

65

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LA FUNCIÓN RENAL EN LA NECROSIS TUBULAR AGUDA: IMPLICACIONES CLÍNICAS.

Felipe C, Ljaño F, Rivera M, Gonzalo A, Abraira V, Sanz de Urturi JM, Tenorio MT, Pascual J, Ortuño J. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Los estudios evolutivos de la función renal (FR) tras una necrosis tubular (NTA) son infrecuentes.

Objetivo: Analizar a largo plazo la FR y los factores que puedan influir.

Métodos: Estudiamos 187 enfermos con NTA dados de alta vivos de nuestro hospital entre 1977 y 1992. En 1999 se cerró la inclusión de datos. El rango de seguimiento de los enfermos osciló potencialmente entre 7 y 22 años. La FR estimada por la creatinina sérica (Cr_s) se valoró al alta, 1m, 6m y posteriormente con carácter anual. Sus valores se correlacionaron con 13 variables clínicas y demográficas que incluían 36 categorías.

Resultados: Los valores medios de la Cr_s fueron: al alta 1,7±0,7; a los 6 meses 1,3±0,6; al año 1,3±0,5 y a los 10 años 1,4±0,7 mg/dl respectivamente. Aunque en todas las circunstancias analizadas se observó una mejoría de la FR a lo largo de los 6 primeros meses, después de la NTA los pacientes con edad > 50 años, factores de comorbilidad asociados, una recuperación incompleta del FRA al alta o que durante la evolución presentaron factores intercurrentes de riesgo para la FR (Ej. estudios radiológicos con contraste) tuvieron a los 10 años cifras de Cr_s significativamente más elevadas que los enfermos más jóvenes (p<0,001), que los que no tenían antecedentes personales (p<0,000), que recuperaron totalmente la FR al alta (p=0,002) o no padecieron nuevas agresiones renales (p<0,000). Al cierre del estudio dispusimos de datos de la FR en 175 enfermos (81 vivos/94 fallecidos): porcentualmente 63,4 tenían FR normal; 19,4 IR leve; 15,4 IR moderada-severa y 1,7 (3 pacientes) estaban en diálisis. La IR fue más frecuente entre los enfermos que fallecieron durante la evolución (49%) que entre los que siguieron vivos (22 %) (p<0,000).

Conclusiones: Tras el alta la FR continua mejorando durante los 1^{os} seis meses. A largo plazo (10 años) pueden identificarse subgrupos de enfermos que han sobrevivido a una NTA en los que la FR tiende a deteriorarse. El deterioro tardío de la FR se asocia con una mayor mortalidad.

66

ADAPTACIONES DE LA MITOCONDRIA Y DE LA BOMBA DE SODIO DURANTE EL FALLO RENAL AGUDO INDUCIDO POR TACROLIMUS

AM TORRES (1), P Martín Vasallo (2), M Pérez (1), M Castilla (1), JA Lázaro (1) y A Tejedor (1).

(1) Med. y Cir. Experimental. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España y (2) Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de La Laguna. Tenerife. España.

El FRA inducido por ciclosporina (CSA) y FK puede causar muerte apoptótica o necrótica en las células del túbulo proximal (CTP). La apoptosis es un proceso activo que requiere ATP. Si el aporte de ATP está limitado, se producirá necrosis. Con CSA, la apoptosis se inicia con la interacción con una ciclofilina mitocondrial. Sin embargo, en las mitocondrias renales no se ha descrito una proteína de unión equivalente para FK. Nuestro objetivo era estudiar cómo se adapta el recambio de ATP durante el FRA inducido por FK, tanto in vivo como in vitro. Estudiamos 7 cerdos miniatura isogénicos tratados con FK 10 mg/día durante 10 días, y 7 animales controles no tratados. Se determinó la actividad específica, la expresión génica y la glicosilación postraduccional de la Na,K-ATPasa de la corteza y de la médula renal. También estudiamos el efecto de FK sobre el volumen, el calcio y el potencial mitocondrial. Se han usado cultivos primarios de células de túbulo proximal (CTP) y mitocondrias aisladas. FK induce de forma dosis dependiente muerte en las CTP tanto in vivo como in vitro. La formación de blebs que producen una parcial oclusión del túbulo, el ADN en escalera, y la aparición de células hipodiploides sugieren la producción de apoptosis in vivo e in vitro. La muerte celular por apoptosis inducida por FK se ve aumentada in vitro por la inducción de NO exógeno o endógeno, aunque FK inhibe la producción de NO por las CTP. En mitocondrias, FK causa una apertura significativa e irreversible del megacanal, con un aumento de volumen progresivo y despolarización, seguido de una muerte celular mediada por caspasa 3. Este efecto letal no es homogéneo, causando "áreas de muerte" de mitocondrias despolarizadas en los cultivos tras 48 h de tratamiento.

La Na,K-ATPasa está inhibida durante la apoptosis inducida por FK, en la corteza renal pero no en la médula renal. La inmunolocalización in vivo mostró una internalización de la bomba de sodio unida a un reservorio submembrana basolateral. FK puede afectar a la mitocondria del túbulo proximal, causando aumento de su volumen, pérdida de potencial y activación de caspasa 3. La necesidad de la presencia de ATP durante la apoptosis está asegurada por la inhibición e inactivación de la bomba de sodio basolateral.

67

RESPUESTA DEL RIÑÓN AL FRACASO RENAL AGUDO EN UN MODELO TRANSGÉNICO QUE SOBREEXPRESA PTHrP EN EL TÚBULO PROXIMAL. A. Ortega1, E. Rodríguez1, A. Baratl. A. Izquierdo2, R. Bosch2, R. Gazapo1, A. García-Ocaña3, P. Esbrit1. Fundación Jiménez Díaz1 y Universidad de Alcalá2, Madrid, y Universidad de Pittsburgh, EEUU3.

La proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) es un factor autocrino/paracrino que se produce en el riñón fetal y adulto. Los datos actuales sugieren que la PTHrP juega un papel importante en la fisiopatología renal. Sin embargo, las interacciones de la PTHrP con los mecanismos de daño y reparación en el tejido renal están aún por clarificar. En el presente trabajo, se ha evaluado la respuesta de varios indicadores de función renal a una dosis nefrotóxica de ácido fólico en ratones transgénicos que sobreexpresan PTHrP en el túbulo proximal a través del promotor I de la gamma-glutamyl transpeptidasa. Estos ratones y un grupo control de la misma estirpe recibieron una inyección intraperitoneal de 250 mg/Kg de ácido fólico o vehículo (bicarbonato sódico 300 mM). A diferentes tiempos entre 6 h y 2 semanas, cada grupo de ratones (n=8-10) fueron sacrificados bajo anestesia, y se extrajeron los riñones para aislamiento de ARN total y estudio histológico.

Los ratones que sobreexpresan PTHrP (dTG-PTHrP) tenían una morfología y una función renal normal. Tras la inyección de ácido fólico, la creatinina plasmática y el BUN aumentaron de modo similar en ambos tipos de ratones respecto a los controles con vehículo. Así mismo, a las 24-72 h tras el ácido fólico, tanto los ratones controles como los dTG-PTHrP mostraron alteraciones en la estructura renal cortical (dilatación y vacuolización tubular e hiperplasia vascular), asociadas a intensa proliferación tubular (PCNA) e inmunotinción nuclear tubular para angiotensina II. A la semana de la inyección de ácido fólico, los dTG-PTHrP mostraron nefrocalcinosis. El ARNm de la PTHrP alcanzó un máximo de expresión (3 veces respecto a la inyección de vehículo) en la corteza renal de los ratones controles (por RT-PCR y ensayo de protección de ARNasas) a las 6 h tras el ácido fólico, disminuyendo posteriormente. En este mismo período de tiempo, el receptor para el factor de crecimiento de los hepatocitos (c-met) aumentó su expresión (3 veces respecto al vehículo) de modo similar en estos ratones y en los dTG-PTHrP. Sin embargo, el ARNm para el receptor renal de PTH/PTHrP tipo I (PTH1R) se inhibió (30-50%) entre 24 y 72 h tras el ácido fólico en los ratones controles, pero no en los dTG-PTHrP.

Estos resultados indican que la sobreexpresión de PTHrP en el túbulo proximal no protege del daño renal agudo tras el ácido fólico. El aumento constitutivo del sistema PTHrP/PTH1R podría inducir otras acciones que interfieren con su efecto proliferativo tubular previamente demostrado en este modelo (Kidney Int 60:982-995, 2001).

68

HIPONATREMIA MÁXIMA E INSUFICIENCIA RENAL AGUDA. ¿QUIÉN CAUSA LA ALTERACIÓN NEUROLÓGICA?

M.L. Fuchades, A. Abarca, E. Mahiques, S. Nefrología. H Clínico Universitario. Valencia

INTRODUCCIÓN: Se considera a la hiponatremia como el trastorno más frecuente en enfermos hospitalizados y se considera tan lesivo su nivel como su recuperación. Puede actuar como factor precipitante de una insuficiencia renal aguda (IRA) en muy diversas patologías. Revisamos estos efectos deletéreos en el contexto del estudio y tratamiento de dos enfermas que ingresaron con hiponatremia máxima (Na < a 110mEq/l) una de ellas con insuficiencia renal aguda grave (IRA) (urea: 79,2mmol/L (445 mg/dl) Cr: 618,8mmol/L (7mg/dl) y otra con función renal normal

MATERIAL Y METODOS: El estudio se ha realizado en 2 enfermas con hiponatremia máxima. Ambas tras un episodio de gastroenteritis con diarreas, náuseas y vómitos acuden al hospital con signos de deshidratación y oliguria y ambas ingresan en estado estuporoso con retardo en la respuesta. La primera mostraba: Na: 102 mmol/L, K: 3,4 mmol/L, Cl: 56mmol/L, urea: 79,2mmol/L (445mg/dl), Cr: 618,8mmol/L (7mg/dl), glucosa: 12,87mmol/L (234mg/dl). La segunda mostraba: Na: 106mmol/L, K: 1,8mmol/L, Cl: 66mmol/L, urea: 10mmol/L (57mg/dl), Cr: 106mmol/L (1,2mg/dl), glucosa: 6,3mmol/L (115mg/dl) El estudio al ingreso de RNM cerebral se consideró normal y los EEG practicados, mostraron alteraciones significativas

RESULTADOS: Ambas fueron tratadas de manera similar con un ritmo de normalización hidroelectrolítica que no superó los 2mmol/L/Hora de sodio, salvo una sesión de Hemodiálisis que precisó la primera enferma. La normalización se obtuvo en 72 horas y la función renal al alta quedó normal en ambas enfermas (ureas entre 3,5-4mmol/L y Cr entre 95-98mmol/L), sin aparecer alteraciones neurológicas, clínicas ni neurofisiológicas (EEG normales)

DISCUSIÓN. Como podemos observar ambos casos son prácticamente coincidentes en todo salvo en la presencia de IRA. Como se conoce tanto la hipo como la hiperнатremia con su vaiven osmolar consecuencias neurológicas fatales por los desplazamiento de agua hacia o desde el cerebro . Sin embargo no existe un consenso total sobre los efectos neurológicos de la hiponatremia/hiposmolalidad y su recuperación. En nuestro estudio y en concordancia con lo publicado, a niveles similares de hiponatremia, ambas enfermas fueron sintomáticas, pero como dato llamativo, la enferma que presentó IRA severa (urea: 79,21mmol/L, ó 445mg/dl, Cr: 618,8mmol/L ó 7mg/dl), no presentó signos significativos de edema cerebral en su resonancia nuclear magnética, pero mostró alteraciones severas en su Electroencefalograma (EEG), mientras que en la enferma sin IRA no presentó ningún signo cerebral medible, lo que no concuerda con la idea de ineficacia de la Posm de la urea. En ambas, la recuperación del sodio, siempre a velocidad menor de 2mmol/L/Hora, no produjo ninguna alteración neurológica y la recuperación renal y general fue total. Por ello concluimos que en nuestra experiencia:

LOS EFECTOS NEUROLÓGICOS DE LA HIPONATREMIA Y DE SU NORMALIZACIÓN PLASMÁTICA, NO DEPENDEN DIRECTAMENTE DE SUS NIVELES POR BAJOS QUE SEAN, SINO DE LA SENSIBILIDAD DEL ENFERMO. LA ALTERACIÓN CENTRAL SE CORRELACIONA MEJOR CON LA MAGNITUD DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA QUE CON LA HIPONATREMIA.

69

ENFERMEDAD ATEROEMBÓLICA (EA): FACTORES PRECIPITANTES I PRONÓSTICO.

Vallvé M, Balagué O*, Rodríguez-Jornet A, Andreu X*. Unidad de Nefrología y Servicio de Patología*. Corporación Parc Taulí. Sabadell.

INTRODUCCIÓN: La enfermedad ateroembólica, muy probablemente infradiagnosticada y con pronóstico incierto, tiene como factores precipitantes en una gran mayoría de casos, técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas (TD).

MATERIAL y MÉTODO: Realizamos un estudio retrospectivo de los casos diagnosticados de EA durante los años 1992-2001 evaluando: forma de presentación, factores precipitantes, órganos afectados y evolución. Los criterios diagnósticos fueron histológicos (CH). Revisamos el número de cateterismos cardíacos (CC), DIVAS aorto-renales indicados por sospecha de patología arteriosclerosa de arteria renal (DIVAS), número de angioplastias y/o stents de arteria renal (SA) y número de intervenciones de cirugía aorto-renal (CA), del mismo periodo.

RESULTADOS: Se recogen 12 casos (11 varones, 1 mujer) de edad media 71 años (46-81). Los antecedentes patológicos destacables fueron: tabaquismo 92%, HTA 92%, DM 42%, cardiopatía isquémica 50%, arteriopatía periférica 67%, AVC 33%. Factores precipitantes: en 7 casos existían TD (2 CC, 2 DIVAS, 2 SA y 1 CA). Los 5 casos restantes son de presentación espontánea: 2 con lesiones cutáneas, 1 sd prostático, 1 insuficiencia renal progresiva y 1 caso con manifestaciones sistémicas y con isquemia intestinal. Antecedente de anticoagulación plena 8'3% (1/12), parcial 33% (4/12). Promedio CC: 400/año. Totalidad de DIVAS: 127, SA: 30, CA: 19. Incidencia EA post-DIVAS 1'6% (2/127), post-AS 6'7% (2/30), post CA 5'3% (1/19), post CC, probablemente < 1%.

2 casos de presentación aguda catastrófica se diagnosticaron a la necropsia solamente uno de ellos tenía antecedente de TD. El otro llevaba anticoagulación plena.

CH: 3 renal, 2 intestino, 2 piel, 1 músculo, 1 próstata, 2 necropsia. 1 paciente fue diagnosticado por clínica y fondo de ojo patognomónico.

Evolución: 2 casos cataclísmicos; 10 tienen supervivencia del 80% al año. La supervivencia a largo plazo viene condicionada por patología cardiovascular asociada más que por la propia EA.

CONCLUSIONES: 1) Un 58'3% de EA se presentan con antecedente de TD. 2) Un 1'6% de DIVAS, un 5'3% CA y un 6'7% de SA ocasionan EA; probablemente menos de 1% de CC dan EA. 3) En los casos de presentación subaguda, la supervivencia viene condicionada por la patología cardiovascular asociada y suele ser más prolongada.

70

PATOLOGÍA INFLAMATORIA EN EL FRACASO RENAL AGUDO (FRA). VALOR PRONÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DE LA PROTEÍNA C REACTIVA (PCR).

FJ LAVILLA, N. García-Fernández, I. García, J. Manrique, E. Rossich, A. Hernandez, P. Errasti, A. Purroy. Servicio Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Pamplona.

Objetivos. Estudiar la importancia de la PI en el FRA. Evaluar la utilidad de la determinación de los niveles de PCR (mg/dL).

Material y metodos: Se incluyeron de forma prospectiva 222 pacientes a los se determinó niveles de PCR entre Enero de 1999 y Abril del 2002. La edad media fue de 59 años (EE:1.03) siendo el 66.7% varones. Se estudiaron variables epidemiológicas, clínicas y pronósticas (índice de severidad individual -ISI-, índice de fallo multiorgánico -IFMO-) Se realizó estudio estadístico mediante SPSS 9.0 (chi cuadrado, anova, regresión logística, curvas ROC). Nivel de significación: p<0.05.

Resultados: Los niveles medios de PCR basal (PCRB) fueron de 9.55 (EE:0.55) y pico (PCRP) de 12.8 (EE:0.57). El incremento de PCR (IPCR) medio fue de 4.9 (EE:0.53). Se calculó el cociente PCR pico / creatinina pico durante el FRA (PCR/CR), con un valor medio de 4.66 (EE:0.28). Los pacientes con patología inflamatoria (47%) (infecciosa o no) presentaron niveles más elevados de PCRB (11.32 vs 7.9, p=0.002), PCRP (14.8 vs 11.04, p=0.001) y PCR/CR (5.11 vs 3.8, p=0.008). Encontramos una tendencia a presentar valores más elevados de PCR/CR en aquellos pacientes con un componente funcional del FRA (4.63 vs 3.77, p=0.132). El área bajo la curva del índice PCR/CR respecto a la presencia o no de un cuadro inflamatorio fue de 0.634 (IC95%:0.56-0.708). Se realizó una división en tres subgrupos según el índice PCR/CR, en G1 PCR/CR (<1), G2 (1-5.7) y G3 (>5.7). Se encontró asociación de un índice >1 y sobre todo >5.7, con la presencia de patología inflamatoria (p=0.01) (G1:35.1%, G2:42.4%, G3:62.5%). Se observó también una asociación negativa entre el índice PCR/CR y los índices pronósticos (ISI: r=-0.152 y p=0.025; IFMO: r=-0.262 y p<0.001). Los pacientes del G3 tenían valores significativamente más bajos (p<0.001) de ISI e IFMO (0.32 y 3.10, respectivamente). De hecho, aparece este índice como un factor de buen pronóstico aunque con una p de 0.14 (OR:0.93 IC95%:0.86-1.02), sobre todo cuando la puntuación sobrepasa el 5.7 (p=0.13 OR:0.6 IC95%:0.31-1.16). De todas formas, el incremento en el índice se debió a la presencia de valores elevados de PCR (2.36>12.2>19.3) y a niveles más bajos de creatinina pico (4.97>4.01>2.3).

Conclusiones: La determinación de los niveles de PCR así como del índice PCR/CR puede ayudar a evaluar la presencia de patología inflamatoria así como su influencia en el FRA. Unos valores elevados del índice PCR/CR (sobretudo >5.7) va a favor de la existencia de dicha patología en el FRA, presentando éste una naturaleza funcional y con menor afectación parenquimatosa, habitualmente no asociado a fallo multiorgánico, y con buen pronóstico.

71

PRONÓSTICO DEL FRACASO RENAL AGUDO (FRA). VALORACION CLINICA DEL INDICE DE SEVERIDAD INDIVIDUAL (ISI). DETERMINACION DEL PUNTO DE CORTE PRONOSTICO DEL ISI.

FJ LAVILLA, N. García-Fernández, I. García, J. Manrique, E. Rossich, A. Hernandez, P. Errasti, A. Purroy. Servicio Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Pamplona.

Objetivos. Valorar el pronóstico del FRA en relación con el empleo del índice de severidad individual (ISI) de Liao.

Material y metodos: Estudio prospectivo en el que se incluyeron 807 pacientes desde Enero de 1996 hasta Abril del 2002. La edad media fue 59.9 años (EE: 0.59) y el 68% eran varones. El FRA fue prerenal (26.3%), renal (34.1%) o mixto (prerenal-renal) (32%). La mortalidad fue del 22.5%. Se determinó además del ISI el índice de fallo multiorgánico (IFMO). Se realizó estudio estadístico mediante SPSS 9.0 (descriptivos, normalidad, chi cuadrado, anova, regresión logística). Nivel de significación: p<0.05.

Resultados: El ISI medio fue de 0.321 (EE: 0.01). El análisis de regresión logística multivariante determinó que de las variables incluidas en el ISI inflúan en la mortalidad de forma independiente (p<0.005) la oliguria (OR:3.54; CI95%:2.11-5.69), la ictericia (OR:3.6; CI95%:2.17-5.97) y el coma (OR:13.07; CI95%:8.02-21.3). La distribución de frecuencias del ISI era bimodal con dos picos en 0.19 y 0.88, observándose un punto de inflexión en 0.5. Se realizó una distribución mediante análisis de conglomerados en dos subgrupos: Grupo 1 (G1) con ISI bajo (77.3%) y Grupo 2 (G2) con ISI alto (22.7%) siendo el punto de corte 0.47. Ambos se distinguían (p<0.05) en mortalidad (29% vs 70.7%), tipo de FRA más frecuente (renal -37.8%- vs mixta prerenal-renal -57.4%-), presencia de patología inflamatoria (infecciosa o no) (16.7% vs 54.6%) y tipo de tratamiento (tto) más empleado (conservador -84.8%- vs sustitutivo -79.8%-). Examinando las variables incluidas en el ISI, inflúan en la mortalidad en cada grupo: en el G1 la presencia de oliguria (p=0.001, OR:3.47, IC95%:1.88-6.4), ictericia (p=0.001, OR:4.02, IC95%:1.97-8.2) y coma (p=0.001, OR:23.9, IC95%:5.2-110.54); mientras en el G2 la presencia de ictericia (p=0.005, OR:2.7, IC95%:1.33-5.49) y de conciencia (p=0.007, OR:0.213, IC95%:0.08-0.52). El valor medio de IFMO era menor (p<0.001) en el G1 (2.71, EE:0.08) que en el G2 (7.59, EE: 0.166). Evaluando los fallos orgánicos que inflúan de forma independiente en la mortalidad en cada grupo, en el G1 inflúa la presencia de fallo hepático (p=0.003, OR: 1.73, IC95%: 1.19-2.5), hematológico (p=0.002, OR: 1.9, IC95%: 1.27-3.0) y respiratorio (p=0.001, OR:3.14, IC95%:2.13-4.64) mientras en el G2 el hepático (p=0.006, OR:1.6, IC95%:1.14-2.26).

Conclusiones: La aplicación del ISI en pacientes con FRA permite distinguir dos grupos de pacientes con diferente comportamiento clínico-pronóstico. Un grupo con un FRA sobre todo parenquimatosa, de buen pronóstico, no asociado a FMO y que responde habitualmente a medidas conservadoras (G1), y otro de FRA tipo mixto, de mal pronóstico, con elevada incidencia de patología inflamatoria, asociada a FMO y con mala respuesta al tto conservador. El punto de corte parece establecerse en 0.47.

72

RESULTADOS PRELIMINARES DE UN PROTOCOLO DE PROTECCION RENAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS SOMETIDOS A TTO CON INMUNOTERAPIA.

FJ LAVILLA, JV Navarro*, N. García-Fernández, A. Gúrpide*, P. Errasti, S. Martín*, A. Purroy. Servicio Nefrología. *Departamento Oncología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Pamplona.

Objetivos. Evaluar un protocolo de protección renal en tto con inmunoterapia.

Material y metodos: Es un estudio prospectivo iniciado en Mayo del año 2001 en el que se han incluido hasta Marzo del 2002 36 tratamientos (17 pacientes, sometidos a un tratamiento con interferon alfa subcutáneo e interleukina intravenosa a dosis decreciente). El protocolo consiste en: a) hidratación con suero fisiológico a 20-25 ml/kg/h; b) perfusión furosemida 5 mgr/h; c) n-acetil cisteína 2 gr e/8h intravenosas. Se determinan niveles de creatinina (mgr/dl) y de proteína C reactiva (PCR) (mgr/dL) diariamente, y en el último día se mide en orina beta dos microglobulina (B2 microgr/L), n-acetilglucosaminidasa (NAG UI/L) y albumina (A mgr/24h). Se realizó estadística con SPS 9.0 (chi cuadrado, anova, regresión logística), Sig. p<0'05.

Resultados: La edad media es de 55.85 años (EE2.7), siendo varones el 88.9%. Se completaron todos los tratamientos salvo en dos ocasiones, por hipotensión severa. Las cifras medias de creatinina fueron: basal (CRB) 1.16 (EE 0.08), pico (CRM) 1.76 (EE 0.121) y final (CRF) 1.38 (EE0.09). Las cifras medias de PCR fueron: basal (PCRB) 4.29 (EE 0.65), pico (PCRM) 11.69 (EE 0.8) y final 6.55 (EE 0.56). En el 63% el incremento de creatinina fue menor o igual a 0.5 mgr/dL, en el 24% > 1 mgr/dL. La recuperación de la cifra de creatinina fue completa en el 53%, y mala (CRF > 1 mgr/dL respecto a CRB) en 3 pacientes. Un paciente presentó oliguria. Se produjo hipotensión (TAS < 100 mmHg durante 10 horas) en el 22%, sin influir en los niveles de creatinina. La evolución de la PCR fue paralela a la de la creatinina, apreciándose asociación entre PCRM e incremento de creatinina (r=0.442 p=0.007). El cociente PCR/CR pico medio fue de 7.25 (EE0.55). Los pacientes que recibieron contraste (TAC) (22%) previo al tto tuvieron una CRM (1.66 vs 2.12 p=0.05), CRF (1.23 vs 1.72 p=0.018) y un incremento de creatinina mayor (0.44 vs 0.95 p=0.004). En orina los valores medios fueron de NAG (9.44 EE 1.21), B2 (3199.5 EE1368.7) observándose una elevación de la NAG, que se relacionó con la administración de contraste (8 vs 12.2 p=0.109) y sobretudo con la presencia de hipotensión (7.43 vs 17.46 p<0.001) pero no con los niveles de PCR.

Conclusiones: Los pacientes sometidos a tto inmunoterápico presentan un cuadro inflamatorio en el que se produce un FRA de buena evolución. La evolución de la creatinina depende de la intensidad del cuadro inflamatorio. Durante el FRA se produce cierto daño tubular en relación con la administración de otros nefrotóxicos así como por la aparición de hipotensión secundaria al tratamiento. Sin embargo este daño tubular no influye en la recuperación de los niveles de creatinina.

73

UTILIDAD DE LA ECOGRAFIA DOPPLER EN EL FRACASO RENAL AGUDO (FRA). RELACION DE LOS INDICES DE RESISTIVIDAD CON LA PATOLOGIA DE BASE, CLINICA Y SEVERIDAD DEL FRA.

E. Rossich, F.J. LAVILLA, N. García-Fernández, I. García, J. Manrique, A. Hernandez, P. Errasti, A. Purroy. Servicio Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Pamplona.

Objetivos:

Evaluar la utilidad del empleo de la ED en la valoración del FRA no obstructivo.

Material y metodos:

Es un estudio prospectivo iniciado en Enero de 1998 en el que se incluyen pacientes con FRA no obstructivo. Se han incluido hasta Marzo del 2002 64 pacientes. Se evaluaron índices de resistividad (IR) (normales <0.60), ecogenicidad y tamaño. Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas y pronósticas (índice de severidad individual -ISI- e índice de fallo multiorgánico -IFMO-) Se ha realizado estadística con SPSS 9.0 (chi cuadrado, anova, regresión logística), Sig. p<0.05.

Resultados:

La edad media es de 60.87 años (EE:1.89), siendo varones el 73.4%. El IR medio fue de 0.71 (EE:0.011), observándose una E aumentada en el 32.8%. Las cifras medias de creatinina fueron: basal (CRB) 2.52 (EE: 0.2), pico (CRM) 4.07 (EE: 0.261) y final (CRF) 2.58 (EE:0.2).Requirieron to. sustitutivo de la función renal el 30.2%. la mortalidad fue del 12.7%. Se observó una tendencia a presentar IR más elevados en pacientes con un FRA renal (0.72 EE:0.08) frente al FRA prerenal (0.70 EE: 0.10) o mixto prerenal-renal (0.70 EE: 0.079) con una p de 0.145. Los IR aparecieron más altos en aquellos pacientes que habían presentado un FRA por contraste (0.70 vs 0.76 p=0.019). Los pacientes con IR por encima de 0.8 (21.9%) fueron los que presentaron una creatinina máxima (3.8 vs 5.2 p=0.036) y final (2.38 vs 3.4 p=0.046) más elevadas, con un porcentaje mayor pero no significativo de pacientes oligúricos (42.9% vs 18% p=0.061). También presentaron una tendencia a tener un ISI más elevado (0.22 EE: 0.03 vs 0.317 EE:0.05) con una p=0.153. En este grupo de pacientes, el 50% presentaban además un aumento de la ecogenicidad frente al 28% de los restantes (P=0.111). No observamos relación entre los IR y el IFMO. No encontramos tampoco relación del aumento de la ecogenicidad con la patología de base o la severidad del FRA.

Conclusiones:

La ED puede ser útil en la valoración del FRA sobretodo a la hora de determinar la afectación renal por nefrotóxicos como el contraste. Los IR ayudan a evaluar la severidad del FRA así como la existencia de un componente parenquimatoso cuando se alcanzan valores de iguales o mayores de 0.8.

EFICACIA Y TOLERANCIA DEL "MOLECULAR ADSORBENTS RECIRCULATING SYSTEM" (MARS) COMO TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRACÓRPOREA EN PACIENTES CRÍTICOS CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA SEVERA.

J. MANRIQUE, N. García-Fernández, E. Rossich, F.J. Lavilla, A. Hernández, P. Errasti, A. Purroy. Servicio Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Pamplona.

Introducción. El Sistema de Adsorbentes Moleculares denominado MARS se utiliza como técnica de detoxificación en pacientes con insuficiencia hepática y/o colostasis crónicas. Sin embargo es poca la experiencia cuando dichos pacientes presentan además un fallo multiorgánico (FMO) en los que incluso ni técnicas de depuración renal continuas son bien toleradas. El objetivo del estudio es valorar la eficacia y tolerancia hemodinámica del MARS en pacientes críticos con fallo hepático severo.

Material y métodos. Incluimos los resultados en 5 pacientes (3 varones y 2 mujeres, edad media 44 años (DE: 12,6)) tratados con MARS entre julio de 2001 y marzo de 2002 (Nº sesiones: 11). La etiología de la hepatopatía fue: Disfunción primaria del injerto (2), cirrosis etílica (1), Hepatopatía virus C (1) y metástasis hepáticas y toxicidad farmacológica (1). Todos los pacientes presentaban insuficiencia renal aguda y cumplían criterios de FMO. Cada uno fue sometido a 1, 2 ó 3 sesiones consecutivas de 6 h. Se estudió la evolución clínica (encefalopatía), analítica y tolerancia hemodinámica. Los datos se analizaron mediante un test de muestras relacionadas (SPSS: v9.0) (p<0,05). Resultados. A pesar de su estado crítico la tolerancia hemodinámica a la técnica fue buena permitiendo flujos sanguíneos de 200-250 mL/min y balance negativo. Los resultados se presentan en la Tabla. Con la técnica se objetivó una mejoría de la encefalopatía y aumento de la presión arterial media (PAM). Disminuyeron significativamente la bilirrubina y el amoniaco. El descenso de las sales biliares no alcanzó la significación estadística. La plaquetopenia descrita con esta técnica no fue valorable porque en 4 casos se transfundieron plaquetas previamente. Al momento del alta en UCI, 3 pacientes sobrevivían y 2 no, uno falleció por sepsis y otro por complicación isquémica irreversible del injerto hepático.

	Bilirrubina (mg/dl)	Sales biliares (micromol/L)	Amoniaco (microg/dL)	PAM (mmHg)
Pre-MARS	23,31 (4,06)	31,72 (18,37)	122,75 (22,06)	62 (6,44)
Post-MARS	16,76 (2,4)*	15,09 (9,32)	67,05 (16,08)*	75 (2,04)
p	0,008	0,097	0,042	0,277

Datos expresados como media y error estándar de la media (SEM) (* p <0,05 vs pre-MARS)

Conclusiones. El tratamiento con MARS elimina eficazmente sustancias tóxicas ligadas a la albúmina y acumuladas en el fallo hepático severo. Puede constituir un verdadero soporte en la espera al trasplante o a la regeneración de tejido hepático residual. En pacientes críticos con FMO asociado, la tolerancia a la técnica es buena e incluso se observa una mejoría en la estabilidad hemodinámica de los mismos.

75

ENFERMEDAD RENAL ATEROEMBOLICA (ERA) COMO CAUSA DE ENTRADA EN HEMODIÁLISIS (HD). ACareño, J. Mesa, F. Gallardo, *M. Joya, M. Caballero, **P. González, ***P. Martín, P. Gallar, O. Ortega, A. O. Iet, I. Rodríguez, L. Lozano, A. Vigil, S. Nefrología, *M. Interna, **Admisión, ***Informática. H. Severo-Ochoa. Leganés. Madrid.

INTRODUCCIÓN: La ERA es está revelando como una causa cada vez más frecuente de insuficiencia renal progresiva (IRP) en la población anciana como complicación de procedimientos invasivos vasculares (atde, Jo) asociada a anticoagulación, aunque también puede ocurrir espontáneamente. OBJETIVO: Evaluar 1. La incidencia de ERA con IRP y necesidad de HD entre los cateterismos cardíacos realizados los últimos 3 años (a), 2. Participación de la ERA en la incidencia anual de los pacientes que inician HD y 3. Estudio descriptivo y pronóstico de ese grupo de pacientes. PACIENTES Y METODO: Entre Enero/1999 y Diciembre/2001 se han realizado 246 cateterismos en el grupo de población anciana. Durante ese periodo 10 pacientes han sido incluidos en HD con el diagnóstico (dgto.) de ERAE. Todos eran varones con una edad media de 70,4 a. SD=7,28. Dos de ellos <60 a. En la mayoría (8/10) se daban al menos 3 factores mayores de riesgo cardiovascular. Todos presentaban evidencia clínica de arteriosclerosis, 8 de los cuales asociaban enfermedad coronaria y vasculopatía periférica. En 7/10 (70%) la enfermedad fue precedida de un atde. (6 coronariografías-2 en el mismo paciente-, 1 arteriografía renal y 1 cirugía vascular). El resto, 2 se catalogaron de espontáneos y 1 estaba anticoagulado. RESULTADOS: La presentación clínica en los casos asociados a atde. fue una IRP en 1º medio de 33,17 días (d) tras el procedimiento, SD=25,21 (7-70). Todos fueron incluidos en HD con un 1º medio de 48,4 d. SD=37,9 (7-107). Sólo 2 de los 7 (28%) procedimientos se siguieron de actitud terapéutica (1 stent coronario y 1 CRC) en los 2 pacientes <60 a. El dgto. de ERAE fue clínico en 7/10 por el tipo de paciente, la relación de causalidad entre el atde. y la IRP y por otros datos sugestivos como aparición de livedo reticularis (6/10), empeoramiento de las cifras tensionales (5/10), eosinofilia persistente (7/10) y un aumento significativo de reactivantes de fase aguda (8/10). En los 3 pacientes sin atde. el dgto. fue apoyado por el hallazgo de los cristales de colesterol en riñón (1/10), piel (1/10) y retina (1/10). En cuanto al pronóstico, en el grupo con atde. la mortalidad en HD fue superior al 50% (4/7) los primeros 6 meses. En el grupo sin atde. todos permanecen en HD habiendo fallecido uno (33%) a los 14 meses de iniciada la HD. La proporción de pacientes con ERAE en la incidencia anual de pacientes que inician HD fue de 1,94% (1/52) en 1999, 5,76% (3/52) en 2000 y 9,67% (6/62) en 2001. La incidencia de ERAE entre los cateterismos cardíacos fue nula (0/69) en 1999, de 2,85% (2/70) en 2000 y 3,05% (4/107) en 2001. CONCLUSIONES: En nuestra experiencia la ERAE es una causa creciente de IRP e inclusión en HD asociada a un aumento en el nº de procedimientos vasculares en la población anciana. El mal pronóstico vital y el escaso beneficio terapéutico derivado en el grupo de población anciana obligan a reconsiderar este tipo de procedimientos.

ESTUDIO PROSPECTIVO SOBRE LA UTILIDAD DE LA MEDICIÓN EN ORINA DE ENZIMAS TUBULARES (BETA 2 MICROGLOBULINA -B2-, N-ACETILGLUCOSAMINIDASA -NAG-) Y ALBUMINA (A) EN EL FRACASO RENAL AGUDO (FRA).

F.J. LAVILLA, N. García-Fernández, I. García, J. Manrique, E. Rossich, A. Hernandez, P. Errasti, A. Purroy. Servicio Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Pamplona.

Objetivos. Evaluar el daño tubular mediante la medición de enzimas tubulares y albúmina en pacientes con FRA de diversa naturaleza.

Material y metodos: Es un estudio prospectivo iniciado en Mayo de 1998 en el que se han incluido hasta Abril del 2002, 197 pacientes con determinación de B2 y 87 pacientes con B2, NAG y A. Eran varones el 67.5%. Edad media de 57.1 años (EE: 1.01). El FRA fue prerenal (19.8%), renal (41.1%), y mixto prerenal-renal (34%). El tratamiento del FRA fue conservador en el 79.7%. Se midieron niveles de B2 (U/l), NAG (U/l) y A (mg/24h) (orina 24 horas). Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas y pronósticas (índice de severidad individual -ISI-, índice de fallo multiorgánico -IFMO-) Se realizó estadística con SPSS 9.0 (chi cuadrado, anova, regresión logística). Nivel de significación: p<0.05.

Resultados: La relación con el tipo de FRA de las enzimas tubulares no fue significativa. Los niveles de B2 aparecieron más elevados en el FRA renal y mixto prerenal-renal (7127 y 7750) respecto al FRA prerenal (3689) aunque con un p=0.293. Los niveles de NAG aparecieron más elevados en el FRA renal (30.3) vs FRA mixto prerenal-renal y prerenal (20.02 y 20.07) con una p=0.381. La B2 apareció elevada en el FRA mixto prerenal-renal posiblemente por la elevada incidencia de patología inflamatoria (50.7%). Los niveles de A fueron más elevados en el FRA prerenal (69.87) vs el FRA mixto prerenal-renal y renal (32.69 y 30.79) con una p=0.124. Se encontró una relación entre la administración de contraste y aminoglucósidos con los niveles de NAG (16.6 vs 32.4, y 18.3 vs 54.1) con una p>0.001. La relación de la B2, NAG y A con la severidad del paciente y del FRA, fue evidente. Se asociaron de forma significativa (p<0.001**, p<0.05*) con las cifras de creatinina máxima (B2 r=0.371**, NAG r=0.237*, A r=0.438**) y final (B2 r=0.219**, NAG r=0.246*). También encontramos relación con la presencia de oliguria durante el FRA, B2 (5460 vs 10596 p=0.021), A (36.3 vs 147.9 p=0.001) y en menor grado NAG (21.09 vs 31.8 p=0.25). Los niveles de B2 se asociaron con los del ISI (r=0.150 p=0.037) e IFMO (0.250 p=0.001) y los de NAG con el IFMO (r=0.409 p=0.001). Encontramos una importante asociación de la A con el ISI (r=0.432) e IFMO (r=0.443) con una p=0.001.

Conclusiones: La determinación de niveles de B2 y NAG pueden orientar hacia la presencia de un daño parenquimatoso o tubular en el FRA, pudiendo ser los niveles de NAG más específicos de la afectación renal por ciertos nefrotóxicos como el contraste y los aminoglucósidos. Los niveles de B2, NAG y A resultan útiles como marcadores de la severidad del FRA y su pronóstico.

74

76

ESTUDIO PROSPECTIVO SOBRE NEFROTOXICIDAD POR CONTRASTE (CT). INFLUENCIA SOBRE LA FUNCION RENAL, PRONOSTICO Y TRATAMIENTO EN EL FRACASO RENAL AGUDO (FRA).

A. Hernandez FJ LAVILLA, N. García-Fernández, I. García, J. Manrique, E. Rossich, P. Errasti, A. Purroy. Servicio Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Pamplona.

Objetivos. Evaluar la nefrotoxicidad por CT y su influencia en el FRA. Determinar influencia sobre la evolución de la función renal, pronóstico y necesidad de tratamiento sustitutivo. Identificar subpoblaciones de alto riesgo.

Material y metodos: Se estudiaron 807 pacientes (68% varones) con FRA desde Enero de 1996 hasta Abril del 2002. La edad media fue de 59.9 años (EE:0.59). Del total de pacientes, se seleccionaron 226 (28%) en los que la administración de CT fue causa del FRA. Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas y pronósticas (índice de severidad individual -ISI-, índice de fallo multiorgánico -IFMO-). Se realizó estudio estadístico mediante SPSS 9.0 (descriptivos, normalidad, chi cuadrado, anova, regresión logística). Nivel de significación: $p < 0.05$.

Resultados: Los pacientes que recibieron CT tenían una edad media de 58.8 años (EE:1.005) siendo varones el 69.6%. Entre las variables clínicas sólo se encontró un ISI más bajo en los que recibieron contraste (0.25 vs 0.34 $p=0.001$), por lo cual se incluyó este dato en análisis posteriores. La administración de contraste no influyó en la evolución de la creatinina aunque se observó en esos casos una tendencia a presentar valores máximos más altos (1.29 vs 1.23 $p=0.166$). Analizando por subpoblaciones, el incremento de la creatinina fue más importante en los pacientes con patología inflamatoria (1.71 vs 1.46 $p=0.06$), diabéticos (1.7 vs 1 $p=0.007$) e hipovolémicos a los que se administró el contraste (1.61 vs 0.9 $p=0.023$). La administración de contraste no influyó en la necesidad de tratamiento sustitutivo ni en mortalidad de la población general. Sin embargo, en los diabéticos la administración de contraste se asoció a un riesgo significativo de necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal ($p=0.018$, OR:6.67, IC95%:1.38-32.12) y tuvo influencia significativa sobre la mortalidad tras realizar un análisis multivariante con los índices pronósticos ($p=0.025$, OR:8.6, IC95%:1.3-57.27). No encontramos un mayor riesgo de mortalidad ni de necesidad de tratamiento sustitutivo en otras subpoblaciones, ni siquiera en los que presentaban un IFMO más elevado.

Conclusiones: La administración de contraste supone una causa de FRA frecuente en nuestro medio. Infiere en una peor evolución de la función renal en pacientes con diabetes, con un proceso inflamatorio (infeccioso o no) o con una situación de hipovolemia. Los diabéticos son una subpoblación de especial vigilancia por su mayor riesgo de mortalidad y necesidad de tratamiento sustitutivo.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RECUPERACION DE LA FUNCION RENAL EN EL FRACASO RENAL AGUDO (FRA).

FJ LAVILLA, N. García-Fernández, I. García, J. Manrique, E. Rossich, A. Hernandez, P. Errasti, A. Purroy. Servicio Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Pamplona.

Objetivos: Estudiar factores que influyan en la recuperación de la función renal tras un FRA.

Material y metodos: Incluidos 717 pacientes con FRA en 5 años (Marzo 1997 a 2002). Se determinaron creatinina (mg/dL) inicial (CRI), máxima (CRM) y final (CRF). Se estudiaron también factores epidemiológicos (edad, sexo) y clínicos (tipo FRA, patología de base, severidad -índice de severidad individual (ISI) e índice de fallo multiorgánico (IFMO)-, mortalidad y tipo de tratamiento (tto). Se realizó estudio estadístico mediante SPSS 9.0 (normalidad, chi cuadrado, anova, regresión logística). Nivel de significación: $p < 0.05$. Resultados: La edad media fue de 59.9 años (EE:0.6) y el 69% eran varones. Las cifras medias fueron de CRI (2.39, EE:0.07), CRM (3.64, EE:0.087) y CRF (2.4, EE:0.06). Para determinar el grado de recuperación (completa -RCC-, parcial -RCP- o no recuperación -NR-) se evaluó la creatinina final respecta a la basal. La recuperación fue completa en el 46.5%, parcial en el 30.3% y no hubo recuperación en el 23.2%. No influyó el sexo ni la edad. La ausencia de patología inflamatoria se asoció ($p < 0.001$) con la RC. El FRA obstructivo fue el de mejor evolución final (65.5% de RCC), seguido del prerrenal, renal y mixto prerrenal-renal (donde sólo 35.5% de RCC). No influyó el empleo de dopamina sobre el grado de recuperación ($p=0.879$). El uso de técnicas continuas venovenosas se asoció ($p < 0.001$) con la NR (57.6%). La mortalidad fue mayor en los que no tuvieron ninguna mejoría de la función renal (62%) frente al grupo de RP (13.9%) o RC (6.9%). De hecho, la gravedad era menor ($p < 0.001$) en los pacientes que presentaron RC o RP, frente a NR: IFMO medio (3.07 < 3.67 < 5.15), ISI medio (0.24 < 0.289 < 0.473). De todas las variables incluidas en el ISI, influyeron en la ausencia de una RCC de la función renal la presencia de hipertensión ($p=0.002$, OR: 1.85, IC95%:1.25-2.75) y coma ($p=0.005$, OR:2.37, IC95%:1.45-3.86), y de todos los fallos orgánicos incluidos en el IFMO solo el cardiovascular ($p=0.001$, OR:1.69, IC95%:1.4-2.03). Sólo se produjo una recuperación de la creatinina por debajo de 1.5 mg/dL en el 38.2% y únicamente en el 14.5% se alcanzó una CRF menor de 1 mg/dL. La consecución de una función renal óptima (CRF menor de 1.5 mg/dL) sólo se asoció con la gravedad del paciente según el IFMO ($p=0.001$, OR: 0.84 IC95% 0.77-0.91). Además se encontró una asociación significativa entre IFMO e ISI con CM ($r=0.343$, $r=0.143$) e incremento máximo (CM-CI) ($r=0.440$, $r=0.249$).

Conclusiones: La mejoría de la función renal tras un FRA es frecuente pero sólo un porcentaje bajo alcanza una función óptima. La falta de RCC en el FRA se relaciona con la mortalidad, necesidad o no de tratamiento sustitutivo y gravedad del paciente, sobre todo en presencia de un fallo cardiovascular. Otros factores como sexo, edad, tipo de FR o tratamiento con dopamina no han influido.

FRACASO RENAL AGUDO POR CONTRASTE (FRAC) Y N-ACETILCISTEINA (NAC) ¿SE CUMPLEN LAS EXPECTATIVAS?

E. Gutierrez, A. Martínez, E. Hernández, E. Morales, E. Gonzalez, B. Bueno, M. Praga, JL Rodicio, A. Alvarez *, C. Rodriguez *, I. Fernández -Valderrama*. Servicios de Nefrología y Cirugía Vascular (*). Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Desde hace años se han ensayado distintas estrategias terapéuticas dirigidas a prevenir el desarrollo de FRAC. Recientemente se ha descrito que la administración de NAC puede prevenir el desarrollo de FRAC, especialmente en pacientes con insuficiencia renal (IR). Con objeto de analizar el efecto de la NAC en la prevención del FRAC diseñamos un estudio prospectivo en el que se han incluido 52 pacientes sometidos a arteriografía. Los pacientes fueron distribuidos de modo aleatorio en dos grupos: el Grupo I, integrado por 32 pacientes, recibió tratamiento con 2 dosis orales de 600mg de NAC administradas en la noche anterior y por la mañana antes de la arteriografía; y el Grupo II, integrado por 20 pacientes, que no recibió NAC. Todos los pacientes de los dos grupos recibieron fluidoterapia i.v. con infusión de suero salino 0.9% a un ritmo de 1000 ml/12 horas desde las 20 horas del día previo a la arteriografía. En todos los casos se utilizó contraste no iónico. Se determinaron los valores de Creatinina basal, antes de la fluidoterapia, y también los valores de Creatinina a las 48 horas y a la semana después de la arteriografía. También se calculó el aclaramiento de Cr según la fórmula de Cockcroft-Gault. Se consideró como IR crónica una Cr basal superior a 1.4 mg/dl y como FRAC un aumento de la Cr postarteriografía (a las 48 horas o a la semana) mayor del 20% de la Cr basal o un aumento de la Cr superior a 0.5 mg/dl. El análisis estadístico se hizo con la T de Student, Chi cuadrado y test de Fisher.

Los dos grupos de estudio no tenían diferencias significativas en edad, sexo, presencia de hipertensión, incidencia de diabetes o tipo de arteriografía (miembros inferiores, renal, carotídea). La incidencia de IR previa era similar en ambos grupos (grupo I 37%, grupo II 35%, pNS) así como la Cr basal (grupo I 1.42 +/- 0.7 mg/dl; grupo II 1.41 +/- 1.4 mg/dl, pNS). La Cr postarteriografía no mostró cambios significativos con respecto a la Cr basal en ninguno de los dos grupos. La incidencia de FRAC en el grupo I tratado con NAC (16%) fue similar a la del grupo II (10%) no tratado. Cuando analizamos la incidencia de FRAC en los pacientes con IR previa, tampoco encontramos diferencias significativas, grupo I (NAC) 16.6%, grupo II (no tratado) 14.8% (pNS). En nuestra experiencia, la administración de NAC previa a la realización de una arteriografía no modifica la incidencia ni la intensidad del fracaso renal agudo inducido por contraste.

INFLUENCIA DE LOS NIVELES DE UREA SOBRE LA EVOLUCION CLINICA DEL FRACASO RENAL AGUDO (FRA).

N. GARCIA-FERNANDEZ, FJ Lavilla, I. García, J. Manrique, E. Rossich, A. Hernandez, P. Errasti, A. Purroy. Servicio Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Pamplona.

Objetivos: Estudiar la influencia de niveles de urea (g/L) sobre la evolución del FRA.

Material y metodos: Incluidos 353 pacientes con FRA de Marzo 2000 al 2002. Se determinaron niveles de urea pico (UMAX) y medios (UMED), y valores evolutivos durante el FRA. Se analizaron factores epidemiológicos (edad, sexo) y clínicos (tipo FRA, patología de base, severidad -índice de severidad individual (ISI) e índice de fallo multiorgánico (IFMO)-, mortalidad y tipo de tratamiento (tto)). Se realizó estadística con SPSS 9.0 Nivel de significación: $p < 0.05$. Resultados 73.9% eran varones. Edad media 60.8 (EE:0.8) años. El FRA fue prerrenal (32%), renal (29.5%), postrenal (3.7%) y mixto prerrenal-renal (25%). Mortalidad del 13.6%. El tto fue conservador (83.3%), hemodialisis intermitente (HDI) (6.5%), técnicas continuas (TC) (5.7%) y ambas (HDI+TC) (4.5%). La UMAX fue de 1.2 g/L (EE:0.02) y la UMED de 0.947 g/L (EE:0.02). La evolución de la urea fue en forma de curva (16.7%), meseta (2.5%), sierra (11.3%), horizontal (34%), descendente (18.7%), ascendente (15.9%) y otras (0.9%). Los que fallecieron tuvieron UMAX más altos (1.97 vs 1.17) ($p < 0.001$). Con regresión logística univariante, la UMAX se relacionó con la mortalidad ($p < 0.001$, OR:3.04, IC95%:2.06-4.47), sin embargo esta relación desapareció al incluir en el modelo el ISI y el IFMO. La UMED fue más elevada ($p=0.001$) en los pacientes con FRA prerrenal>mixto (prerrenal>renal (1.06>0.88>0.85 g/L) al igual que la UMAX (1.38 > 1.30 > 1.12 g/L). La UMED fue más elevada en los tratados con HDI (1.44, EE:0.47) o HDI+TC (1.47, EE:0.39) respecto a los tratados con TC (1.06, EE: 0.34) y de forma conservadora (0.86, EE: 0.52), sin influir en la mortalidad. La UMED fue también más alta en los pacientes que fallecieron (1.27, EE:0.03 vs 0.89, EE:0.07), relacionándose con la mortalidad en el análisis de regresión univariante ($p < 0.001$, OR: 3.009, IC95%:1.8-5.02), sin embargo desapareció al incluir en el análisis el ISI y el IFMO ($p=0.16$). Estudiando subpoblaciones, en los pacientes con patología inflamatoria encontramos relación entre UREA y mortalidad ($p=0.02$, OR:6.97, IC95%:1.29-37.66) incluyendo el ISI e IFMO, esta relación se encontró también en diabéticos ($p=0.031$, OR: 6.4, IC95%:1.17-35.7). La peor evolución fue la de morfología en "sierra" (35% de éxitus) mientras que en la "plana" o "descendente" el éxitus fue del 3.3% y 7.7%, asociándose dicha evolución al empleo de un tratamiento sustitutivo. En los pacientes con una evolución en "sierra" hubo mayor número ($p=0.054$) de "picos" de urea en los que fallecieron (5.4 vs 3.4).

Conclusiones: Los niveles de urea pueden tener implicación pronóstica en el FRA de algunas poblaciones como diabéticos o pacientes con un proceso inflamatorio. Los pacientes tratados con medidas sustitutivas de la función renal no tenían mayor mortalidad pero sí niveles más altos de urea. Posiblemente niveles de urea oscilantes (ascensos-descensos) durante el FRA tengan valor pronóstico.

81

LA INHIBICIÓN POR CICLOSPORINA (CSA) DEL MEGACANAL MITOCONDRIAL REDUCE LA AMONIOGÉNESIS EN LAS CÉLULAS DEL TÚBULO PROXIMAL (TP): CONTRIBUCIÓN A LA ACIDOSIS DISTAL (AD) TIPO IV

M PÉREZ (1), A Torres (1), M Castilla (1), JA Lázaro (1), C Caramelo (2) y A Tejedor (1)
(1) Med. y Cir. Experimental. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España y
(2) Nefrología e Hipertensión. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

CsA es capaz de causar una AD tipo IV, con disminución de la secreción de K^+ y H^+ . Una baja excreción urinaria de NH_4^+ se atribuye a una inhibición hipercalemica de la amoniogénesis proximal. Sin embargo, la producción de amonio no mejora cuando se controla el K^+ plasmático con resinas de intercambio orales. Unos descubrimientos recientes acerca de las interacciones directas de la CsA con las mitocondrias TP puede ofrecer una explicación alternativa para la AD tipo IV inducida por CsA.

Llevamos a cabo nuestros estudios a tres niveles distintos de complejidad: 1) efecto directo de la CsA sobre las mitocondrias aisladas de la corteza renal de cerdos miniatura, 2) efecto directo de la CsA sobre la vía amoniogénica sobre el túbulo proximal de riñones de cerdos miniatura y 3) modificaciones in vivo de la acidificación proximal y distal en un modelo porcino de nefrotoxicidad por CsA.

En ausencia de ADP, la respiración puede provocar un aumento de la $[Ca^{2+}]$ libre mitocondrial que abrirá el megacanal mitocondrial dependiente de ciclofilina, permitiendo la entrada de agua y el aumento del volumen mitocondrial. La entrada de agua arrastra fosfato que quela el calcio libre. El ADP causa efectos similares pero sin cambios en el volumen. La CsA se une a la ciclofilina e inhibe la función del megacanal, impidiendo la entrada de agua y de fosfato. Como consecuencia, el calcio libre mitocondrial aumenta y enzimas que son dependientes de fosfato reducen su actividad. La glutamina dependiente de fosfato es inhibida, la utilización de lactato y piruvato aumenta y la producción y excreción de amonio disminuye.

Cuando se estudió la acidificación distal en un modelo porcino de nefrotoxicidad por CsA, la secreción neta de H^+ y K^+ disminuyó y la reabsorción distal de cloruro aumentó. La TTKG fue significativamente menor de lo normal.

CsA produce una AD tipo IV. Aunque la permeabilidad distal al Cl^- esta aumentada por CsA causando una disminución de la secreción de K^+ , la inhibición del megacanal mitocondrial dependiente de CsA reduce la entrada de fosfato y produce una inhibición directa de la glutamina.

82

LA INHIBICIÓN DE LA DIHIDROPEPTIDASA DEL BORDE EN CEPILLO REDUCE LA TOXICIDAD POR ACUMULACIÓN DE CICLOSPORINA (CSA) EN LAS CÉLULAS DEL TÚBULO PROXIMAL (TP)

AM TORRES (1), M Pérez (1), JA Lázaro (1), M Castilla 1, L Boscá (2) y A Tejedor (1).
(1) Medicina y Cirugía Experimental, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España y
(2) Comunicación Intercelular, CSIC, Madrid, España.

La CSA es el inmunosupresor más importante usado en el trasplante de órganos sólidos pero puede alterar la función renal. Existen evidencias clínicas de que el uso combinado de Imipenem/Cilastatina (I/C) puede reducir la nefrotoxicidad inducida por CSA.

La Cilastatina es un inhibidor de la dihidropeptidasa I del borde en cepillo y se asoció a Imipenem para prevenir la hidrólisis del anillo beta-lactámico, inhibiendo la entrada de Imipenem en las células del túbulo proximal y previniendo su acumulación intracelular. El objetivo de este estudio es asegurarse de si la Cilastatina reduce la acumulación de CSA en las células del túbulo proximal, disminuyendo la apoptosis inducida por CSA.

Todos los experimentos fueron realizados en TP aislados o cultivos primarios de células del TP obtenidas de cerdos miniatura isogénicos. Las determinaciones intracelulares de CSA fueron determinadas por inmunofluorescencia polarizada TDX. El transporte de CSA fue medido por RIA con ^{125}I -CSA. La apoptosis fue cuantificada por la determinación mediante citometría de flujo de la aparición de depoblaciones hipodiploides en los sobrenadantes de los cultivos celulares. El crecimiento celular fue cuantificado por citometría automática en un videomicroscopio. Cil fue amablemente donada por Merk, Sharp y Dohme. CSA fue cedida por Aventis Co.

Cil inhibe la entrada de CSA en células del TP en cultivo. En el TP, incubado 24h con CSA, la presencia de Cil reduce significativamente la recuperación de CSA de membranas celulares, mitocondrias y citosol. Se obtuvieron numerosas evidencias funcionales de la reducción de la concentración de CSA en las dianas celulares: las variaciones en la fluidez de la membrana inducidas por CSA fueron prevenidas al preincubar con Cil. En cultivos de células de TP, CSA induce apoptosis dosis dependiente, retardando o impidiendo la confluencia celular y el recubrimiento epitelial. La coincubación con Cil restablece el crecimiento celular, reduce la formación de blebs y las poblaciones hipodiploides. El microscopio electrónico confirma estos hallazgos.

Hay suficientes evidencias para considerar la Cil como un potencial agente nefro-protector frente a la nefrotoxicidad inducida por CSA en células tubulares.

83

HIPERTENSIÓN YATROGÉNICA: UNA COMPLICACIÓN LETAL.

A Tato, JL Merino, F Liaño, MT Tenorio, M Arambarri, MT Cano, M Rivera, J Ortuño. Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

OBJETIVO: En los últimos años varios ensayos clínicos han demostrado el efecto cardioprotector del tratamiento conjunto con IECA y espironolactona en enfermos con insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial. La incidencia de hipertensión en estos estudios (realizados en condiciones ideales) ha sido particularmente baja. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la etiología, tratamiento y evolución de la hipertensión yatrogénica severa en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS: Analizamos retrospectivamente las interconsultas por hipertensión severa (superior a 7 mmol/l o con alteraciones electrocardiográficas graves) realizadas al servicio de Nefrología del Hospital Ramón y Cajal durante 15 meses.

RESULTADOS: En el periodo analizado se atendieron 39 casos de hipertensión severa, de la que 32 fueron de origen yatrogénico. La edad media de los enfermos fue $76,9 \pm 1,25$ años. Todos presentaron una importante comorbilidad asociada, especialmente insuficiencia renal (63%), cardiopatía (53%) y diabetes mellitus (44%). Los fármacos que con mayor frecuencia ocasionaron hipertensión fueron los inhibidores del enzima de conversión (IECA) (n=22), la espironolactona (n=13), los antiinflamatorios no esteroideos (n=11) y el amiloride (n=4). Veinte enfermos recibían más de un fármaco hipotensor. La dosis media de espironolactona fue $77 \pm 9,5$ mg/día, y la de enalapril $22,3 \pm 6,8$ mg/día. La creatinina basal fue de $1,6 \pm 0,18$ mg/dl y el potasio $4,6 \pm 0,17$ mmol/l. En el momento de la interconsulta 24 (75%) enfermos presentaban un fracaso renal agudo asociado; la creatinina media fue de $4,28 \pm 0,45$ mg/dl y potasio $7,3 \pm 0,2$ mmol/l. Tanto la edad como la dosis media de espironolactona y/o enalapril empleados fueron superiores a las publicadas en el ensayo RALES. Diccisisis (50%) enfermos precisaron hemodiálisis urgente, y tres de ellos fallecieron al inicio del procedimiento.

CONCLUSIÓN: La asociación de fármacos hipotensores debe utilizarse con extrema precaución en enfermos ancianos, diabéticos o con disminución del volumen circulante efectivo. En los enfermos con insuficiencia renal dicha asociación debe evitarse.

84

HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR FÁRMACOS: INCIDENCIA Y CAUSAS EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

F. Abiádo, P. García, P. Herrador, A. Roca, R. Díaz-Tejero, JE. García, T. Sierra, E. Gómez, J. Conde

En los últimos años estamos asistiendo a un incremento de la incidencia de hipertensión, especialmente en pacientes de avanzada edad, en probable relación con el mayor uso de fármacos que interfieren con los mecanismos de eliminación renal de K^+ como diuréticos ahorradores de K^+ (DAK) y bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRAA).

Pacientes y método. En un estudio observacional retrospectivo evaluamos los episodios de hipertensión ($K^+ \geq 5,1$ mEq/l) codificados en pacientes adultos ingresados en nuestro hospital durante los últimos 5 años (97-01) para analizar su incidencia, variabilidad interanual, relación con el uso de fármacos, antecedentes patológicos y función renal al ingreso y alta.

Resultados. Se documentaron 104 episodios en 99 pacientes de los cuales descartamos 10 en 7 pacientes en hemodiálisis crónica. En los 94 episodios estudiados los pacientes tenían una edad de $77 \pm 11,5$ años e idéntica distribución por sexos. La incidencia anual en 1997 (2,5%) se ha incrementado anualmente hasta 2001 (13,2%). Existía insuficiencia renal (IR) previa (Crp $\geq 1,2$ mg/dl) en un 60% de los casos, diabetes en el 35%, algún tipo de cardiopatía en 58% y eran hipertensos un 56%. Datos bioquímicos al ingreso: K^+ $6,7 \pm 0,9$ mEq/l, Crp $2,6 \pm 1,5$ mg/dl, Bic $20 \pm 6,4$ mEq/l. La hipertensión fue severa ($K^+ \geq 6$ mEq/l) en 78 casos (83%) y 80(91%) tenían IR. Salvo por menor Bicarbonato sérico no había diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos. Un 83% tomaban 1 ó más fármacos inductores de hipertensión y de ellos el 17% tomaba 3 drogas. Los IECA (50,5%), DAK (44%) y AINEs (28%) fueron los fármacos que se encontraron con más frecuencia y la asociación IECA ó ARA-II + DAK que se halló en 27 casos (28%) fue significativamente más frecuente a partir de 1999. Este grupo de pacientes presentaron además mayor insuficiencia renal (Crp $3,1 \pm 1,7$ vs $2,4 \pm 1,5$ p<0,05) y mayor hipertensión ($7,2 \pm 0,85$ vs $6,49 \pm 0,8$ p<0,05) que el resto. 30 (32%) tomaban espironolactona a una dosis media de $80,8 \pm 46,2$ mg y también presentaron mayor grado de hipertensión que los demás pacientes.

El tratamiento de la hipertensión fue conservador en el 88% siendo necesario HD en 11 casos (12%) por hipertensión tóxica (K^+ $7,79 \pm 0,6$) en presencia de oliguria y/o insuficiencia cardíaca. Este grupo tenía menor edad ($66,9 \pm 11,8$ vs $78,6 \pm 11$ p<0,01) y mayor Crp e hipertensión que los pacientes no dializados pero la función renal y el K^+ se recuperaron en grado similar al alta.

Conclusiones: 1/ La incidencia de hipertensión en el medio hospitalario ha aumentado significativamente en estos últimos años, 2/ El uso de fármacos se encuentra asociado en un 83% de los casos. 3/ Son pacientes de avanzada edad y con frecuencia tienen insuficiencia renal previa. 4/ El uso combinado de BSRAA con DAK se ha incrementado notablemente en los últimos 2 años y causa las hipertensiones más severas en estos grupos de riesgo.

85

EXCRECIÓN DE AGUA POSTOPERATORIA (postop): ESTUDIO DE MECANISMOS.

C. Caramelo, M Molina, A Tejedor, J Martin, M Casares, E Belda, M Losada, S Rivas, E. Monsalve, S Cifuentes, M Albalade, JC Ayus Clinica de la Concepcion. Universidad Autonoma. Hospital Gregorio Marañon. Madrid. University of Texas. San Antonio.

La hiponatremia (hNa) es una complicación frecuente postop. Las mujeres menstruantes y los niños son las poblaciones más susceptibles al daño cerebral por hNa (Ann Intern Med 1992, BMJ 1994). Sin embargo, no existen datos acerca de cuales son los principales mecanismos patogénicos implicados en la aparición de hNa post-CX. Hemos estudiado 50 pacientes, de los que 31 eran hombres con una edad media de 54.4±17 años (<50 años, n=24). Todos fueron intervenidos por distintas patologías, y no presentaban co-morbilidad significativa. Se mantuvieron en ayunas en las 24 horas siguientes a la cirugía, recibiendo el aporte de líquidos según pauta habitual del Servicio de Cirugía. Desarrollaron hNa ($P_{Na} \leq 135$ mmol/L) 11 mujeres (37.9%) y 5 varones (16%) ($p<0.01$). Las mujeres tuvieron un riesgo relativo de presentar hNa moderada o severa: 4.27 ($p<0.05$) y 6.7 ($p<0.05$) veces mayor que los hombres, respectivamente. Se recogieron los datos que pudieran ser relevantes para explicar los posibles mecanismos implicados en la generación de la hNa post-CX. Se encontró que la hNa fue más frecuente en los sujetos que no aumentaron la excreción de BUN en el periodo postop (variación en la excreción de BUN en 24h: grupo hNa: -2761±1292 mg; grupo sin hNa: +1738±947 mg; $p<0.01$). En mujeres pre-menopausicas, la hNa se correlacionó linealmente con la excreción de BUN en orina ($r=0.495$, $p<0.05$). Además, en los 50 pacientes, una excreción de BUN menor de 8g/día se relacionó de forma estadísticamente significativa ($p<0.05$) con una P_{Na} y un aclaramiento de agua libre más bajos en el primer día post-CX. El papel de la eliminación urinaria de urea se puso de manifiesto por la disociación existente entre el aclaramiento de agua libre y el aclaramiento de agua libre de electrolitos (diferencia entre ambos aclaramientos=-769.3±66 ml/24 h). La ADH aumentó significativamente en el postop (ADH, pg/ml: basal= 3.03±2.4 vs. 24 h postop= 54.5±22.2, n=14, $p<0.01$). Las diferencias encontradas en la eliminación de agua entre ambos sexos no se relacionaron estadísticamente con la secreción de ADH (pNS); sin embargo, el patrón de secreción de ADH fue estadísticamente distinto entre mujeres (n=8) y hombres (n=7) (aumento de ADH en 24 h, pg/ml, 79.0±27 en mujeres vs 1.9±1.3 en varones, $p<0.01$). En resumen, nuestro estudio demuestra, 1) como era previsible, aunque no se había demostrado hasta ahora, la excreción de urea juega un papel importante en la eliminación de agua en el periodo postop y 2) el patrón en la secreción de ADH como respuesta al estrés quirúrgico es distinto según sexo.