

Modelos experimentales de fracaso renal agudo

A. Rodríguez-Barbero, E. Bosque y J. M. López-Novoa
 Departamento de Fisiología y Farmacología. Universidad de Salamanca.

Muchas de las teorías que justifican la reducción del filtrado glomerular (FG) en el fracaso renal agudo (FRA) se conocen desde hace cincuenta años; sin embargo, la patogénesis precisa de este síndrome continúa sin ser resuelta.

Hace más de setenta años, Minami¹ sugirió que la causa del FRA era la obstrucción intrarrenal, apoyándose en la observación de masas intratubulares en cortes histológicos de riñones de pacientes con FRA. Bywaters y Dible², en 1942, sugirieron que eran varios mecanismos patogénicos combinados los que inducían la caída del FG. Basándose en el examen microscópico de riñones de pacientes con lesiones de aplastamiento, concluyeron que la insuficiencia renal era debida a obstrucción y necrosis tubular.

Además de estos mecanismos que afectan primariamente al túbulo, otros autores han sugerido que los trastornos en la circulación renal contribuyen sustancialmente al descenso del FG observado en el FRA. Se han implicado cuatro factores en la patogénesis de la hipofiltración del FRA:

- Reducción del flujo sanguíneo renal (FSR).
- Reducción del coeficiente de ultrafiltración (K_f).
- Obstrucción tubular.
- Retrodifusión del filtrado.

La patogénesis de la reducción del FG en el FRA es claramente multifactorial (fig. 1), por lo que no puede establecerse una teoría única para justificar la fisiopatología de la hipofiltración en todas las fases y todos los tipos de FRA. Por ello se han desarrollado una serie de modelos experimentales que tratan de imitar, de la forma más aproximada, las características del FRA clínico, con el fin de estudiar en ellos los mecanismos fisiológicos implicados en la insuficiencia renal.

En esta revisión se pretende examinar los mecanismos fisiopatológicos responsables de la caída del FG observado en la mayoría de los modelos experimentales de FRA que han sido estudiados (tabla I). Vamos a considerar cada uno de los modelos, examinando la contribución de los

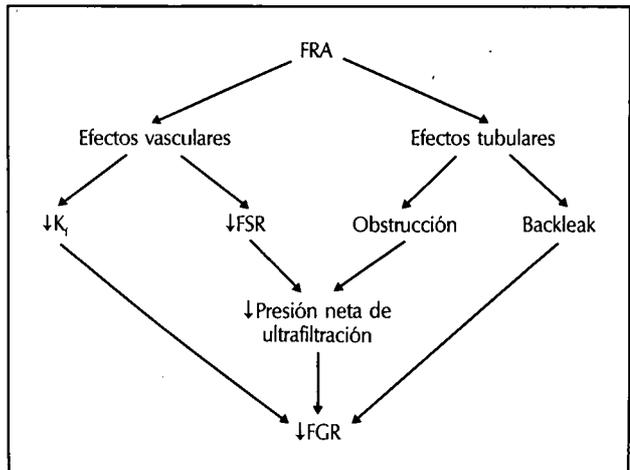


Fig. 1.—Representación esquemática de los mecanismos que intervienen en la iniciación y el mantenimiento de la caída del FG en el FRA. K_f = coeficiente de ultrafiltración; FSR = flujo sanguíneo renal; FG = filtrado glomerular.

factores tubulares y vasculares en la iniciación y mantenimiento de la hipofiltración observada en el FRA.

Fracaso renal agudo nefrotóxico

Modelo nitrato de uranilo

El nitrato de uranilo (NU) ejerce su principal acción sobre el riñón en la superficie de las membranas de las células epitelio renales. El catión uranilo forma un complejo con los grupos fosforilo, carbonilo y sulfidrido de la superficie de las membranas mediante una unión reversi-

Tabla I. Principales modelos experimentales de fracaso renal agudo

Fracaso renal agudo nefrotóxico:

- Nitrato de uranilo.
- Cloruro de mercurio.
- Aminoglucósidos.

Miohemoglobinuria.

Fracaso renal agudo isquémico.

Correspondencia: Dr. J. M. López-Novoa.
 Departamento de Fisiología y Farmacología.
 Facultad de Medicina.
 Avda. Campo Charro, s/n.
 37007 Salamanca.

ble^{3,4}. Los experimentos realizados en microorganismos³ y en vejiga urinaria de tortuga⁵ demuestran que el NU no penetra en el interior de la célula y que hay una interacción importante, pero reversible, en la superficie de la membrana celular.

Los efectos del ditiotreitol (un agente reductor de grupos sulfhidrilo y un fuerte quelante de metales) sobre el FRA inducido por NU se han estudiado en la rata⁶. Los animales que se trataron simultáneamente con NU y ditiotreitol desarrollan un menor deterioro de la función renal que los que reciben sólo NU. Aunque parece que este efecto protector del ditiotreitol es debido a un desplazamiento de los iones uránico de los lugares donde se une a la membrana, el ditiotreitol podría actuar también mediante otros mecanismos⁷.

Durante la fase de iniciación del FRA inducido por NU en el perro se produce una vasoconstricción renal que reduce el FSR entre un 20-65 %. El FG desciende paralelamente y en ocasiones en mayor medida que el FSR⁸.

Los cambios observados en el FSR en la rata son menos precisos. Utilizando la técnica del lavado de xenón se observa que el FSR desciende un 36 % a las seis horas de la administración de NU. Las medidas de distribución intrarrenal del FSR cortical presentan reducciones acusadas en la corteza renal más externa⁸⁻¹⁰. La importancia patogénica de la reducción del FSR asociada a oliguria es cuestionable. Teóricamente, el uso simultáneo de vasodilatadores y NU podría prevenir, o al menos disminuir, la reducción del FG. Sin embargo, la vasodilatación producida por la infusión intrarrenal de prostaglandina E no altera el curso de este FRA en el perro¹¹. Además, las medidas realizadas en perros y conejos indican que el FSR retorna a niveles normales o casi normales a las veinticuatro-cuarenta y ocho horas después de la administración de NU, mientras que el FG permanece disminuido y puede incluso disminuir más^{8,9,12}. Aunque se ha intentado explicar esta disociación entre el FSR y el FG basándose en la distribución intrarrenal del flujo sanguíneo, parece difícil que este factor solamente pueda justificar las diferentes respuestas de estos dos parámetros.

Se han investigado otros factores que puedan explicar la persistencia en la reducción del FG durante la fase de mantenimiento. El coeficiente de ultrafiltración glomerular (K_f) desciende durante la fase de iniciación del FRA inducido por NU¹³. Esto indica que los cambios en la permeabilidad glomerular y/o en el área efectiva de filtrado pueden justificar, al menos en parte, los descensos observados en el FG en este modelo.

Los estudios morfológicos sugieren que una alteración en la estructura del capilar glomerular puede ser un factor patogénico en este modelo. El cambio morfológico glomerular más llamativo es la reducción en la extensión y densidad de los poros endoteliales, alteraciones que pueden observarse dos horas después de la administración de NU¹⁴. A las cuarenta y ocho horas, las células epiteliales glomerulares están deformadas y con menor separación entre los pedicelos¹⁵. La relación de estos cam-

bios estructurales glomerulares con el descenso del K_f es aún desconocida.

La presencia o ausencia de obstrucción y extravasación de líquido se ha determinado mediante examen morfológico de tejido renal, medidas funcionales de presión y flujo en los túbulos renales y por estimación de la permeabilidad tubular^{9,13,16}. Hay algunas evidencias morfológicas de obstrucción en la porción proximal de la nefrona durante la fase de iniciación del FRA inducido por NU⁹. Mientras estos hallazgos morfológicos sugieren que la obstrucción intratubular puede jugar un papel importante en la fase de mantenimiento, la evidencia funcional en favor de dicha obstrucción es más difícil de interpretar. Así, mientras los datos de Mason y cols.¹⁷ y Stein y cols.⁸ son coherentes con el escaso o nulo papel de la obstrucción intratubular en la patogénesis del descenso del FG, sus hallazgos no excluyen la posibilidad de una obstrucción que sea enmascarada por un descenso simultáneo del FG.

Se ha demostrado en ratas que existe retrodifusión en una zona de la nefrona distal al túbulo proximal superficial¹⁸ y que ésta parece responder a un mecanismo de daño dosis-dependiente¹⁶.

Modelo cloruro de mercurio

Los compuestos mercuriales tienen una marcada afinidad por las proteínas que contienen grupos sulfhidrilo. Por ello interfieren con numerosos enzimas intra y extracelulares y proteínas estructurales, interrumpiendo gran variedad de procesos de transporte en el epitelio^{3,5,19,20}. Además, la formación de mercáptidos en la membrana plasmática produce alteraciones en la permeabilidad celular²⁰. Kleinman y cols.⁶ han demostrado el efecto protector del ditiotreitol sobre el transporte de sodio en nefronas de ratas expuestas a $HgCl_2$.

El flujo sanguíneo renal apenas desciende en la fase de iniciación del fracaso renal agudo inducido por $HgCl_2$ ^{21,22}. Las mayores reducciones aparecen con dosis relativamente elevadas y con infusiones directas en la arteria renal²³. La administración sistémica de $HgCl_2$ provoca un descenso del FSR menor del 20 %. Sin embargo, los valores del FG descienden más de un 50 %, lo que sugiere que hay otros factores además de la vasoconstricción renal que contribuyen al descenso inicial del FG.

Durante la fase de mantenimiento, las alteraciones en el FSR son muy variables: desde valores casi normales hasta el 20-40 % por debajo del valor normal a las doce horas²⁴⁻²⁶. Sin embargo, el FG se reduce uniformemente al 40 % o menos de los valores controles. Por tanto, la importancia que en principio se atribuyó al descenso del FSR como causa de la caída del FG es excesiva. En el perro, el incremento del FSR mediante la expansión de volumen a las cuarenta y ocho horas de la administración sistémica de $HgCl_2$ no modifica la hipofiltración y la oligoanuria²⁶. Estos hallazgos son compatibles con un descenso en el K_f , pero para llegar a una conclusión en este sentido es preciso realizar medidas directas en este modelo de FRA.

Morfológicamente, el HgCl_2 causa un daño grave en las porciones S1 y S3 del túbulo proximal²⁷, con pérdida del borde en cepillo y acumulación de detritus celulares dentro de la luz tubular. No sabemos si la impactación de estos restos provoca la obstrucción tubular o si, por alguna otra causa, se reduce el FG y, por tanto, el flujo tubular se enlentece, favoreciendo la impactación tubular²⁸. Midiendo la presión hidráulica intratubular se ha demostrado que la obstrucción no repercute funcionalmente en la fase inicial del FRA^{17,29}. Sin embargo, en la fase de mantenimiento hay evidencias a favor de que este mecanismo juega un papel importante³⁰, aunque deben de existir otros factores que influyan en la persistencia de la reducción del FG. Uno de estos factores, dados los importantes cambios morfológicos del epitelio del túbulo proximal, es la retrodifusión. Hay evidencias, aunque cualitativas, de que existe retrodifusión en el FRA inducido por HgCl_2 ³¹ y que ésta es dosis-dependiente³².

Aminoglicósidos

El mecanismo de la toxicidad inducida por los aminoglicósidos ha sido ampliamente estudiado en animales, pero todavía no está claramente establecido³³.

Los aminoglicósidos son reabsorbidos por las células del túbulo proximal y su acumulación en la corteza renal precede a los cambios histopatológicos del túbulo proximal³⁴. Las primeras alteraciones morfológicas que se producen en las células tubulares son la vacuolización y la aparición de cuerpos mieloides en su interior, así como la pérdida del borde en cepillo³⁵. A concentraciones suficientes, los aminoglicósidos inhiben a la fosfolipasa A_2 , reduciendo la formación de prostaglandinas³⁶. La alteración de las membranas ocasiona la liberación de las enzimas lisosomales³³, se produce fosfolipoidosis y disfunción mitocondrial³⁷, generándose el daño tubular. No obstante, la relación entre el daño tubular y la reducción del FG es poco manifiesta.

La gentamicina, administrada crónicamente, induce una vasoconstricción renal dosis-dependiente^{38,39}. El FG se reduce proporcionalmente más que el flujo renal, lo que indica que se producen cambios en la permeabilidad del glomérulo³⁹.

El K_f ha sido medido por técnicas de micropunción en ratas^{39,43} y por técnicas ópticas en glomérulos de conejo⁴⁰, comprobando que se reduce tras un tratamiento crónico con gentamicina. Este efecto es similar al provocado por la infusión de angiotensina II⁴¹. Así, se han realizado estudios para dilucidar la posible interacción entre el efecto de la gentamicina sobre la hemodinámica glomerular y la producción intrarrenal de angiotensina II. Utilizando un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina I (captopril) durante el período de administración de la gentamicina, se evita la reducción del K_f ⁴². Luft y cols. han demostrado el efecto beneficioso del captopril en el FRA inducido por gentamicina⁴⁴, a pesar de que el daño histológico tubular es similar. Por tanto, la reducción del

K_f parece secundaria a la generación intrarrenal de angiotensina II⁴². El péptido natriurético atrial (PNA) induce la dilatación de las células mesangiales y epiteliales previamente contraídas por la acción de la angiotensina II⁴⁵. Así, se ha comunicado que el PNA es capaz de mejorar la función renal en la fase inicial del FRA inducido por gentamicina⁴⁶. Por otra parte, se ha sugerido que el factor activador de las plaquetas (PAF) está implicado en la nefrotoxicidad inducida por gentamicina. El tratamiento con un antagonista del PAF provoca tanto un menor descenso del FG como un menor daño tubular en ratas tratadas crónicamente con gentamicina⁴⁷. Asimismo, la disminución del K_f inducida por gentamicina puede prevenirse mediante el tratamiento con inhibidores del PAF.

Los estudios morfológicos en el FRA inducido por gentamicina no revelan la existencia de obstrucción ni la presencia de cilindros abundantes^{34,35}. Con la microinyección de inulina marcada en el túbulo proximal de ratas que recibían durante diez días dosis bajas de gentamicina, la recuperación del trazador era prácticamente completa. Sin embargo, con dosis altas se ha observado que existe retrodifusión⁴⁸, sugiriendo que cuando se ha establecido una necrosis de la célula tubular, la retrodifusión puede contribuir a la disminución del FG^{47,49}.

Miohemoglobinuria

Desde la primera descripción de la asociación entre FRA y rhabdomiólisis durante la Segunda Guerra Mundial⁵⁰, la nefrotoxicidad potencial de la mioglobina, hemoglobina y sus derivados ha sido evaluada en numerosos estudios^{51,52}. Estos pigmentos son relativamente poco nefrotóxicos por sí mismos, pero se ha comprobado tanto en animales como en humanos que son altamente nocivos cuando coexisten con isquemia renal y/o acidosis sistémica⁵³.

El modelo experimental de FRA inducido por miohemoglobinuria más ampliamente empleado es el producido por la inyección i.v. de metahemoglobina o por la inyección i.m. o s.c. de glicerina hipertónica. La inyección intramuscular de glicerina produce necrosis muscular, miohemoglobinuria y provoca la acumulación local de líquido extracelular. La glicerina s.c. causa hemólisis y secuestro local de líquido⁵⁴. Por consiguiente, tanto la isquemia como los factores nefrotóxicos están envueltos en la patogénesis del FRA miohemoglobinúrico²⁸.

El primer cambio sobre la función renal que se produce tras la inyección de glicerina en animales se observa a los diez minutos y consiste en una caída del FSR y en un aumento de las resistencias vasculares renales. Esta disminución del FSR se acompaña de una redistribución del flujo hacia el área más externa de la corteza⁵⁵. Estas alteraciones hemodinámicas intrarrenales se acompañan también de alteraciones en la hemodinámica sistémica⁵⁶. La expansión de volumen reduce la caída del FSR cortical y total, del aclaramiento de creatinina y de la fracción de fil-

tración. Así, parece probable que la reducción de FSR sea la causa del descenso del FG durante la fase inicial de este FRA²⁸. Las medidas del FSR durante la fase de mantenimiento del FRA inducido por glicerina son menos consistentes y difieren según los autores^{55, 57-59}. Es importante resaltar que, a pesar de la restauración del FSR con la expansión de volumen, el FG no mejora esta fase de mantenimiento. Este hecho sugiere que la caída del FG no es una simple consecuencia del descenso del FSR. Sin embargo, cuando el FRA se induce en el seno de un aumento de FSR, por ejemplo mediante nefrectomía unilateral previa, la reducción del FG como consecuencia de la inyección de glicerina es mucho menor, a pesar de la existencia de masa renal muy disminuida⁵⁶. Esta protección por nefrectomía previa no se observa en los modelos de tipo tóxico⁶⁰.

Los mediadores de la vasoconstricción renal en el FRA inducido por mioglobulinuria no están claramente definidos. Se ha postulado la participación del sistema renina-angiotensina (SRA), pero se ha comprobado que, si bien la administración de un inhibidor del enzima de conversión en las tres primeras horas tras la inyección de glicerina provoca un aumento en el FSR, tiene un mínimo efecto en los niveles de BUN a las veinticuatro horas⁶¹. Por otro lado, la protección inducida por la inyección de propranolol parece estar mediada no sólo por su efecto sobre el SRA, sino también por su capacidad de retención hidrosalina^{62, 63}. Por tanto, la supresión de este sistema no parece influir sustancialmente en el curso y pronóstico de este modelo de FRA.

Se ha sugerido que las alteraciones en la producción de prostaglandinas podrían jugar un papel en las modificaciones hemodinámicas que se observan en el FRA hemoglobinúrico. Estudios *in vitro* sobre la producción glomerular de prostaglandinas apoyan el papel de estas sustancias en el FRA, ya que la síntesis de varios tipos de prostaglandinas está aumentada en ratas con este daño⁶⁴. Por otra parte, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas con indometacina en conejos antes de producir el FRA provoca un aumento del deterioro renal⁶⁵.

Hemos demostrado que el factor activador de las plaquetas (PAF) juega un papel importante en la fisiopatología de este modelo experimental de FRA, al menos en los primeros estadios. El pretratamiento con antagonistas del PAF atenúa el deterioro de la función renal tras la administración de glicerina i.m. en ratas⁶⁶.

Otros sistemas vasoactivos pueden ser mediadores en el FRA inducido por glicerina. Se han encontrado niveles plasmáticos elevados de arginina-vasopresina (AVP) en ratas con este modelo⁶⁷. La AVP es capaz de reducir el coeficiente de ultrafiltración glomerular en animales normales⁶⁸ y, por tanto, es posible que los niveles elevados de esta sustancia puedan contribuir a la reducción del FG que se observa en los animales tratados con glicerina.

No se han realizado determinaciones del K_f en el FRA hemoglobinúrico, y aunque la alteración del K_f puede ser un hecho patogénico temprano, hay que esperar a que

se realicen medidas directas de todos los determinantes de la ultrafiltración glomerular.

En la mioglobulinuria, la obstrucción tubular por cilindros es un hallazgo llamativo⁵⁴. Sin embargo, la importancia funcional de este hecho no está totalmente dilucidada. Es más probable que la obstrucción intratubular pueda jugar un papel en la supresión de la filtración en la fase inicial del FRA⁶⁹ que durante la fase de mantenimiento. En cualquier caso, la obstrucción tubular no parece que sea un mecanismo importante en la hipofiltración mantenida del FRA.

La microinyección de inulina y otros marcadores de la permeabilidad tubular en el túbulo proximal de nefronas dañadas por metahemoglobina ha demostrado una mínima reducción de la recuperación de estas sustancias¹⁷. Por tanto, sólo se debe atribuir a la retrofiltración un mínimo porcentaje de la reducción del FG en el FRA inducido por miohemoglobulinuria.

Fracaso renal agudo isquémico

Tradicionalmente se han utilizado dos métodos para estudiar los mecanismos fundamentales del FRA inducido por isquemia renal: el pinzamiento total o parcial de la arteria renal y la infusión de norepinefrina.

El efecto de la duración de la isquemia, inducida mecánica o farmacológicamente, es variable. El daño producido por una isquemia de veinticinco minutos es leve y reversible, como muestran los cambios morfológicos y la integridad tubular¹⁷. Con cuarenta-seis minutos de isquemia el daño es más severo, pero también reversible⁷⁰; sin embargo, dos o más horas provocan un daño irreversible⁷¹. Además de la duración de la isquemia, la presencia o ausencia de un riñón contralateral normal puede influir en el curso del FRA postisquémico. Así, la recuperación del FG es menor en un riñón isquémico solitario que en un riñón sujeto a un período de isquemia similar, pero con un riñón contralateral normofuncionante⁷².

El FSR se reduce un 50 % en las primeras seis horas después de la isquemia. Durante la fase de mantenimiento, la caída del FG es desproporcionadamente mayor que la del FSR⁷³. Como en los modelos nefrotóxicos, el descenso del FSR se debe a un aumento de la resistencia vascular intrarrenal⁷⁴. El daño isquémico provoca la vacuolización de las células endoteliales y la reducción del diámetro de las arteriolas renales, incrementándose la resistencia al flujo sanguíneo⁷⁵. Sin embargo, hay evidencias en contra. Estudios más recientes indican que la vacuolización celular afecta a las células epiteliales tubulares más que al endotelio vascular⁷⁶. El hecho de que en la fase inicial el FSR pueda retornar a niveles normales con la expansión de volumen, junto con la ausencia de una oclusión vascular evidente, sugiere que algún estímulo humoral o neural es el responsable de la vasoconstricción arteriolar intrarrenal.

El SRA se ha propuesto como mediador implicado en

la vasoconstricción. La actividad de renina plasmática intrarenal se eleva después de la isquemia producida por el pinzamiento de la arteria renal^{77,78}. Sin embargo, la supresión crónica de la renina no previene la disminución del FG después de cuarenta y cinco minutos de isquemia en la rata⁷⁹. Por tanto, aunque la vasoconstricción pueda estar mediada por el SRA, no parece probable que éste tenga relación directa con la reducción del FG. La angiotensina II provoca la contracción de la célula mesangial y el descenso del K_f ⁸⁰, pero a diferencia de lo que ocurre en otros modelos^{42,81}, no se ha comunicado que el tratamiento con captopril pueda prevenir la disminución del K_f en este modelo. Otros posibles mecanismos mediadores de la vasoconstricción renal en el fracaso renal agudo postisquémico son el PAF y la endotelina; así, tanto el tratamiento con bloqueantes del PAF como con anticuerpos antiendotelina mejora evidentemente la evolución del FRA isquémico experimental^{82,83}.

El K_f no ha sido determinado directamente *in vivo* en ningún modelo de FRA isquémico. *In vitro* se ha comprobado que en la primera hora tras cuarenta minutos de isquemia, el K_f no varía de forma significativa. Sin embargo, a las veinticuatro y cuarenta y ocho horas se produce un descenso del 50 %⁸⁴.

Morfológicamente existen fuertes evidencias de obstrucción intratubular tras una hora de isquemia^{76,85}. Varios investigadores han demostrado que la presión intratubular proximal está elevada en las primeras horas tras sesenta minutos de isquemia renal en la rata^{17,86}. La microinyección de pequeños volúmenes de fluido en el interior del túbulo provoca una mayor elevación de la presión intratubular⁸⁷, pero las sucesivas microinyecciones, incluso de volúmenes mayores, no causan el mismo incremento de presión. Este hecho sugiere que la microinyección inicial puede restablecer el flujo tubular. Así, se ha observado que las maniobras que aumentan la excreción de solutos ejercen efectos beneficiosos sobre la evolución del FRA que acompaña a la infusión arterial de norepinefrina^{88,89}. Datos obtenidos en estudios con microinyecciones de inulina apoyan la importancia de la obstrucción intratubular en este modelo de FRA⁹⁰. Por otra parte, es conocido que la obstrucción induce cambios en la resistencia de los vasos preglomerulares, glomerulares y posglomerulares^{91,92} que llevan a un incremento agudo de la presión glomerular y posteriormente a un descenso crónico, probablemente por la activación del *feedback* tubuloglomerular⁹³.

El grado de retrofiltración de inulina tras la isquemia renal depende de la duración de ésta y del tiempo de recuperación^{17,90,94-96}. Así, tras una isquemia intensa, podría existir obstrucción sin que se detectara un incremento notable de la presión intratubular, debido a la presencia de una importante retrodifusión.

En conclusión, no parece probable que ningún factor por sí solo pueda provocar todas las alteraciones funcionales que se observan en este síndrome.

La vasoconstricción renal está presente en todos los

modelos de FRA, aunque de forma más acusada en la fase inicial de los modelos isquémico y miohemoglobi-núrico, que, por tanto, pueden catalogarse como FRA de tipo hemodinámico. Muchas sustancias han sido implicadas como mediadores de esta vasoconstricción. Es significativo que, a pesar del restablecimiento del FSR mediante maniobras de vasodilatación, el FG no experimente una recuperación paralela.

Hay evidencias de la reducción del K_f en los modelos NU, aminoglicósidos e isquemia severa. Esta reducción puede representar una disminución del área de filtración, de la permeabilidad glomerular o de ambas. Se ha atribuido la reducción del K_f a la acción de varios agentes humorales (angiotensina II, AVP, PAF...) más que a un daño glomerular directo, aunque en algunos casos se han observado alteraciones morfológicas en la barrera de ultrafiltración.

La obstrucción intratubular ocurre, en mayor o menor medida, en prácticamente todos los modelos experimentales de FRA. Aunque su repercusión funcional no está totalmente aclarada en algunos modelos, es probable que la obstrucción tubular establecida ocasione alteraciones en la hemodinámica renal.

Es difícil conocer el papel exacto de la retrodifusión en el FRA debido a lo complicado que resulta separarla de otros factores como la obstrucción tubular, la disminución del FG, etc. En cualquier caso, la contribución de la retrodifusión al desarrollo del FRA está directamente relacionada con la gravedad del daño de la célula tubular.

A pesar del progreso en el conocimiento de la fisiopatología del FRA, aún quedan muchas cuestiones por solucionar. La identificación de todas las sustancias vasoactivas que provocan el incremento de las resistencias renales, los cambios en el K_f y, sobre todo, las maniobras que puedan modificar o proteger el curso del FRA son los interrogantes que quedan por ser resueltos en el futuro.

Bibliografía

1. Minami S: Über Nierenveränderungen nach Verschüttung. *Arch Pathol Anat*, 245:247-250, 1923.
2. Bywaters EGL y Dible JH: The renal lesion in traumatic anuria. *J Pathol Bacteriol*, 54:111-120, 1942.
3. Rothstein A: Cell membrane as site of action of heavy metals. *Fed Proc*, 18:1026-1027, 1959.
4. Rosa RM y Brown RS: Acute renal failure associated with heavy metal and organic solvents. En Brenner BM y Lazarus JM (eds.). *Acute renal failure*. Philadelphia, Saunders, pp. 321-332, 1983.
5. Schwartz JH y Flamenbaum W: Heavy metal-induced alterations in ion transport by turtle urinary bladder. *Am J Physiol*, 230:1582-1589, 1976.
6. Kleinman JG, McNeil JS, Schwartz JH, Hamburger RJ y Flamenbaum W: Effects of dithiothreitol on mercuric chloride and uranyl nitrate-induced acute renal failure in the rat. *Kidney Int*, 12:115-121, 1977.
7. Stein JH, Lifschitz MD y Barnes LD: Current concepts on the pathophysiology of acute renal failure. *Am J Physiol*, 243:F171-F181, 1978.
8. Stein JH, Gottschall J, Osgood RW y Ferris TF: Pathophysiology of a nephrotoxic model of acute renal failure. *Kidney Int*, 8:27-41, 1975.

9. Flamenbaum W, McNeil JS, Kotchen TW y Saladino AJ: Experimental acute renal failure induced by uranyl nitrate in the dog. *Circ Res*, 31:682-698, 1972.
10. Lindner A, Cutler RE y Goodman WG: Synergism of dopamine plus furosemide in preventing acute renal failure in the dog. *Kidney Int*, 16:158-166, 1979.
11. Mauk RH, Patak RV, Fadem SZ, Lifschitz MD y Stein JH: Effect of prostaglandin E administration in a nephrotoxic and a vasoconstrictor model of acute renal failure. *Kidney Int*, 12:122-130, 1977.
12. Sudo M, Honda N, Hishida A y Nagase M: Renal hemodynamics in uranyl acetate-induced acute renal failure of rabbits. *Kidney Int*, 11:35-43, 1977.
13. Blantz RC y Konnen K: Mechanism of acute renal failure after uranyl nitrate. *J Clin Invest*, 55:621-635, 1975.
14. Avasthi P, Evan AP y Hay D: Glomerular endothelial cells in uranyl nitrate-induced acute renal failure in rats. *J Clin Invest*, 65:121-127, 1980.
15. Stein JH y Sorkin MI: Pathophysiology of a vasomotor and nephrotoxic model of acute renal failure in the dog. *Kidney Int*, 10:S86-S93, 1976.
16. Olbricht C, Mason J, Takabatake T, Hohlbrugger G y Thureau K: The early phase of experimental acute renal failure. II. Tubular leakage and the reliability of glomerular markers. *Pflügers Arch*, 372:251-258, 1977.
17. Mason J, Olbricht C, Takabatake T y Thureau K: The early phase of experimental acute renal failure. I. Intratubular pressure and obstruction. *Pflügers Arch*, 370:155-163, 1977.
18. Baylis C, Deen WM, Myers BD, Brenner BM, Troy JL y Blanton PH: Effects of some vasodilator drugs on transcapillary fluid exchange in renal cortex. *Am J Physiol*, 230:1148-1158, 1976.
19. White HL, Rolf D, Bisno AL, Kasser IS y Tosteson DC: Effect of mercurhydrin on sodium transport in proximal tubules of dogs in stop flow. *Am J Physiol*, 200:885-889, 1961.
20. Sahaphong S y Trump BF: Studies of cellular injury in isolated kidney tubules of the flounder. V. Effects of inhibiting sulfhydryl groups of plasma membrane with the organic mercurials PCMB (parachloromercuribenzoate) and PCMBS (parachloromercuribenzenesulfonate). *Am J Pathol*, 63:277-298, 1971.
21. Sherwood T, Lavender JP y Russell SB: Mercury-induced renal vascular shut-down. Experimental acute renal failure. *Eur J Clin Invest*, 4:1-8, 1974.
22. Solez K, Altman J, Rienhoff H, Riela AR, Finer PM y Heptinstall RH: Early angiographic and renal blood flow changes after HgCl₂ or glycerol administration. *Kidney Int*, 10:S153-S159, 1976.
23. Solomon HS y Hollenberg NK: Catecholamine release: mechanism of mercury-induced vascular smooth muscle contraction. *Am J Physiol*, 229:8-12, 1975.
24. Hsu CH, Kurtz TW, Rosenzweig J y Weller JM: Renal hemodynamics in HgCl₂-induced acute renal failure. *Nephron*, 18:326-332, 1977.
25. Conn HL, Wilds L, Helwig J e Ibach P: Renal circulation, tubular function and morphology, and urinary volume and composition in dogs following mercury poisoning and transfusion of human blood. *J Clin Invest*, 33:732-741, 1954.
26. Baehler RW, Kotchen TA, Burke JA, Galla JH y Bhatema D: Considerations on the pathophysiology of mercuric chloride-induced acute renal failure. *J Lab Clin Med*, 90:330-340, 1977.
27. Biber TUL, Mylle M, Baines AD, Gottschalk CW, Oliver JR y McDowell MC: A study of micropuncture and microdissection of acute renal damage in rats. *Am J Med*, 44:664-705, 1968.
28. Hostetter TH, Wilkes BM y Brenner BM: Renal circulatory and nephron function in experimental acute renal failure. En Brenner BM y Lazarous JM (eds.). *Acute Renal Failure*, 2.ª ed. Churchill Livingstone, pp. 67-89, 1988.
29. Flanigan WJ y Oken DE: Renal micropuncture study of the development of anuria in the rat with mercury-induced acute renal failure. *J Clin Invest*, 44:449-457, 1965.
30. Flamenbaum W, McDonald FD, DiBona GF y Oken DE: Micropuncture study of renal tubular factors in low dose mercury poisoning. *Nephron*, 8:221-234, 1971.
31. Steinhausen M, Eisenbach GM y Helmstaedter V: Concentration of lissamine green in proximal tubules of antidiuretic and mercury poisoned rats and the permeability of these tubules. *Pflügers Arch*, 311:1-15, 1969.
32. Bank N, Mutz BF y Aynedjian HS: The role of «leakage» of tubular fluid in anuria due to mercury poisoning. *J Clin Invest*, 46:695-704, 1967.
33. Kaloyanides GJ y Pastoriza-Muñoz E: Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int*, 18:571-582, 1980.
34. Houghton DC, Hartnett M, Campbell-Boswell M, Porter G y Bennett W: A light and electron microscopic analysis of gentamicin nephrotoxicity in rats. *Am J Physiol*, 82:589-599, 1976.
35. Kosek JC, Mazze RI y Cousins MJ: Nephrotoxicity of gentamicin. *Lab Invest*, 30:48-57, 1974.
36. Brinker KR, Bulger RE, Dobyan DC, Stacey TR, Southern PM, Henrich WL y Cronin RE: Effect of potassium depletion of gentamicin nephrotoxicity. *J Lab Med*, 98:292-301, 1981.
37. Humes HD, Weinberg JM y Knauss TC: Clinical and pathophysiologic aspects of aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*, 2:5-29, 1982.
38. Baylis C: The mechanism of the decline in glomerular filtration rate in gentamicin induced acute renal failure in the rat. *J Antimicrob Chem*, 6:381-388, 1980.
39. Baylis C, Renne HG y Brenner BM: Mechanisms of the defect in glomerular ultrafiltration associated with gentamicin administration. *Kidney Int*, 12:344-353, 1977.
40. Chonko A, Savin V, Stewart R y cols.: The effects of gentamicin on renal function in the mature vs. immature rabbit. *Kidney Int*, 16:772-780, 1979.
41. Blantz RC, Konnen KS y Tucker BJ: Angiotensin II effects upon the glomerular microcirculation and ultrafiltration coefficient of the rat. *J Clin Invest*, 57:419-434, 1976.
42. Schor N, Ichikawa I, Renne HG, Troy JL y Brenner BM: Pathophysiology of altered glomerular function in aminoglycoside-treated rats. *Kidney Int*, 19:288-296, 1981.
43. Pavao dos Santos OF, Boim MA, Barros E y Shor N: Role of platelet activating factor in gentamicin and cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int*, 40:742-747, 1991.
44. Luft FC, Aronoff GR, Evan AP, Connors BA, Weinberger MH y Kleit SA: The renin-angiotensin-system in aminoglycoside-induced acute renal failure. *J Pharmacol Exp Ther*, 220:433-439, 1982.
45. Arriba G, Barrio V, Olivera A, Rodríguez-Puyol D y López-Novoa JM: Effect of atrial natriuretic peptide on angiotensin II-induced contraction of isolated glomeruli and cultured renal mesangial cells of rats. Role of calcium. *J Lab Clin Med*, 111:466-470, 1988.
46. Schafferhans K, Heidbreder E, Sperber S, Dämmerich J y Heidland A: Atrial natriuretic peptide in gentamicin-induced acute renal failure. *Kidney Int*, 34:S101-S103, 1988.
47. Rodríguez-Barbero A, Bosque E, Rivas-Cabañero L, Arévalo M y López-Novoa JM: Effect of platelet-activating factor antagonist treatment on gentamicin nephrotoxicity. *Mediators of Inflammation*, 1992.
48. Safirstein R y Kahn T: micropuncture study of the polyuric phase of gentamicin nephrotoxicity. *Kidney Int*, 12:534, 1977.
49. Miller PD, Krebs RA, Neal BJ y McIntyre DO: Polyuric prerenal failure. *Arch intern Med*, 140:907-909, 1980.
50. Bywaters EGL y Beall D: Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J*, 1:427-432, 1941.
51. Bing RJ: The effect of hemoglobin and related pigments on renal function of the normal and acidotic dog. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 74:161-176, 1944.
52. Braun SR, Weiss FR, Keller AI, Ciccone JR y Preuss HG: Evaluation of the renal toxicity of heme proteins and their derivatives: a role in the genesis of acute tubule necrosis. *J Exp Med*, 131:443-460, 1970.
53. Knochel JP: Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Semin Nephrol*, 1:75-96, 1981.
54. Finckh ES: Experimental acute tubular necrosis following subcutaneous injection of glycerol. *J Pathol Bacteriol*, 73:69-85, 1957.
55. Ayer G, Grandchamp A, Wylar T y Truniger B: Intrarenal hemodynamics in glycerol-induced myohemoglobinuric acute renal failure in the rat. *Circ Res*, 29:128-135, 1971.
56. Ramos B, López-Novoa JM y Hemando L: Role of hemodynamic

- alterations in the partial protection afforded by uninephrectomy against glycerol-induced acute renal failure in rats. *Nephron*, 30:68-72, 1982.
57. Churchill S, Zarlengo MD, Carvalho JF, Gottlieb MN y Oken DE: Normal renal cortical blood flow in experimental acute renal failure. *Kidney Int*, 11:246-255, 1977.
 58. Hsu CH, Kurtz TW y Waldinguer TP: Cardiac output and renal blood flow in glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Circ Res*, 40:178-182, 1977.
 59. Chedru MF, Baethke R y Oken DE: Renal cortical blood flow and glomerular filtration in myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int*, 1:232-239, 1972.
 60. Pérez-García R, López-Novoa JM y Hernando L: Alleviation of experimental acute renal failure in the rat by reduction of renal mass. *Biomedicine*, 29:43-44, 1978.
 61. Ishikawa I y Hollenberg NK: Pharmacologic interruption of the renin-angiotensin system myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int*, 10:5183-5190, 1976.
 62. Ortega FJ, López-Novoa JM, Rengel MA y Hernando L: Effect of propranolol on glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Rev Esp Fisiol*, 34:277-282, 1978.
 63. López-Novoa JM, Casado S y Hernando L: Protection by propranolol against glycerol-induced acute renal failure. Role of extracellular volume expansion. *Biomedicine*, 29:303-306, 1978.
 64. Sraer JD, Moulonged-Doleris L, Delarue F, Slaer J y Aldaillov R: Prostaglandin synthesis by glomeruli isolated from rats with glycerol-induced acute renal failure. *Circ Res*, 49:775-783, 1981.
 65. Torres VE, Strong CG, Romero JC y Wilson DM: Indometacin enhancement of glycerol-induced acute renal failure in rabbits. *Kidney Int*, 7:170-178, 1975.
 66. López-Farré A, Gómez-Garré D, Bemabeu F, Cajal S, Pérez-Rodrigo P, Braquet P y López-Novoa JM: Platelet activating factor mediates glycerol acute renal failure in rats. *Clin Sci*, 79:551-558, 1990.
 67. Hofbauer KG, Konrads A, Bauereiss K, Moehring B y Moehring J: Vassopresin and renin in glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Circ Res*, 41:424-428, 1977.
 68. Ichikawa I, Brenner BM, Troy JA, Veki IF y Willis WT: Evidence for glomerular actions of ADH and dibutyl cyclic AMP in the rat. *Am J Physiol*, 233:F102-F117, 1977.
 69. Ruiz-Guinazu A, Coelho JB y Paz RA: Methemoglobin-induced acute renal failure in rats. In vivo observation, histology and micropuncture of intratubular and postglomerular vascular pressures. *Nephron*, 4:257-275, 1967.
 70. Finn WF y Chevalier RL: Recovery from postischemic acute renal failure in the rat. *Kidney Int*, 16:113-123, 1979.
 71. Cronin RE, Erickson AN, De Torrente A, McDonald KM y Schrier RW: Norepinephrine-induced acute renal failure: a reversible ischemic model of acute renal failure. *Kidney Int*, 14:187-190, 1978.
 72. Finn WF: Enhanced recovery from postischemic acute renal failure. *Circ Res*, 46:440-448, 1980.
 73. Frega NS, DiBona DR, Gertter B y Leaf A: Ischemic renal injury. *Kidney Int (Suppl. 6)*, 10:S17-S25, 1976.
 74. Daugharty TM y Brenner BM: Reversible hemodynamic defect in glomerular filtration rate after ischemic injury. *Am J Physiol*, 228:1436-1439, 1975.
 75. Flores J, DiBona DR, Beck CH y Leaf A: The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *J Clin Invest*, 51:118-126, 1972.
 76. Venkatachalam MA, Bernard BD, Donohoe JF y Levinsky NG: Ischemic damage and repair in the rat proximal tubule: differences among the S₁, S₂, and S₃ segments. *Kidney Int*, 14:31-49, 1978.
 77. Shapira J, Iaina A, Eliahou HE y Solomon S: High renin activity accompanying angiotensin II inhibition in rats with ischemic renal failure. *Isr J Med Sci*, 12:124-128, 1976.
 78. Weber P, Held E, Uhlisch E, Eigler J y Jochen OC: Reaction constants of renin in juxtaglomerular apparatus and plasma renin activity after renal ischemia and hemorrhage. *Kidney Int*, 7:331-341, 1975.
 79. Mason J, Kain H, Shiigai T y Welsch J: The early phase of experimental acute renal failure. V. The influence of suppressing the renin-angiotensin system. *Pflügers Arch*, 380:233-243, 1979.
 80. Schor N, Ichikawa I y Brenner BM: Mechanism of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in rat. *Kidney Int*, 20:442-451, 1981.
 81. Blantz R: Mechanism of Acute Renal Failure after uranyl nitrate. *J Clin Invest*, 55:621-635, 1975.
 82. López-Farré A, Gómez-Garre D, Bemabeu F y López-Novoa JM: A role in the maintenance of postischemic renal failure in the rat. *J Physiol*, 444:513-522, 1991.
 83. López-Farré A, Bemabeu F, Gómez-Garre D, Ramón y Cajal S, Braquet P y López-Novoa JM: Platelet-activating factor antagonist treatment protects against postischemic acute renal failure in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 253:328-333, 1990.
 84. Savin VJ, Patak RV y Marr G: Glomerular filtration in ischemic renal failure. *Kidney Int*, 16:776-782, 1979.
 85. Patel R, McKenzie JK y McQueen EG: Tamm-Horsfall urinary mucoprotein and tubular obstruction by cast in acute renal failure. *Lancet*, 1:457-461, 1964.
 86. Arendshorst WJ, Finn WF y Gottschalk CW: Pathogenesis of acute renal failure following renal ischemia in the rat. *Circ Res*, 37:558-568, 1975.
 87. Tanner GA y Steinhausen M: Tubular obstruction and ischemia induced acute renal failure in the rat. *Kidney Int*, 10:565-573, 1976.
 88. Patak RV, Fadem SZ, Lifschitz MD y Stein JH: Study of factors which modify the development of norepinephrine-induced acute renal failure in the dog. *Kidney Int*, 15:227-237, 1979.
 89. Cronin RE, DeTorrente A, Miller PD, Bulger RE, Burke TJ y Schrier RW: Pathogenic mechanisms in early norepinephrine induced acute renal failure: functional and histological correlates of protection. *Kidney Int*, 14:115-125, 1978.
 90. Donohoe JF, Venkatachalam MA, Bernard DB y Levinsky NG: Tubular leakage and obstruction after renal ischemia: structure-function correlations. *Kidney Int*, 13:208-222, 1978.
 91. Ichikawa I: Direct analysis of the effectors mechanisms of the tubuloglomerular feedback system. *Am J Physiol*, 243:F447, 1982.
 92. Badr K y Brenner BM: Renal circulatory and nephron function in experimental obstruction of the urinary tract. En Brenner MB y Lazarus JM (eds.). *Acute Renal Failure*, 2.ª ed. Churchill Livingstone, New York, pp. 91-118, 1988.
 93. Tanner GA: Nephron obstruction and tubuloglomerular feedback. *Kidney Int*, 22:S213-S218, 1982.
 94. López-Novoa JM, Rengel MA, Ortega FJ, Rodicio JL y Hernando L: Permeabilidad tubular conservada en la insuficiencia renal aguda postisquémica. *Rev Esp Fisiol*, 33:11-16, 1977.
 95. Tanner GA, Sloan KL y Sophasan S: Effects of renal artery occlusion on kidney function in the rat. *Kidney Int*, 4:377-389, 1973.
 96. Myers BD, Chui F, Hilberman M y Michaels AS: Transtubular leakage of glomerular filtrate in human acute renal failure. *Am J Physiol*, 6:F319-F325, 1979.