

Retos en el diagnóstico de lesión renal aguda

Challenges in the diagnosis of acute kidney injury

Guillermo Cárdenas-Membrila,* David Escamilla-Illescas,** Andrea Cárdenas-Ortega**

* Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Unidad de Hemodiálisis. Fundación Clínica Médica Sur.

** Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur.

RESUMEN

La lesión renal aguda (LRA) se refiere a una rápida disminución de la función renal excretora con acumulación de metabolitos del nitrógeno. En los últimos años ha tomado importancia debido al incremento en morbilidad, mortalidad y a la progresión a cronicidad. El diagnóstico de esta entidad resulta complejo debido a la poca homogeneidad en los criterios diagnósticos y los factores que favorecen su desarrollo. La definición de LRA y clasificación de acuerdo con RIFLE y AKIN, basados en los cambios primarios y desenlaces terminales, han abierto el panorama para incorporar la LRA como un problema prevenible y tratable desde estadios tempranos por lo que es importante destacar fisiopatológicamente los factores predisponentes, así como los insultos que derivan en la progresión a LRA. Actualmente es importante la estandarización y el uso de criterios unificados para el diagnóstico oportuno, prevención de cronicidad y generación de nueva información.

Palabras clave. Lesión renal. Clasificación. Fisiopatología. Neurología clínica.

ABSTRACT

The fast decrease of kidney's excretory function with the subsequent accumulation of nitrogen metabolites is known as acute kidney injury (AKI). In the past few years, AKI has become of great importance because of the increased morbidity, mortality and progression to chronic kidney failure. The diagnosis of this entity might be complex due to the lack of homogeneity on the diagnostic criteria and the risk factors that contribute to its development. AKI's definition and classification according to RIFLE/AKIN criteria, based on the first manifestations and the terminal outcomes of the disease, have opened the perspective to incorporate AKI as a preventable and treatable entity from early stages. It's important to highlight the predisposing factors, as well as the environmental insults that may contribute to the development of AKI. Standardization and use of unified criteria for the diagnosis of AKI are of great importance for the appropriate diagnosis and prevention of chronic consequences of the disease.

Key words. Kidney failure. Diagnosis. Classification. Pathophysiology. Clinical nephrology.

INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es un problema que ha tomado relevancia en los últimos años en el paciente hospitalizado, ya que incrementa la morbilidad y mortalidad, además de condicionar el inicio o progresión hacia la enfermedad renal crónica (ERC) en determinados casos.¹ Se debe mencionar que incluso el grado más leve de LRA se ha asociado con una mayor mortalidad e incremento en los costos.²

En la literatura se ha reportado una incidencia hospitalaria de 1-31%, mortalidad con un rango entre 28-82%;³ mientras que en hospitales de Estados Unidos de Norteamérica se reporta una prevalencia de 2%.¹ En pacientes que requieren tratamiento dentro de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) su presencia se incrementa desde una hasta dos terceras partes de todos los pacientes ingresados.⁴

Las amplias diferencias en incidencia y mortalidad reportadas dependen de las definiciones que se hayan usado para el diagnóstico y que por primera vez fueran estandarizadas a inicios de este siglo. Ésta es la razón por la cual se buscó hacer una revisión de los criterios diagnósticos y factores fisiopatológicos que favorecen el desarrollo de esta entidad a la vez que se permite generar nueva información dentro de este paradigma.

Correspondencia:

Dr. David Escamilla-Illescas

Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra. C.P. 14050, México, D.F.

Tel.: 01 (55) 5424-7200. Correo electrónico: davidei.md@gmail.com

Fecha de recibido: mayo 30, 2015.

Fecha de aceptado: junio 15, 2015.

TAXONOMÍA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA

El término LRA es relativamente nuevo dentro del léxico médico, ya que su definición como entidad clínica es reciente; sin embargo, ha acompañado a la humanidad desde sus inicios reflejada en el trauma sufrido por nuestros primeros ancestros.⁵ Cuando en la antigüedad empezaron a reconocer los síntomas anormales y signos externos como parte de una enfermedad, el dolor y los cambios en la diuresis eran las principales manifestaciones en las afecciones renales que se vieron dominadas por la urolitiasis. No obstante, con el crecimiento y maduración de la medicina en los siguientes siglos se observó que la anuria venía acompañada de un pronóstico sombrío en cualquier enfermedad.⁶

En el siglo XVIII Giovanni Batista Morgagni dio la primera clasificación renal de oliguria: *ischuriarenalis*, que fue el marco teórico donde se comenzó a estudiar. A principios del siglo XX se denominó enfermedad aguda de Bright, descrita por William Osler como consecuencia de agentes tóxicos, embarazo, quemaduras, trauma y operaciones renales. Los cambios continuaron y durante la Primera Guerra Mundial se denominó nefritis por la guerra. Los experimentos que se realizaron entre ambas guerras y el entendimiento de la fisiopatología renal permitieron que Homer W. Smith, a mediados del siglo XX, agrupando las diferentes definiciones, introdujera el término falla renal aguda (FRA).⁵

Al momento de definir a la ERC como el daño presente por lo menos en tres meses y su clasificación de acuerdo con la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), se abrió el panorama para la FRA con causas potencialmente reversibles y se cambió el enfoque de un modelo basado únicamente en el tratamiento. Con todo esto se hizo el cambio al término LRA para incorporar la información epidemiológica y presentarse como un problema de salud pública que es prevenible y tratable en estadios tempranos.⁵

La epidemiología de la LRA ha sido difícil de explorar en el pasado, debido a las más de 35 diferentes definiciones que existían.⁷ Una contribución importante para el entendimiento de la LRA fue la introducción de los criterios de RIFLE y Acute Kidney Injury Network (AKIN) que nos dieron definiciones universales que permitieron la comparación de estudios clínicos en todo el mundo.⁸

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La LRA no es una sola enfermedad, se refiere al síndrome clínico caracterizado por una rápida disminución

(dentro de las primeras 48 h) en la función renal excretora con la acumulación de productos del metabolismo del nitrógeno como urea y creatinina u otros desechos que no son medidos.¹

Se define por cualquiera de los siguientes rubros:⁹

- Incremento en la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL en 48 h; o
- Incremento en la creatinina sérica ≥ 1.5 veces la creatinina de base; o
- Volumen urinario < 0.5 mL/kg/h por 6 h.

Este síndrome clínico amplio que abarca varias etiologías incluye enfermedades específicas renales (nefritis intersticial aguda, enfermedad glomerular aguda, vasculitis renal); condiciones no específicas (isquemia, lesión tóxica) y patologías extrarrenales (nefropatía obstructiva posrenal, azoemia prerrenal). Recordando que más de una de estas condiciones pueden coexistir en el paciente.⁹

La clasificación de la LRA es obligatoria debido a que con el incremento de estadio de LRA aumenta el riesgo de muerte y necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR). Incluso existe nueva evidencia que muestra el impacto a largo plazo en el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular o ERC.⁹

La Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) desarrolló la primera clasificación de acuerdo con un panel internacional de expertos; el acrónimo RIFLE sirve para representar los diferentes grados. Las tres primeras categorías (Riesgo, Lesión [Injury] y Fallo) se definen con base en los cambios de creatinina y diuresis. Los dos criterios desentlace (Pérdida [Loss] y Enfermedad terminal) se definen con la duración de la pérdida de la función renal.¹⁰

Posteriormente, el grupo AKIN realizó una pequeña modificación a los criterios de RIFLE para incluir cambios mínimos en la creatinina (> 0.3 mg/dL) y definió el periodo a 48 h, haciendo hincapié en la necesidad de clasificar a los pacientes en los estadios que eran equivalentes a los primeros tres grupos de RIFLE.¹¹

La aparición de los criterios de RIFLE/AKIN hizo más simple su aplicación en ámbitos clínicos y de investigación.⁷ Además de que varios estudios epidemiológicos han comparado los criterios y demostraron concordancia en pacientes críticamente enfermos.¹² Esto permitió su uso de manera indiscriminada hasta la unificación de los criterios.

En la publicación más actual de guías clínicas de LRA publicado por KDIGO, la gravedad de la LRA se unifica y categoriza de acuerdo con los criterios expuestos en la tabla 1.⁹

Tabla 1. Estadios de la lesión renal aguda.

Estadio	Creatinina sérica	Uresis
1	Creatinina 1.5-1.9 veces la basal o incremento ≥ 0.3 mg/dL	< 0.5 mL/kg/h por 6-12 h
2	Creatinina 2.0-2.9 veces la basal	< 0.5 mL/kg/h por ≥ 12 h
3	Creatinina tres veces la basal o Incremento en la creatinina ≥ 4.0 mg/dL o Inicio de la TRR o < 18 años, disminución de la TFGe < 35 mL/min por 1.73 m ²	< 0.3 mL/kg/h por ≥ 24 h o Anuria por > 12 h

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada. TRR: terapia de reemplazo renal. Tomada de: *Kidney inter* 2012.⁹

FISIOPATOLOGÍA

A pesar de varias décadas de investigación y docenas de componentes evaluados, en este momento existen muy pocas opciones terapéuticas para el tratamiento o prevención de la LRA.⁴ Lo anterior nos demuestra la cara multifacética y heterogénea de esta patología, así como un entendimiento limitado.

Previamente se proponía como primer evento esencial e indispensable la reducción del flujo sanguíneo renal para el establecimiento de la LRA,¹³ lo cual activaba localmente el sistema de coagulación y junto con la infiltración de leucocitos se favorecían la lesión endotelial, expresión de moléculas de adhesión, así como la liberación de citocinas, las cuales activan los mecanismos de vasoconstricción renal y señalización de apoptosis.¹

Pero esta única explicación isquémica es inadecuada; si involucramos otra variable como la sepsis se debe pensar en la respuesta inflamatoria, apoptosis y cambios en la microcirculación que producen o favorecen los cambios a nivel molecular que producen LRA.¹³

Varios autores concuerdan en que la fisiopatología puede ser extremadamente compleja y por encima de un simple insulto isquémico (tóxico, alérgico, metabólico, obstructivo, sepsis), existe la interacción de múltiples variables que conllevan un efecto final que se traduce en el daño estructural agudo y/o disfunción aguda.³

El modelo conceptual de la LRA (Figura 1) es análogo al modelo de la ERC. Los círculos en el eje horizontal reflejan los estados en el desarrollo (izquierda a derecha) y recuperación (derecha a izquierda), siendo los círculos de colores claros los antecedentes que son factores de riesgo para la enfermedad. Los criterios para el diagnóstico de la LRA y el estadio de gravedad, basados en los cambios

en la creatinina y diuresis se presentan en los triángulos sobre los círculos. Los círculos en negro representan los desenlaces de LRA que pueden surgir de cualquier círculo en la progresión.⁹

La tasa de filtración glomerular (TFG) es aceptada ampliamente como el índice de función renal más útil tanto en el paciente sano como en el enfermo, y los cambios en la creatinina y/o diuresis son sustitutos de estos cambios en la TFG. Esto permite que en la práctica clínica la disminución abrupta de la TFG se pueda evaluar del incremento en la creatinina o presencia de oliguria.⁹

Siempre que sea posible es importante determinar la causa de la LRA, recordando que es axiomático que el paciente siempre sea manejado de acuerdo con la causa de la enfermedad; en particular pacientes con disminución en la perfusión renal, glomerulonefritis aguda, vasculitis, nefritis intersticial, microangiopatía trombótica y obstrucción del tracto urinario requieren un diagnóstico inmediato e intervenciones terapéuticas específicas, además de las recomendaciones generales para LRA.⁹

FACTORES DE RIESGO

El riñón es un órgano robusto que puede tolerar la exposición a varios insultos sin sufrir un daño estructural significativo o cambio en la función. Por esta razón cualquier cambio agudo en la función renal generalmente indica una alteración sistémica grave y predice un mal pronóstico.

El riesgo de LRA se incrementa por la presencia de factores que incrementan la susceptibilidad: deshidratación, características demográficas, predisposición genética, comorbilidades o tratamientos; o la exposición de factores que pueden producir la LRA. Es esta interacción entre

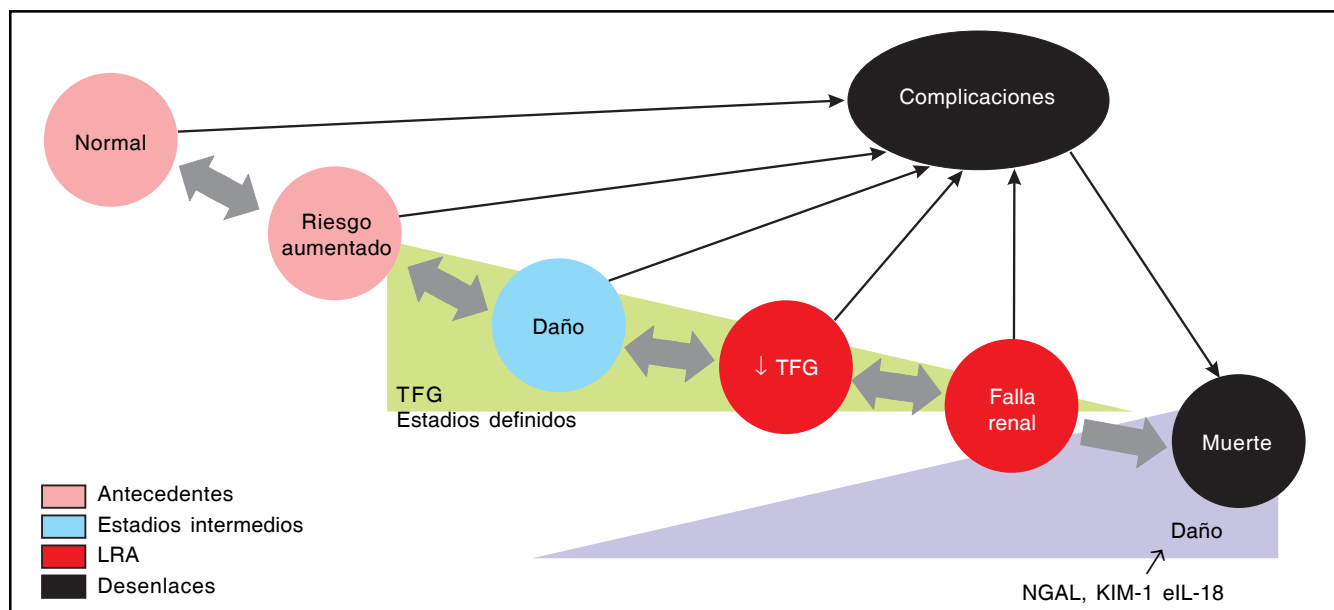


Figura 1. Modelo conceptual de la lesión renal aguda. TFG: tasa de filtración glomerular. LRA: lesión Renal aguda. NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos. KIM-1: molécula de lesión renal-1. IL: interleucina. Adaptada de: *Kidney inter* 2012.⁹

las susceptibilidades y el grado de exposición al insulto lo que determina el riesgo de que se desarrolle la LRA.⁹

El entendimiento de los factores de riesgo individualizados puede ayudar en la prevención de la LRA, especialmente en el ambiente hospitalario donde se puede evitar la exposición a ciertos eventos o la administración de agentes nefrotóxicos.⁹

Múltiples estudios de pacientes con LRA y sepsis, ventilación mecánica, trauma mayor, cirugía cardíaca y quemaduras han demostrado un incremento en el riesgo de muerte aún después del ajuste por comorbilidades o gravedad de la enfermedad.¹⁴

Las causas de LRA en la UCI se desarrollan frecuentemente de una combinación de hipovolemia, sepsis, fármacos y alteraciones hemodinámicas.¹² La presencia de sepsis es la causa más común de LRA hasta en 50% de los casos, además de que se asocia con mayor mortalidad a corto y largo plazo.¹⁵ También se presenta en 42% después de una cirugía cardíaca.¹²

En México las causas y presentaciones de LRA difieren a comparación de países desarrollados; diversos factores influyen en nuestra epidemiología por el retraso en llegar a un tercer nivel de atención, casos no diagnosticados o reportados y una capacidad reducida para proveer tratamiento de sustitución.¹⁶ Sin embargo, no existe a la fecha ningún reporte en México que describa estas características en los pacientes críticamente enfermos.

El patrón de esta enfermedad varía en los centros de tercer nivel de las principales ciudades con estadísticas equivalentes al primer mundo. En áreas rurales o con pobre infraestructura de salud, tiende a ocurrir con mayor frecuencia en personas jóvenes, previamente sanas, en el contexto de una enfermedad predisponente.¹⁶

LIMITACIONES

La primera limitación que se presenta es el uso universal de la creatinina como marcador de la función renal. Es importante recordar que la creatinina no se reabsorbe, pero hasta 15% se secreta en los túbulos y además presentan una variación diaria de 8% en pacientes con función renal estable.¹⁷

Existen varios factores que influyen en el valor medido de creatinina en el paciente críticamente enfermo, además de las variables biológicas con influencia ampliamente reconocida: edad, raza, masa muscular, tasa de catabolismo y de eliminación; las alteraciones en el volumen de distribución¹⁸ y algunos medicamentos que alteran la secreción de creatinina modifican los resultados sin reflejar la verdadera disminución de la TFG¹² y afectan el tiempo de diagnóstico de LRA.

Otro factor de importancia en relación con las fórmulas de cálculo de TFG es que entre los diferentes laboratorios se utilizan varios métodos para la estimación de la

creatinina,¹⁷ sin establecer un estándar único en los métodos.

Desafortunadamente los criterios existentes de LRA, aunque extremadamente útiles y ampliamente validados, siguen siendo limitados. Por mencionar algunos detalles a pesar de los esfuerzos para estandarizar y clasificar, aún existe inconsistencia en su aplicación, mientras que otros estudios excluyen pacientes que presentan creatinina sérica inicial elevada.⁹

Dentro de la definición y clasificación se requiere la medición de la uresis con horario; esto ha limitado su uso a pacientes dentro de UCI con sonda urinaria.⁴

NUEVOS MARCADORES

La última década representa una explosión en la investigación de los biomarcadores en el campo de la LRA; conforme surgen nuevos candidatos es importante establecer el manejo óptimo desde la toma de la muestra (sangre u orina), condiciones de almacenamiento, suficiente estabilidad del marcador para su medición,¹⁹ así como el impacto del factor económico que van presentando.

La búsqueda se centra en marcadores que se eleven de manera importante aun cuando no existan cambios significativos en la creatinina o disminución de diuresis. Algunas formas de lesión, particularmente aquellas anormalidades en la señalización celular y disfunción microvascular han favorecido a la interleucina 18 (IL-18), lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), y la molécula de lesión renal-1 (KIM-1) como marcadores de LRA por sepsis, mientras que el incremento en cistatina C y aumento de albuminuria sugieren fallo en la reabsorción tubular proximal.²⁰

Sin embargo, estos marcadores observan diferentes aspectos de la LRA,¹ aún falta estandarizar las mediciones entre laboratorios, definir los puntos de corte y monitorización de su comportamiento ante las medidas terapéuticas que se establecen al paciente. Por ejemplo, para NGAL actualmente se conoce que la edad, sexo, presencia de leucocituria y la enfermedad renal crónica influyen en el rango de referencia, potencialmente afectando el umbral diagnóstico del marcador.¹⁹

PRONÓSTICO

Existe suficiente evidencia que demuestra que el pronóstico a corto y largo plazo se ve afectado por la presencia de LRA y como se ha mencionado, su presencia influye en la mortalidad.²¹

En los últimos años se han realizado varios modelos de predicción de LRA y algunos de ellos se han validado, tal es el caso de la escala de Mehran para la predicción de nefropatía inducida por contraste y la escala de Thakar para la predicción de LRA posterior a cirugía cardiovascular,²² como una muestra de la compleja interacción entre variables para favorecer el desarrollo de LRA.

Es así como los desenlaces de LRA están influidos por las condiciones de base del paciente, las enfermedades que pueden condicionar y/o agravar la enfermedad, así como la duración del evento.²¹

CONCLUSIONES

Debido a que la LRA se asocia con una alta mortalidad y el tratamiento con TRR es costoso, sin importar el escenario hospitalario en el que ocurra, debemos diagnosticar esta entidad clínica de manera temprana e intervenir para evitar TRR.

Es importante la adopción y uso de los criterios unificados para el diagnóstico adecuado del paciente, así como el entendimiento de los factores de riesgo para la eliminación de los mismos y evitar la perpetuación del insulto renal.

De igual forma es importante la generación de información con criterios estandarizados para observar las medidas a implementar dentro de nuestra población, ya que el primer reto en el tratamiento de la LRA es realizar un diagnóstico temprano.

REFERENCIAS

1. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380: 756-66.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonvetre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and cost in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-70.
3. Ronco C. Kidney attack: Overdiagnosis of AKI or comprehensive definition of Acute Kidney Syndromes? *Blood Purif* 2013; 36: 65-8.
4. Hoste E, De Corte W. Implementing the kidney Disease: Improving global outcomes/acute kidney injury guidelines in ICU patients. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 544-53.
5. Eknayan G. Emergence of the concept of Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 308-13.
6. Eknayan G. Emergence of the concept of Acute Renal Failure. *Am J Nephrol* 2001; 22: 225-30.
7. Garzotto F, Piccinni P, Cruz D, Gramaticopolo S, Dal Santo M, Aneloni G, Kim JC, et al. RIFLE-Based data collection/management system applied to a Prospective Cohort Multicenter Italian Study on the epidemiology of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Blood Purif* 2011; 31: 159-71.
8. Costa e Silva VT, Liaño F, Muriel A, Díez R, de Castro I, Yu L. Nephrology Referral and Outcomes in Critical Ill Acute Kidney Injury patients. *PLoS ONE* 2013; 8: e70482.

9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter* 2012; 2(Suppl.): 1-138.
10. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure definition, outcomes measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-R212.
11. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
12. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Goncalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, Franca C, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: A comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008; 12: R110.
13. Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, Peeilä V, Kaukonen KM, Korhonen AM, Uusaro A, et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Critical Care* 2013; 17: R295.
14. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med* 2010; 38: 261-75.
15. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZINCS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569-74.
16. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, Lui KD, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet* 2013; 382: 170-9.
17. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ* 2006; 333: 733-7.
18. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Critical Care* 2010; 14: R82.
19. Carter JL, Lamb EJ. Evaluating new biomarkers for Acute Kidney Injury: putting the horse before the cart. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(4): 543-6.
20. McCoullough PA, Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C (eds). ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. *Contrib Nephrol* 2013; 182: 5-12.
21. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification and outcomes. *Kidney International* 2012; 81: 819-25.
22. Kashani K, Herasevich V. Sniffing out Acute Kidney Injury in the ICU: do we have the tools? *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 531-6.