en la etiología, en la histología, en la reversibilidad o en una conjunción de las tres. Por supuesto, estamos lejos de poder abordar una clasificación patogénica³.

De modo que nos hemos de contentar, por el momento, con otra clasificación tradicional, aquella que distingue el FRA prerrenal o funcional, el intrínseco o parenquimatoso y el obstructivo o posrenal y que, desgraciadamente, tiene sus limitaciones: a) con frecuencia se asocian factores de los tres tipos; b) el FRA funcional, si de

intensidad/duración suficientes, aboca a la necrosis tubular aguda (NTA); la clasificación del caso concreto equivale, a menudo, a poner una marca arbitraria en una evolución gradual, en una transición casi insensible; c) implícita en esa clasificación —y esto es un mérito indudable de ella— está la idea de reversibilidad, en el caso del pre y del posrenal, al eliminar las causas. Por eso la clasificación correcta es, con frecuencia, retrospectiva, pues debe valorar el efecto sobre la función renal de la corrección de la hipovolemia, por ejemplo. Expresado de otro modo: el diagnóstico de NTA es fundamentalmente de exclusión. Por tanto, si una situación de bajo gasto cardíaco es imposible de mejorar, y esto no es raro, podemos filiar como FRA intrínseco establecido como NTA lo que no es más que un trastorno funcional.

En cualquier caso es evidente que esta clasificación inicial tiene la enorme virtud de acostumbrar a pensar de manera sistemática, a proceder con orden, en un campo tan intrincado y complejo como es el cese brusco de la función renal. Etapas adicionales en esta sistemática diagnóstica tratan de filiar la estructura renal predominantemente afecta (vasos, glomérulos, túbulos, intersticio) y precisar la entidad nosológica responsable de la lesión^{4,5}. Por consiguiente, el término FRA es excesivamente amplio, impreciso y es necesario acotarlo progresivamente. No es extraño así que las experiencias publicadas no sean comparables, porque los criterios de inclusión y las definiciones empleadas son muy heterogéneas. A esto hay que añadir las variaciones epidemiológicas de espacio y tiempo.

Magnitud del problema y patrones clínicos

Magnitud del problema

Desafortunadamente, no han sido muy abundantes los estudios encaminados a cuantificar el problema, a cono-

cer su magnitud. El registro de la EDTA realizó una encuesta en 1982 entre las unidades de diálisis para crónicos. La incidencia de FRA reversible tratado en esas unidades fue de 29 pmp como media, pero en algunos países fue muy superior: 71 pmp en Alemania e Israel, 78 en Luxemburgo, 60 en Bélgica y España, etc. Se trata de una infraestimación por cuanto muchos FRA se tratan en otras unidades o servicios hospitalarios, pero quedó claro que, a mayores facilidades de tratamiento, mayor número de casos tratados⁶. En 1984 se repitió la encuesta y los resultados fueron similares; España aportó 2.052 casos (54 pmp), y como sólo se encuestaron aquellas unidades de diálisis que habían tratado al menos 20 casos de FRA en 1982, es obvio que la incidencia real debe, ser muy superior⁷. Castelao y cols. señalaron una incidencia de 158 pmp, excluido el FRA isquémico postrasplante y muchos otros casos que no llegaron al nefrólogo⁸. Por consiguiente, no parece aventurado estimar la incidencia de FRA en nuestro ámbito en unos 150-200 casos anuales pmp.

Patrones geográficos

En la mayoría de los países económicamente subdesarrollados, las principales causas de FRA continúan siendo infecciosas, de uno u otro tipo, causadas por bacterias, parásitos, virus, toxinas diversas y aborto séptico. En Bangladesh, el FRA es responsable del 4-8 % de los ingresos habidos en las unidades de Nefrología de adultos. La superpoblación, la pobreza extrema y el analfabetismo constituyen un caldo de cultivo idóneo para que florezca el FRA en niños tras episodios de fiebre no filiada (62 % de los casos) o diarrea (28 %); en ocasiones alcanza proporciones epidémicas: en 1987, en un solo servicio de Dhaka se atendieron 477 niños con una mortalidad del 87 %⁹. En estos países, el FRA obstétrico representa todavía el 15-20 % de todos los FRA del adulto, mientras que en Europa occidental sólo constituye el 3 %^{9,10}. En Tailandia, hasta hace poco tiempo, el 30 % de los casos de FRA se debía al paludismo (ahora afirman que está erradicado), y el secundario a leptospirosis todavía se observa con frecuencia en Bangladesh, Sri-Lanka, Filipinas, Singapur y Tailandia (20-66 % de los casos de leptospirosis cursan con FRA, según Rahman y cols.⁹). Por último, como contraste más expresivo con nuestra realidad, mencionaremos la mordedura de serpiente, que se complica con FRA en un 5-25 % de los casos¹¹. En la India, el 3 % de 1.962 casos de FRA atendidos desde 1965 a 1986 fueron debidos a mordedura de serpiente, y en Birmania, la víbora Russell provocó el 44-70 % de todos los FRA que precisaron diálisis, con una mortalidad del 35 %. En Nigeria, el 10 % de las víctimas; en Israel, el 6 %, y en Sri-Lanka el 26 %, se complicaron con FRA¹¹. En el Africa tropical, las causas más frecuentes continúan siendo los procesos diarreicos y la hemólisis por deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa¹⁰. No parece legítimo desentenderse de ese crudo panorama de la pobreza por más que, desde nues-

tra privilegiada atalaya, se observe un entorno completamente diferente.

Fracaso renal agudo hospitalario vs fracaso renal agudo comunitario

La instauración de FRA tiene lugar fundamentalmente en el hospital y, con menos frecuencia, en la comunidad. Hou y cols.¹² encontraron «algún grado de insuficiencia renal» en el 4,9 % de los ingresos hospitalarios, pero esta incidencia disminuyó al 1,9 % en el estudio de Shusterman y cols.¹³, sin que la diferencia pueda explicarse por las características de los hospitales analizados. Probablemente refleja distintas definiciones de FRA de unos y otros: así, el primer estudio sólo exige un incremento de la creatinina de 0,5 cuando la basal es menor de 2 mg/dl, mientras que para el segundo el aumento debe ser al menos 1 mg/dl y confirmarse en dos determinaciones. Con criterios como los de Hou y cols. se incluyen verosíblemente variaciones espontáneas o atribuibles al laboratorio de la creatinina y no verdaderos fracasos renales; a ello apuntan: la creatinina máxima alcanzada fue inferior a 3 mg/dl en el 81 % de los episodios, con una mortalidad de sólo el 15 %; con creatininas superiores a 3 mg/dl, la diálisis fue necesaria en el 40 % (10/25) y la mortalidad fue del 64 %; globalmente precisaron diálisis el 8 % de los episodios y la mortalidad fue del 25 %. Por consiguiente, se trata de una serie que incluye muchos casos de ligero deterioro funcional y en la que el 80 % de los casos se produjo en cuatro situaciones clínicas bien definidas: hipoperfusión renal (42 %), cirugía (18 %), administración de contrastes (12 %) y administración de aminoglicósidos (7 %). Las medias preventivas, por tanto, han de centrarse en estas situaciones mediante un programa específico que comprenda vigilancia, educación sanitaria y manejo cuidadoso de estos enfermos (programa similar al de las infecciones hospitalarias). De gran importancia epidemiológica es el hallazgo de factores yatrogénicos (administración de toxinas, hipovolemia y cirugía) en el 55 % de los casos¹².

En uno de los escasos análisis encaminados a cuantificar el riesgo de desarrollar FRA en el hospital, Shusterman y cols.¹³ encontraron que la hipovolemia multiplica el riesgo por 10, los aminoglicósidos por seis, la insuficiencia cardíaca por nueve, la exposición a contrastes por cinco y el shock séptico multiplica el riesgo por infinito. El efecto de la hipovolemia se acentuó en presencia de diabetes (117) y el riesgo de los aminoglicósidos aumentó con la edad. Cuando se desarrolló FRA, la mortalidad aumentó 10 veces (35 vs 3,5 %) y la estancia hospitalaria casi se duplicó (23 vs 13 días). Y todo esto con criterios no muy estrictos, ya que sólo el 12 % de los casos precisó diálisis.

Pero el FRA puede instaurarse también en la comunidad y estar presente en el momento del ingreso en el hospital. En un estudio prospectivo, la incidencia fue del 1 % de los ingresos hospitalarios^{14,15}. El 70 % de los enfermos tenía FRA prerrenal, el 11 % FRA intrínseco, el 17 % FRA

obstructivo y un 2 % no pudo clasificarse. La forma más grave fue el FRA intrínseco, con una mortalidad del 55 %, y, a diferencia del FRA instaurado en el hospital, la NTA isquémica fue muy rara (1 % de los casos). La forma más leve fue la prerrenal, con una mortalidad del 7 %, y la causa habitual fue la depleción de volumen por vómito, disminución de la ingesta, diarrea, fiebre, glucosuria o diuréticos. La causa más frecuente de FRA obstructivo fue la hipertrofia prostática benigna y su mortalidad del 24 %. Por consiguiente, casi el 90 % de los FRA instaurados fuera del hospital tienen una causa reversible, bien hipovolemia o bien obstrucción. La mortalidad global del FRA instaurado en la comunidad fue del 15 % y se relacionó con la creatinina máxima alcanzada (reflejo a su vez del tipo de FRA). El hecho de que sólo el 3 % de los enfermos precisase diálisis y, sobre todo, que todos fueran varones limita la utilidad de este interesante trabajo¹⁴.

Estas limitaciones pudieron ser superadas por Feest y cols.¹⁶ en el Reino Unido, quienes realizaron un estudio prospectivo en una población de 444.000 habitantes e identificaron todos los casos de FRA. Lo definieron como creatinina sérica superior a 500 micromoles/l la primera vez y descenso ulterior por debajo de esa cifra o fallecimiento durante el mismo episodio. Se detectaron 125 enfermos en un período de dos años, es decir, 143 casos pmp y año, lo que concuerda con nuestras estimaciones previas. La incidencia anual aumentó con la edad desde 13 pmp antes de los cincuenta años hasta 778 pmp para el grupo de edad entre ochenta y ochenta y nueve años. Predominaban significativamente los varones (90/35, $p < 0,01$) incluso después de excluir las enfermedades prostáticas (59/35, $p < 0,01$). La causa más frecuente de FRA fue la obstrucción (en contraste con el trabajo de Shusterman y cols., 1987): el 36 % fue FRA obstructivo y el 39 % de los hombres tenía enfermedad prostática. Un 14 % de los casos se debieron a procesos quirúrgicos agudos, un 13 % a trastornos cardiovasculares agudos, un 10 % a sepsis y un 9 % a deshidratación o hipovolemia. La supervivencia fue del 53 % a los tres meses y del 33 % a los dos años y no se relacionó con la edad. El mejor pronóstico se observó en la enfermedad prostática y el peor en la enfermedad cardiovascular, que fue uniformemente fatal. La oliguria tuvo significación pronóstica adversa, pero no la tuvieron la anemia, la hipercaliemia ni la acidosis. La mortalidad se asoció significativamente con la sepsis; el 13 % de los enfermos fue dializado¹⁶.

Este estudio establece por primera vez la incidencia y al patrón de FRA en toda una comunidad occidental, obviando el error de selección presente en la mayoría de los trabajos publicados.

Cambios de etiología y de mortalidad

De acuerdo con una revisión de 2.500 casos de la literatura correspondientes a ocho series publicadas entre 1959 y 1978¹⁷, algo más de la mitad de los casos se pro-

dujo en un contexto quirúrgico o traumático, la cuarta parte en un contexto médico y el resto fue obstétrico (13 %) o nefrotóxico (9 %). Pero esta distribución se ha modificado sustancialmente en la última década: el FRA obstétrico casi ha desaparecido, mientras que el médico (nefropatías parenquimatosas y nefrotóxicos fundamentalmente) ha experimentado un auge considerable. En nuestra propia experiencia, en el período 1964-1969, el FRA obstétrico representó el 34 % de los casos, el médico el 21 % y el nefrotóxico el 8 %; como contraste, entre 1977 y 1984 no atendimos ningún caso obstétrico, el médico supuso el 33 % y el nefrotóxico un 22 % adicional⁴.

Beaman y cols.¹⁸ atendieron 250 casos de FRA durante el período 1981-1984 en un solo hospital del Reino Unido y apreciaron la siguiente distribución: obstétrico, 2,8 %; quirúrgico, 47,2 %, y médico 50 %. Este patrón es completamente diferente del observado en la mayoría de las publicaciones anteriores a 1975: 60 %, quirúrgico o traumático; 30 %, médico, y 10 % relacionado con complicaciones del embarazo. Por consiguiente, la experiencia reciente sugiere que el patrón del FRA severo puede estar cambiando, predominando ahora las nefropatías parenquimatosas primarias o secundarias, lo que exige un enfoque diferente del diagnóstico y del tratamiento, con un empleo más generoso de la biopsia renal¹⁹⁻²³. En la serie de Beaman, la mitad de los casos médicos sólo pudo ser filiada mediante biopsia, el 85 % del total precisó diálisis, el 36 % hubo de ser atendido en UVI, el 56 % necesitó ventilación mecánica y la mortalidad fue del 55 %. Las principales causas de muerte fueron la sepsis y la insuficiencia cardiorrespiratoria. Resulta preocupante la aparente falta de mejoría significativa en el pronóstico del FRA a pesar de los avances en las técnicas de diálisis, farmacología, nutrición y medidas de sostén²⁴⁻²⁷. Y se discute si el envejecimiento de la población es el factor condicionante fundamental²⁸⁻³¹. Pero está claro que se han producido sustanciales cambios del patrón con que se presenta el FRA, de modo que los controles históricos han quedado inservibles^{4, 18}.

Este patrón cambiante ha sido perfectamente documentado por Kleinknecht en Francia³². Igual que en España, el obstétrico casi ha desaparecido, el quirúrgico-traumático ha descendido y el médico es con mucho el predominante en la actualidad (tabla I). Las principales causas de muerte también aquí fueron la sepsis y la insuficiencia respiratoria, incluyendo la neumonitis y el síndrome de distrés respiratorio del adulto. Especialmente llamativa es la práctica desaparición de la hemorragia digestiva como causa de muerte, pese a su frecuente asociación a sepsis. No se sabe si la alcalinización con antiácidos o antagonistas H₂ es la responsable de su desaparición o si se debe al progreso en resucitación y soporte de la circulación.

La tabla II recoge el patrón etiológico en otros ámbitos y durante períodos de tiempo diferentes. Se aprecia también en estas series el auge del FRA médico en detrimento del quirúrgico-traumático y del obstétrico.

Tabla I. Patrón cambiante del fracaso renal agudo (FRA) en Francia

	Kleinknecht Ganeval (1973)	Chapman (1978)	Kleinknecht	Kleinknecht
Período	1966-1972	1974-1977	1977-1980	1981-1986
N.º casos	760	3.373	263	493
No oligúrico (%)	21	38	48	54
Quirúrgico (%)	39	34	27	25
Traumático (%)	7	7	3	3
Médico (%)	30	54	67	70
Obstétrico (%)	24	5	3	2

Kleinknecht, 1990³⁷.

Fracaso renal agudo aislado vs fallo multiorgánico con fracaso renal agudo

Un aspecto básico en el panorama actual del FRA es la neta distinción existente entre FRA aislado y FRA en el seno de un fallo multiorgánico. Como certeramente ha señalado Cameron, son dos situaciones clínicas completamente diferentes en su etiología, manejo y pronóstico³⁶.

El FRA aislado se presenta habitualmente fuera de la UVI, con una gravedad moderada o leve y se produce por mala corrección de trastornos hidroelectrolíticos en ancianos o enfermos con disminución previa de la función renal, en los que pueden participar factores múltiples: restricción crónica de la sal, toma de diuréticos para la hipertensión, disminución de la ingesta por anorexia o trastornos de conciencia, ayunos prolongados por medidas diagnósticas o terapéuticas, ingesta crónica de antiinflamatorios no esteroideos, enemas de limpieza y laxantes, administración de nefrotóxicos (contrastes yodados y aminoglicósidos, especialmente) e inhibidores de la ECA. La nefritis intersticial aguda por drogas y las glomerulopatías primarias o secundarias son otras dos etiologías que aumentan de frecuencia. El pronóstico de este FRA aislado es bueno, rara vez precisa ventilación asistida, la mayoría de los casos tampoco precisa diálisis y la mortalidad es del 8 %³⁶.

Radicalmente diferente es el FRA instaurado en el seno de un fallo multiorgánico: el FRA es un mero indicador

de la gravedad de la situación basal. Se trata, generalmente, de enfermos intervenidos quirúrgicamente, con fallo o complicación de la cirugía, que se encuentran ya en la UVI, con respiración asistida, inestabilidad hemodinámica, bajo gasto, trastornos de conciencia, ictericia y diátesis hemorrágica en proporciones variables. La sepsis suele ser un ingrediente esencial del cuadro por lo que respecta a la etiología y condiciona claramente el pronóstico^{36,37}. Es evidente que la diálisis permite combatir la uremia, pero apenas modifica la gravedad de la situación y el pronóstico es sombrío: si fallan dos órganos, la mortalidad es del 75 %; si fallan tres es superior al 90 %, y si fallan más de tres no hay supervivencia posible. Pero en todas partes se tratan estos casos de forma agresiva, puesto que carecemos de un indicador de pronóstico fatal que sea absolutamente fiable. Como consecuencia, Linton ha estimado que en su hospital el coste marginal de salvar una vida en enfermos con fallo multiorgánico es de 1,7 millones de dólares³⁶.

La etiología de este FRA en el seno de fallo multiorgánico es generalmente multifactorial. Los principales factores son la hipotensión, la sepsis y, en menor medida, los agentes nefrotóxicos. También pueden contribuir la coagulación intravascular diseminada y la ictericia. La revisión de 475 historias de enfermos admitidos sucesivamente a una UVI³⁸ arrojó una incidencia de FRA del 23 % (se excluyeron los enfermos con historia de enfermedad renal), pero esta incidencia es muy variable de una a otra UVI

Tabla II. Patrones etiológicos de fracaso renal agudo (FRA)

Autor (año)	Bullock (1985)	Abreo (1986)	Rasmussen (1985)	Australia ³⁵
País	EE. UU. ³³	EE. UU. ³⁴	EE. UU. ³⁴	Australia ³⁵
Período	1971-1978	1962-1969	1979-1981	1977-1981
N.º FRA	462	55	46	148
Etiología (%)				
Médico	62	18	41	43
Quirúrgico	16	73	57	57
Traumático	13	—	—	—
Múltiple	9	—	—	—
Obstétrico	—	9	2	—

en función de su política de admisiones y de la población atendida. Desgraciadamente, los esfuerzos en prevención se mostraron bastante ineficaces, pero es preciso continuar intentando la recuperación de estos casos; que a veces se produce tras largos períodos de diálisis³⁹.

Fracaso renal agudo inducido por fármacos

Uno de los aspectos de mayor trascendencia del FRA es la frecuencia de iatrogenia en su producción, que puede detectarse en un 40-55 % de los casos^{4, 27, 40}. Y en este capítulo se incluye el FRA inducido por medidas diagnósticas o terapéuticas, y más específicamente el secundario a fármacos y a contrastes yodados. Del análisis de 141 casos atendidos durante un período de cuatro años por Fleury y cols.⁴¹ se deduce que las drogas más frecuentemente implicadas fueron antibióticos (35 casos), inhibidores del enzima de conversión (31), analgésicos (30), antiinflamatorios no esteroideos (22), medios de contraste (14) y otras drogas (9), pero la mitad de los enfermos había recibido regímenes combinados con dos-seis drogas. Según los hallazgos clínicos e histológicos (50 enfermos fueron biopsiados), 76 enfermos tenían NTA, 53 eran prerrenales, nefritis intersticial aguda sólo la presentaron dos casos y 10 enfermos tenían otros tipos de FRA. El 23 % de los casos precisó diálisis (dos de manera indefinida), 22 tuvieron una recuperación funcional incompleta y la mortalidad fue del 6 %. Se encontraron factores predisponentes para el FRA en 102 casos (edad media de sesenta y seis años); entre ellos: depleción de sodio, con mucho el más frecuente; insuficiencia renal previa, insuficiencia cardíaca, hipotensión e insuficiencia hepática. Los autores concluyen que era obvio un error terapéutico en el 70 % de los enfermos. Comparando estos datos con otros previos se detecta una mayor incidencia de FRA por inhibidores de la ECA y por AINE y el prominente papel del mal empleo de drogas en pacientes ancianos con múltiples factores de riesgo.

Fracaso renal agudo por aminoglicósidos

Constituye un auténtico problema de salud pública, dado el empleo masivo de estos antibióticos en tratamiento de las infecciones hospitalarias graves por gramnegativos, a pesar de la reciente introducción de los antibióticos β -lactámicos de amplio espectro y de las quinolonas activas frente a pseudomonas. Los aminoglicósidos encabezan la lista de fármacos productores de FRA, en términos de frecuencia, pero la incidencia de nefrotoxicidad por estos antibióticos varía según diferentes factores: población tratada, criterios de nefrotoxicidad y características específicas del aminoglicósido. Así se han señalado tasas de nefrotoxicidad tan variables como del 4 y 63 % de los ciclos en el caso de la gentamicina y del 0

y 44 % para la tobramicina⁴²⁻⁴⁴. Las estimaciones más frecuentes oscilan entre el 10 y el 25 %. Cuando se usan marcadores de toxicidad más sensibles que la creatinina sérica (excreción urinaria de enzimas lisosomales, que indican daño tubular proximal), la frecuencia estimada es más alta, pero la importancia clínica del problema no está cuantificada^{43, 44}. Un estudio reciente ha estimado la incidencia clínica en un 7,3 % de los tratados, con un costo adicional de 2.501 dólares por caso con nefrotoxicidad y de 183 dólares por enfermo tratado (no se contabilizaron los costes de medir niveles de antibiótico ni de creatinina en la monitorización del tratamiento)⁴⁵. En resumen, la exposición a aminoglicósidos es una de las cinco causas principales de FRA hospitalario, junto con la depleción de volumen, la insuficiencia cardíaca congestiva, el shock y los contrastes yodados^{12, 45}.

Un avance reciente de gran trascendencia clínica es la demostración de nefrotoxicidad a cualquier dosis^{46, 47}. En efecto, la infusión crónica de gentamicina en la rata manteniendo niveles inferiores a los propugnados como «valles» se acompañó de una reducción del filtrado glomerular del 50 % y nefritis intersticial crónica de curso progresivo a pesar de cesar la administración. Si a eso se añade que los aclaramientos de inulina y de creatinina estuvieron disociados, se cuestionan todos los principios que hasta ahora se aceptaban en el manejo de aminoglicósidos: son nefrotóxicos a dosis ínfimas y el aclaramiento de creatinina y los niveles sanguíneos no sirven para vigilar el tratamiento. Se necesitan otros tests de aplicación fácil como indicadores sensibles de nefrotoxicidad^{46, 47}. En cualquier caso, no es fácil delimitar con claridad la responsabilidad de estos agentes, dado que se emplean en procesos graves con afectación de muchos órganos y sistemas, capaces por sí de inducir FRA; cuando además el enfermo es anciano y con nefropatía previa, el problema se complica y es difícil obtener una conclusión etiológica exacta⁴⁸.

Dado el impacto económico (100 millones de dólares en 1978 en EE. UU.⁴⁹) y clínico de la nefrotoxicidad por aminoglicósidos es importante contar con nuevos antibióticos no nefrotóxicos que pudieran sustituirlos. Estudios recientes han señalado que las cefalosporinas de tercera generación y el aztreonam tienen una eficacia terapéutica y una relación entre coste y eficacia similar a los aminoglicósidos, sin provocar ningún tipo de lesión renal, por lo que se aconseja la administración de estos fármacos más seguros en los pacientes de alto riesgo. La asociación de aztreonam a agentes antiestafilococo, antiestreptococo o antianaerobios podría erigirse en alternativa a los aminoglicósidos sin los riesgos de éstos^{48, 50, 51}. Sin embargo, no parece que los aminoglicósidos vayan a ser sustituidos a corto plazo: permanecen como un componente esencial de regímenes usados en numerosas circunstancias clínicas, en particular para el tratamiento empírico de los episodios febriles en pacientes con cáncer, en parte por su sinergia con antimicrobianos betalactámicos. Se usan además para la endocarditis enterocócica y estafilo-

cócica y, por supuesto, en la mayoría de las sepsis graves por gramnegativos aerobios⁵². En especial, la amicacina se erige en el más eficaz en términos de tasas de resistencia, eficacia clínica, inocuidad y coste del tratamiento.

Fracaso renal agudo por contrastes yodados

Se trata de una complicación conocida de antiguo, por lo que puede parecer sorprendente que continúe produciéndose tan frecuentemente en la actualidad y que, en alguna serie, represente hasta el 10 % de los FRA atendidos en un Servicio de Nefrología⁵³. En nuestra propia experiencia, supuso el 8 % de los FRA⁵⁴, y la incidencia varió entre un 0,6 ‰ urografías y un 4,5 ‰ angiocardiógrafías⁴. En dos estudios prospectivos realizados por nuestro grupo detectamos una alteración significativa de la función renal en el 22 % de los casos sometidos a urografía intravenosa⁵⁵ y en el 18 % de los explorados con angiocardiógrafía⁵⁶. Otro estudio ulterior estableció la incidencia de FRA por contrastes en el 10 % de las NTA (se exigió una elevación de la creatinina al doble de la basal⁵⁷). Las divergencias sobre incidencia existentes en la literatura pueden atribuirse a diferencias en población, en criterios de FRA y en control postexploración. En cualquier caso, el problema puede pasar inadvertido, ya que el FRA con frecuencia es leve y no oligúrico.

Se han propugnado numerosos factores de riesgo, pero los más importantes son la insuficiencia renal, la diabetes y la hipertensión^{53, 55}. Para evitar el deterioro funcional tras la administración de contraste en enfermos de alto riesgo se han ensayado diversos procedimientos. La mera hidratación previa no previene el empeoramiento, pese a que la deshidratación puede favorecer la instauración de FRA. La administración de manitol y/o altas dosis de furosemida intravenosa sí parece eficaz en caso de insuficiencia renal previa, pero esto exige una vigilancia permanente del enfermo con reposición meticulosa de las pérdidas hidroelectrolíticas provocadas por la diuresis forzada⁵⁶. Una medida sencilla, cuya eficacia hemos comprobado, es la administración de solución salina isotónica durante las ocho horas previas y las ocho siguientes a la exploración radiológica. La incidencia de nefrotoxicidad se redujo al 8 % y no hubo problemas tensionales ni cardíacos en 30 enfermos con insuficiencia renal crónica⁵⁷; la medida se mostró eficaz con todo tipo de contraste. Resultados parecidos se desprenden de un estudio ulterior de Deray y cols. con empleo de menos volumen de solución salina en 60 casos, sin apreciarse diferencias entre tres tipos de contraste⁵⁸. Las esperanzas que despertaron los contrastes de baja osmolaridad en estudios experimentales no se han confirmado en clínica humana, pues su tolerancia es similar a la de los de alta osmolaridad⁵⁹⁻⁶¹.

Por consiguiente, una indicación correcta y una hidratación meticulosa pre y postexploración constituyen las dos medidas fundamentales para prevenir la nefrotoxicidad por contrastes, especialmente en presencia de insu-

ficiencia renal. Se necesitan, sin embargo, más estudios prospectivos y controlados para comprobar la eficacia y la inocuidad de estas medidas en sujetos con insuficiencia renal crónica avanzada y en situaciones de bajo gasto e insuficiencia cardíaca congestiva⁵⁸.

Fracaso renal agudo por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Junto al creciente empleo de estos medicamentos se ha ido reconociendo su capacidad para producir reducciones agudas de la función renal. De hecho, algunos consideran que ocupan el segundo lugar, tras los aminoglucósidos, en la producción de FRA nefrotóxico⁶⁰. Además de FRA, los AINEs pueden producir otros síndromes clínicos: nefritis intersticial aguda con o sin síndrome nefrótico asociado, retención de agua y sal, resistencia a los diuréticos, hipercalemia y reacciones anafilácticas. Pero el efecto adverso más frecuente es el FRA⁶¹⁻⁶³. Se atribuye a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas con vasoconstricción renal, generalmente en situaciones hipovolémicas con reducción del flujo sanguíneo renal⁶². La mayoría de los casos publicados se produjeron con indometacina, quizás por ser una de las drogas más antiguas del grupo. Con frecuencia la dosis es superior a 100 mg/día, la oliguria es característica, el fracaso renal suele revertir al suspender la droga y los enfermos de mayor riesgo son los que tiene una renina alta y/o disminución previa de la función renal⁴. Hace unos años se creía que el sulindac, a diferencia de otros AINEs, no inducía FRA a dosis terapéuticas⁶⁴. Estudios recientes, sin embargo, han demostrado la capacidad del sulindac para inhibir la síntesis de prostaglandinas y para disminuir la función renal en diversas situaciones de riesgo, especialmente en cirrosis con ascitis y en presencia de función renal disminuida⁶⁵.

Se han realizado numerosos estudios intervencionistas (y muy pocos epidemiológicos) que, generalmente, demuestran que la exposición a cualquier AINE de gran número de enfermos, preseleccionados por su susceptibilidad para desarrollar isquemia renal aguda, induce en efecto, deterioro funcional renal. Un estudio reciente de Whelton y cols.⁶⁶ ha demostrado que los efectos adversos renales del ibuprofen (de gran consumo, pues no precisa receta en EE. UU.) se manifiestan rápidamente (vida media de la droga, dos horas con función renal normal) y con dosis pequeñas. Por tanto, la noción que muchos clínicos tienen de que el efecto adverso de un AINE precisa semanas o meses de tratamiento no es verdad cuando se trata de un AINE de acción rápida, y esto es importante para pautar los controles. En pacientes con insuficiencia renal leve y asintomática, el sulindac no fue inocuo. Parecen existir efectivamente diferencias en cuanto al potencial nefrotóxico de unos y otros AINEs, pero permanecen numerosas interrogantes que sólo podrán despejarse mediante estudios epidemiológicos adecuados⁶⁷.

Fracaso renal agudo por inhibidores de la enzima de conversión (IECA)

La administración de IECA a enfermos con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis arterial en riñón único puede desencadenar un FRA funcional, no necesariamente mediado por descenso de la tensión arterial. En estas situaciones de hipoperfusión renal, el sistema RAA desempeña un papel fundamental para mantener el filtrado glomerular⁶⁸⁻⁷⁰.

A las dos horas de tomar captopril o a las cuatro-seis horas de tomar enalapril puede aparecer hipotensión en un enfermo predispuesto, y los factores favorecedores son la estenosis de la arteria renal, la insuficiencia cardíaca congestiva y los estados hipovolémicos (hipotensión de la primera dosis). Un 5 % de casi 7.000 hipertensos severos presentaron hipotensión con IECA, pero sólo fue preciso suspender la droga por este motivo en el 0,6 %⁷¹. Las precauciones recomendables en situaciones de riesgo consisten en evitar los IECA si la insuficiencia cardíaca se acompaña de hiponatremia, suspender previamente los diuréticos o incluso administrar sal durante dos-tres días y comenzar el tratamiento con dosis bajas. Si se desarrolla hipotensión sintomática y disminución brusca de la función renal, es necesario suspender el IECA y considerar la administración de solución salina.

Pero los IECA también pueden desencadenar FRA en ausencia de hipotensión sistémica, al dilatar la arteriola eferente y reducir así la presión de perfusión en el capilar glomerular^{68,72}. La incidencia de este problema no se conoce bien. En casos de hipertensión severa se apreció aumento significativo de la creatinina en 33 de 133 casos de estenosis unilateral (ninguno precisó suspender la droga) y en 37 de 137 con estenosis bilateral o en riñón único (en ocho la uremia fue severa y obligó a la suspensión del IECA)⁷³.

En una serie reciente de 146 casos de FRA inducido por drogas, 40 (27 %) se atribuyeron a IECA y, lo más llamativo, 27 de ellos no tenían estenosis significativa de las arterias renales; fallecieron dos enfermos y cuatro quedaron con daño renal permanente. La frecuente asociación de AINE, insuficiencia renal previa y diabetes, junto al hallazgo histológico de vasculitis en ocho casos y NTA en cinco (de un total de 10 biopsiados), hace dudosa la paternidad de los IECA y/o plantea otros mecanismos de producción de FRA que los estrictamente funcionales⁷⁴.

Manejo del fracaso renal agudo

Actualmente, como hemos señalado, es frecuente que los enfermos con FRA se encuentren en la UVI, en situación muy grave y con gran inestabilidad hemodinámica. Una tendencia reciente es el empleo cada vez mayor de nuevas técnicas convectivas como tratamiento sustitutivo: hemofiltración arteriovenosa continua (CAVH) y hemodiafiltración arteriovenosa continua (CAVHD) o venovenosa (CVHD). Sus principales ventajas serían su sencillez de realización, su no dependencia de equipamiento sofisticado

y su carácter continuo, lo que permite un control suave del balance fluido, sin empeorar la situación hemodinámica. Con CAVH, a un ritmo de filtración de 600 ml/hora se logra un aclaramiento de creatinina de 10 ml/min, lo que rara vez es suficiente en situaciones hipercatabólicas⁷⁵. La CAVHD logra un aclaramiento de unos 30 ml/min con un flujo de dializado de unos 2 l/hora⁷⁶.

Supuesto que se dispone de un buen acceso vascular, estas técnicas son aplicables en cualquier UVI y han logrado disminuir las necesidades de hemodiálisis intermitente. Mediante el análisis de 710 casos de FRA atendidos desde 1975 a 1989, Biesenbach señala el empleo de hemodiálisis intermitente en el 98 % de los casos en 1975-1979 y en sólo el 51 % de los casos durante 1985-1989; al mismo tiempo, la hemofiltración pasó del 0,5 al 49 % de los casos, respectivamente, y en el 19 % fue continua. Es interesante que este trabajo es uno de los pocos en señalar un descenso de la mortalidad global del FRA, que pasó del 69 al 48 % en esos períodos. Por supuesto, la diálisis peritoneal en el enfermo agudo tiende a desaparecer.

Estas técnicas, sin embargo, tienen sus desventajas: 1) mayores necesidades de anticoagulación con riesgo de hemorragia o mal control con coagulación del filtro, manipulación y riesgo de infección; 2) mayor potencial de error en la extracción/reposición de líquido, y 3) sustitución progresiva de nefrólogos y enfermeras entrenadas en técnicas de diálisis por profesionales sin entrenamiento nefrológico. Aunque se ha defendido que estas técnicas pueden mejorar la supervivencia, es prematuro recomendar su generalización y adopción por las UVIs hasta que dispongamos de estudios controlados que demuestren su efecto beneficioso⁷⁸⁻⁸⁰.

Otros aspectos del tratamiento del FRA que necesitan una reconsideración crítica son la alimentación intravenosa y el empleo de soluciones salinas hipertónicas en el shock refractario. Por lo que respecta a la nutrición parenteral, su empleo está generalizado pese a la escasa evidencia de su beneficio y a una lista interminable de efectos secundarios, incluyendo posibles efectos nocivos sobre la función renal de las soluciones de proteínas estabilizadas y de algunas soluciones de aminoácidos^{81,82}. Es difícil de aceptar que la introducción precoz de grandes cantidades de nutrición parenteral en un enfermo séptico y catabólico, desarrollando fallo multiorgánico, tenga algún sentido. Se acepta que la reacción catabólica aguda de la sepsis o inmediata a la lesión es imposible de revertir. En todo caso, la nutrición parenteral tendría sentido en una fase ulterior, una vez que los problemas etiológicos del FRA han sido controlados. Por último, es preciso resaltar la dificultad de monitorizar el tratamiento nutricional en el enfermo crítico^{36,83}.

Conclusión

Tanto la etiología como el curso clínico del FRA están cambiando. En los países en vías de desarrollo, los pro-

cesos diarreicos de etiología infecciosa y la hemólisis continúan siendo las causas principales. En los países más avanzados, la etiología quirúrgico-traumática se ha visto desplazada por una lista indefinida de procesos médicos, cuya filiación exige la realización de biopsia renal con la mayor prontitud. Se detecta yatrogenia en más de la mitad de los casos de FRA hospitalario y la mortalidad es similar a la de hace veinte años, pero las causas de muerte son diferentes: la hiperpotasemia, el edema de pulmón y la hemorragia digestiva han desaparecido prácticamente y, en cambio, ahora, junto al proceso de base, la responsabilidad de la muerte se atribuye a la sepsis y a la insuficiencia cardiorrespiratoria sobre todo. Por consiguiente, los controles históricos no sirven para definir el hipotético progreso o el aparente estancamiento. Patrones clínicos muy diferentes son los que ofrecen el FRA comunitario y el FRA hospitalario. Pero la distinción más fructífera se establece entre FRA aislado y FRA en el seno de fallo multiorgánico. Todo ello, y los nuevos métodos estadísticos^{33-35,84}, nos debe permitir elaborar índices pronósticos cuantitativos⁸⁴, agrupar casos homogéneos en términos de severidad y analizar el efecto de medidas terapéuticas concretas. Hoy por hoy quizás sea prematuro propugnar indiscriminadamente el empleo de las nuevas técnicas convectivas de sustitución y la alimentación parenteral en fase aguda.

Bibliografía

- Muehrcke RC: *Acute Renal Failure: diagnosis and management*. Mosby Co (ed.). Saint Louis, p. 1, 1969.
- Ortuño J: Fracaso renal agudo. *Nefrología*, 4:169-171, 1984.
- Kerr DNS: Insuficiencia renal aguda. En Black D y Jones NF (eds.). *Enfermedades renales*, 2.ª ed. Expans, Barcelona, pp. 491-551, 1981.
- Ortuño J: El fracaso renal agudo como problema actual. *MTA-Medicina Interna*, 3:405-447, 1985.
- Anderson RJ y Schrier RW: Clinical spectrum of oliguric and nonoliguric acute renal failure. En Brenner BM y Stein JH (eds.). *Contemporary issues in Nephrology. Acute Renal Failure*. Churchill Livingstone, New York, pp. 1-16, 1980.
- Wing AJ, Broyer M, Brunner FP, Brynner H, Challa S, Donckerwolcke RA, Gretz N, Jacobs C, Kramer P y Selwood NH: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XIII, 1982. *Proc EDTA-ERA*, 20:2-71, 1983.
- Brunner FP, Broyer M, Brynner H, Challa HS, Fassbinder W, Oules R, Rizzoni G, Selwood NH y Wing AJ: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XV, 1984. *Proc EDTA-ERA*, 22:5-53, 1985.
- Castelao AM, Gil Vemet S, Torras J, Andrés E, Griño JM y Alsina J: Fracaso renal agudo. *Nefrología*, 5:87, 1985.
- Rahman M y Hossain M: Acute renal failure in Asia. En Hatano M (ed.). *Nephrology*. Proc Xlth Int Cong Nephrol. Springer-Verlag, Tokyo, pp. 804-814, 1991.
- Rastegar A, Sitprija V y Rocha H: Tropical Nephrology. En Schrier RW y Gottschalk CW (eds.). *Diseases of the kidney*, 4th ed. Little Brown Co, Boston, pp. 2583-2613, 1988.
- Chugh KS y Sakmuja V: Snake bite induced renal diseases. En Hatano M (ed.). *Nephrology*. Proc Xlth Int Cong Nephrol. Springer-Verlag, Tokyo, pp. 794-803, 1991.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ y Harrington JT: Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *Amer J Med*, 74:243-248, 1983.
- Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL y Maislin G: Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Amer J Med*, 83:65-71, 1987.
- Kaufman J, Dhakal M, Patel B y Hamburger R: Community-acquired acute renal failure. *Amer J Kidney Dis*, 17:191-198, 1991.
- Dhakal M, Patel B y Kaufman J: Community acquired acute renal failure. *Kidney Int*, 37:273, 1990.
- Feest TG, Round A y Hamad S: A prospective study of acute renal failure in an unselected population. Abstracts XXVIIIth Congress of the EDTA-ERA, p. 55, 1991.
- Levin NG, Alexander GA y Venkatachalam MA: Acute renal failure. En Brenner BM and Rector FC (eds.). *The kidney*. WB Saunders, Philadelphia, pp. 1181-1236, 1981.
- Beaman M, Turney JH, Rodger RSC, McGonigle RSJ, Adu D y Michael J: Changing pattern of acute renal failure. *Q J Med*, 62:15-23, 1987.
- Rudnick MR, Bastl CP, Elfinbein IB y Narins RG: The differential diagnosis of acute renal failure. En Brenner BM and Lazarus JM (eds.). *Acute Renal Failure*. WB Saunders, Philadelphia, pp. 176-222, 1983.
- Kourilsky O, Morel-Maroger L y Richet G: Renal biopsy in acute renal failure: its indications and usefulness. En Andreucci VE (ed.). *Acute Renal Failure*. Martinus Nijhoff, Boston, pp. 201-204, 1984.
- Cameron JS: Acute renal failure in glomerular disease. En Andreucci VE (ed.). *Acute Renal Failure*. Martinus Nijhoff, Boston, pp. 271-295, 1984.
- Martín R, Orofino L, Gonzalo A, Gallego N, Orte L, Mampaso F y Ortuño J: Utilidad de la biopsia renal en el fracaso renal agudo. *Nefrología*, 3:195-198, 1983.
- Couser WG, Salant DJ, Adler S, Bernard DB y Stilmant MM: Acute renal failure associated with renal vascular disease, vasculitis, glomerulonephritis and nephrotic syndrome. En Brenner BM y Lazarus JM (eds.). *Acute Renal Failure*. WB Saunders, Philadelphia, pp. 333-433, 1983.
- Stott RB, Ogg CS, Cameron JS y Bewick M: Why the persistently high mortality in acute renal failure. *Lancet*, 2:75-79, 1972.
- Finn WF: Recovery from acute renal failure. En Brenner BM y Lazarus JM (eds.). *Acute Renal Failure*. WB Saunders, Philadelphia, pp. 753-774, 1983.
- Butkus DE: Persistent high mortality in acute renal failure. Are we asking the right questions? *Arch Intern Med*, 143:209-212, 1983.
- Liaño F: Fracaso renal agudo: revisión de 202 casos. Aspectos pronósticos. *Nefrología*, 4:181-190, 1984.
- Orofino L, Martín J, Díaz J, Liaño F, Orte L y Ortuño J: Fracaso renal agudo en el viejo. *Nefrología*, 4:191-195, 1984.
- Lameire N, Matthys E, Vanholder R, De Keyser K, Pauwels W, Nachtergaele H, Lambrecht L y Ringoir S: Causes and prognosis of acute renal failure in elderly. *Nephrol Dial Transplant*, 2:316-322, 1987.
- McInnes EG, Levy DW, Chandhury MD y Bhan GL: Renal failure in the elderly. *Q J Med*, 64:583-588, 1987.
- Pascual J, Orofino L, Liaño F, Marcén R, Naya MT, Orte L y Ortuño J: Incidence and prognosis of acute renal failure in older patients. *JACS*, 38:25-30, 1990.
- Kleinknecht D: Epidemiology of Acute Renal Failure in France today. En Bihari D y Neild G (eds.). *Acute Renal Failure in the Intensive Therapy Unit*. Springer-Verlag, London, pp. 13-22, 1990.
- Bullock ML, Umen AJ, Finkelstein M y Keane WF: The assessment of risk factors in 462 patients with Acute Renal Failure. *Amer J Kidney Dis*, 5:97-103, 1985.
- Abreo K, Moorthy V y Osborne M: Changing patterns and outcome of Acute Renal Failure requiring hemodialysis. *Arch Intern Med*, 146:1338-1341, 1986.
- Rasmussen HH, Pitt EA, Ibels LS y McNeil DR: Prediction of outcome in acute renal failure by discriminant analysis of clinical variables. *Arch Intern Med*, 145:2015-2018, 1985.
- Cameron JS: Acute Renal Failure in the ITU: the Nephrologist's view. En Bihari D y Neild G (eds.). *Acute Renal Failure in the Intensive Therapy Unit*. Springer-Verlag, London, pp. 3-12, 1990.
- Oe PL, Mvelen VD, Tran DD, Groeneveld ABJ y Thijs LG: Sepsis and organ system failure as major independent determinants in Acute Renal Failure. Abstracts XXVIII Congress of the EDTA-ERA, p. 57, 1991.

38. Wilkins RG y Faragher EB: Acute renal failure in an intensive care unit: incidence, prediction and outcome. *Anaesthesia*, 38:628-634, 1983.
39. Spurney RF, Fulkerson WJ y Schwab SJ: Acute renal failure in critically ill patients: prognosis for recovery of kidney function after prolonged dialysis support. *Critical Care Med*, 19:8-11, 1991.
40. Davidman M, Olson P, Kohan J, Leither T y Kjellstrand C: Iatrogenic Renal Disease. *Arch Intern Med*, 151:1809-1812, 1991.
41. Fleury D, Vanhille PH, Pallot JL y Kleinknecht D: Drug-induced renal failure: a preventable disease linked to drug misuse. *Kidney Int*, 38:1238, 1990.
42. Vaamonde CA: Antibiotic-induced nephrotoxicity. En Robinson RR (ed.). *Nephrology*. Springer-Verlag, New York, pp. 844-868, 1984.
43. Kumin GD: Clinical nephrotoxicity of tobramycin and gentamicin: a prospective study. *JAMA*, 244:1808-1810, 1980.
44. Lerner SA, Schmitt BA, Seligsohn R y Matz CJ: Comparative study of ototoxicity and nephrotoxicity in patients randomly assigned to treatment with amikacin and gentamicin. *Amer J Med*, 80 (Suppl. 6B):98-104, 1986.
45. Eisenberg JM, Koffer H, Glick HA, Connell ML, Loss LE, Talbot GH, Shusterman NH y Strom BL: What is the cost of nephrotoxicity associated with aminoglycosides? *Ann Intern Med*, 107:900-909, 1987.
46. Houghton DC, English J y Bennet WM: Chronic tubulointerstitial nephritis and renal insufficiency associated with long term «subtherapeutic» gentamicin. *J Lab Clin Med*, 112:694-703, 1988.
47. Mac Dougal ML: Aminoglycoside antibiotics: unsafe at any dose. *J Lab Clin Med*, 112:669-670, 1988.
48. Appel GB: Aminoglycosides nephrotoxicity. *Amer J Med*, 88 (Suppl. 3C):21-26, 1990.
49. Whelton A y Solez K: Mechanism of drug nephrotoxicity with special reference to the aminoglycosides. Proc 8th Int Cong Nephrol. Karger, Basel, pp. 738-744, 1981.
50. Henry SA y Bendush CB: Aztreonam: worldwide overview of the treatment of patients with gram negative infections. *Amer J Med*, 78 (Suppl. 2A):57-64, 1985.
51. Scully BE y Neu HC: Use of aztreonam in the treatment of serious infections due to multiresistant gram-negative organisms, including *Pseudomonas aeruginosa*. *Amer J Med*, 78:251-261, 1985.
52. Cunha BA: Aminoglycosides: current role in antimicrobial therapy. *Pharmacotherapy*, 8 (6):334-350, 1988.
53. Byrd L y Sherman RL: Radiocontrast-induced acute renal failure: A clinical and pathophysiologic review. *Medicine*, 58:270-279, 1979.
54. Jiménez L, Estébanez C, Teruel JL, Marcén R y Ortuño J: Fracaso renal agudo por contraste yodado. *Med Clin (Barc)*, 79:201-204, 1982.
55. Teruel JL, Marcén R, Onaindia JM, Serrano A, Quereda C y Ortuño J: Renal function impairment caused by intravenous urography. A prospective study. *Arch Intern Med*, 141:1271-1274, 1981.
56. Teruel JL, Llorente MT, Herrero JA, Liaño F, Orte L, Matesanz R y Ortuño J: Prevención de la nefrotoxicidad por contrastes yodados en pacientes con insuficiencia renal. *Med Clin (Barc)*, 91:281-282, 1988.
57. Teruel JL, Marcén R, Herrero JA, Felipe C y Ortuño J: An easy and effective procedure to prevent radiocontrast agent nephrotoxicity in high-risk patients. *Nephron*, 51:282, 1989.
58. Deray G, Bellin MF, Boulechfar H, Baumelou B, Koskas F y Baumelelou A: Nephrotoxicity of contrast media in high-risk patients with renal insufficiency: comparison of low and high-osmolar contrast agents. *Amer J Nephrol*, 11:309-312, 1991.
59. Schwab SJ, Hlatry MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN y Bashore TM: Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a non-ionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Eng J Med*, 320:149-153, 1989.
60. Henrich WL: Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. En Robinson RR (ed.). *Nephrology*. Springer-Verlag, New York, pp. 819-834, 1984.
61. Ortuño J: Nefritis intersticial aguda. *Rev Clin Esp*, 188:473-480, 1991.
62. Stillman MT y Schlesinger PA: Nonsteroidal anti-inflammatory drug nephrotoxicity. Should we be concerned? *Arch Intern Med*, 150:268-270, 1990.
63. Clive DM y Stoff JS: Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Eng J Med*, 310:563-572, 1984.
64. Bunning RD y Barth WF: Sulindac. A potentially renal-sparing nonsteroidal anti-inflammatory drug. *JAMA*, 248:2864-2867, 1982.
65. Quintero E, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Camps J, Gaya J, Guevara A, Rodamilans M y Rodés J: Sulindac reduces the urinary excretion of prostaglandins and impairs renal function in cirrhosis with ascitis. *Nephron*, 42:298-303, 1986.
66. Whelton A, Stout RL, Spillman PS y Klassen DK: Renal effects of Ibuprofen, Piroxicam and Sulindac in patients with asymptomatic renal failure. A prospective, randomized comparison. *Ann Intern Med*, 112:568-576, 1990.
67. Murray MD y Brater DC: Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function. *Ann Intern Med*, 112:559-560, 1990.
68. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, Goormo WE, Madias NE y Dzau VJ: Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenosis or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N Eng J Med*, 308:373-376, 1983.
69. Teruel JL, Martín E y Ortuño J: Fracaso renal agudo por captopril en trasplante renal. *Nefrología*, 3:225-226, 1983.
70. Keane WF, Anderson S, Aurell M, De Zeeuw D, Narins RG y Povar G: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. Current experience and future directions. *Ann Intern Med*, 111:503-516, 1989.
71. Jenkins AC, Dreslinski GR, Tadros SS, Groel JT, Fand R y Herczeg SA: Captopril in hypertension: seven years later. *J Cardiovasc Pharmacol*, 7 (Suppl.):596-101, 1985.
72. Jackson B, Matthews PC, McGrath BP y Johnston CI: Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension: frequency of reversible renal failure. *Lancet*, 1:225-226, 1984.
73. Hollenberg N: Medical therapy of renovascular hypertension: efficacy and safety of captopril in 269 patients. *Cardiovasc Rev Rep*, 4:854-879, 1983.
74. Bridoux F, Hazzan M, Pallot JL, Fleury D, Lemaitre V, Kleinknecht D y Vanhille PH: Acute renal failure after use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. Abstracts XXVIII Cong EDTA-ERA, p. 59, 1991.
75. Wiess L, Danielson BC, Wikstrom B, Hedstrand U y Wahlberg J: Continuous arteriovenous haemofiltration in the treatment of 100 critically ill patients with acute renal failure: report on clinical outcome and nutritional aspects. *Clin Nephrol*, 31:184-189, 1989.
76. Schneider NS y Geronemus RP: Continuous arteriovenous hemodialysis. *Kidney Int*, 33 (S24):159-162, 1988.
77. Biesenbach G y Kaiser W: Zazgornik Causes and outcome of acute renal failure in a dialysis center. An analysis of 710 cases over a period of 15 years. Abstracts XXVIII Cong EDTA-ERA, p. 54, 1991.
78. Brown EA y Kox W: Continuous arteriovenous haemodialysis. *Br Med J*, 297A:242-243, 1988.
79. Stevens PE, Riley B, Davies SP, Gower PE, Brown EA y Kox W: Continuous arteriovenous haemodialysis in critically ill patients. *Lancet*, II:150-152, 1988.
80. Heijningen IV, Klufft O y Woittiez AJJ: Hemofiltration or hemodialysis in patients with multiple organ failure. Abstracts XXVIII Cong EDTA-ERA, p. 113, 1991.
81. Doherty CC: Modern trends in acute renal failure. *J Nephrol*, 2:123-126, 1989.
82. Zager RA, Johannes G, Tuttle SE y Sharma HM: Acute amino acid nephrotoxicity. *J Lab Clin Med*, 101, 1:130-140, 1983.
83. Kopple JD: Causes of catabolism and wasting in acute or chronic renal failure. En Robinson RR (ed.). *Nephrology*. Proc IX Int Cong Nephrol, New York. Springer-Verlag, pp. 1498-1515, 1984.
84. Liaño F, García F, Gallego A, Orte L, Teruel JL, Marcén R, Matesanz R y Ortuño J: Easy and early prognosis in Acute Tubular Necrosis: A forward analysis of 228 cases. *Nephron*, 51:307-313, 1989.