



ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Insuficiencia Renal Aguda en el paciente séptico.





Simón Polo E, Charco Roca LM, Membrilla Moreno C, Sánchez López ML

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Resumen

Entre las disfunciones orgánicas desarrolladas con frecuencia en el contexto de la sepsis se encuentra involucrado el sistema renal. El propósito de esta revisión es transmitir un resumen actualizado los mecanismos fisiopatológicos implicados en el fracaso renal dentro del contexto de la sepsis y los biomarcadores disponibles. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica mediante la base de datos PubMed utilizando la terminología MeSH mediante la siguiente estrategia: [(acute kidney injury) AND (sepsis)], [(patophysiology) AND (sepsis)], (acute kidney injury) AND (prevention)]. Se revisaron artículos con fecha de publicación entre 2015 y 2020 categorizados como revisión narrativa y guías de práctica clínica. Se excluyeron los artículos con idioma distinto al inglés o español.

Introducción

BIOMARCADOR	TIPO DE MUESTRA	LUGAR DE EXPRESIÓN	UTILIDAD	CONTEXTO CLÍNICO ESTUDIADO
 NGAL	Plasma/Orina	Túbulo proximal Túbulo distal Poliomorfocelulares Células epiteliales	Predicción de necesidad de terapia de reemplazo renal	By pass cardiopulmonar, UCI, sepsis, nefropatía por contraste, trasplante hepático.
 Cys-C	Plasma/Orina	Células nucleares	Diagnóstico precoz de daño renal agudo	By pass cardiopulmonar, UCI, nefropatía por contraste, fiebre hemorrágica
 IL-18	Orina	Túbulos proximales	Diagnóstico precoz de daño renal agudo Predicción de mortalidad	By pass cardiopulmonar, UCI, nefropatía por contraste, necrosis tubular aguda.
 KIM-1	Orina	Túbulo proximal Fibroblastos	Predicción de mortalidad	Bypass cardiopulmonar, UCI, nefropatía por contraste, necrosis tubular aguda.

Entre las disfunciones orgánicas desarrolladas con frecuencia en el contexto de la sepsis se encuentra involucrado el sistema renal. El propósito de esta revisión es transmitir un resumen actualizado los mecanismos fisiopatológicos implicados en el fracaso renal dentro del contexto de la sepsis y los biomarcadores disponibles. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica mediante la base de datos PubMed utilizando la terminología MeSH mediante la siguiente estrategia: [(acute kidney injury) AND (sepsis)], [(patophysiology) AND (sepsis)], (acute kidney injury) AND (prevention)]. Se revisaron artículos con fecha de

publicación entre 2015 y 2020 categorizados como revisión narrativa y guías de práctica clínica. Se excluyeron los artículos con idioma distinto al inglés o español.

La sepsis forma parte de un síndrome fisiopatológico cuya evolución puede conducir al desarrollo de shock séptico, y constituye la principal causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en todo el mundo(1). La transición a shock séptico puede desarrollarse rápidamente, pero los mecanismos que impulsan el desarrollo de disfunción multiorgánica siguen sin estar del todo dilucidados(2).

Entre los fracasos orgánicos desarrollados con frecuencia en el contexto de la sepsis se encuentra involucrado el sistema renal. La insuficiencia renal aguda (IRA) se ha definido como un síndrome caracterizado por un rápido deterioro de la función renal, mantenido durante horas o días, con el consiguiente acúmulo de productos nitrogenados, y que puede acompañarse de oligoanuria

y fallo en la regulación del equilibrio hidro-electrolítico y ácido-base.

La IRA se manifiesta hasta en el 50% de los pacientes con sepsis, lo que complica significativamente su manejo y se asocia con resultados desfavorables. Varios estudios epidemiológicos han evidenciado que el paciente séptico está predispuesto a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica y terminal tras el episodio infeccioso (3).

La IRA en el contexto de la sepsis se define por la presencia simultánea de los criterios de consenso diagnósticos de sepsis y/o shock séptico (2) así como por los criterios de consenso definidos por las guías KDIGO (4).

La presente revisión tiene como objetivo actualizar los mecanismos fisiopatológicos implicados en el fracaso renal dentro del proceso séptico, las estrategias de prevención, y las diferentes líneas de tratamiento disponibles actualmente.

Método

Para la elaboración de este manuscrito se llevó a cabo una búsqueda en la literatura a través de la base de datos PubMed utilizando la terminología MeSH mediante la siguiente estrategia de búsqueda: [(acute kidney injury) AND (sepsis)], [(patophysiology) AND (sepsis)], (acute kidney injury) AND (prevention)]. Se revisaron artículos con fecha de publicación entre 2015 y 2020 categorizados como revisión narrativa y guías de práctica clínica. Se excluyeron los artículos con idioma distinto al inglés o español.

Desarrollo

1. Evolución y definición de daño renal agudo en la actualidad. Aplicación en la sepsis:

Hasta hace pocos años, y a pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología renal, la definición de IRA en la literatura científica todavía se encontraba llena de controversias, destacando la ausencia de una definición universalmente aceptada.

Los conceptos que surgieron de la Segunda Conferencia de Consenso Internacional de la Iniciativa para la Calidad de la Diálisis Aguda publicada en el 2002 permitieron la estandarización del conocimiento científico existente y la unificación de criterios.

Se desarrolló la escala RIFLE (Risk Injury Failure Loss End stage), como un instrumento de clasificación que permitió unificar los criterios clásicos de IRA y facilitaba la estratificación de los enfermos. Posteriormente, de ésta se derivó la escala AKIN, que tiene mayor especificidad y sensibilidad para la evaluación del riesgo renal y el pronóstico (5).

Sin embargo, esta clasificación parecía no tener la capacidad de identificar el tipo de fracaso renal agudo. En el año 2012 fueron publicadas las guías KDIGO para el tratamiento de la IRA, manteniendo los criterios de estratificación establecidos en la clasificación AKIN. Desde entonces es habitualmente utilizada en las unidades de cuidados críticos para el diagnóstico y estratificación de IRA (4) (Tabla 1).

	Cronograma básica			Severos
	RIFLE	AKIN	KDIGO	
RIFLE: Riesgo AKIN-KDIGO: Estadio 1	Incremento ≥ 1.5 Cr o disminución FG $\geq 25\%$	≥ 0.3 mg/dL, o ≥ 1.5 -2 veces el valor basal	≥ 0.3 mg/dL, o ≥ 1.5 -2 veces el valor basal	≥ 0.3 mL/1.73m ² + 8h
RIFLE: Daño AKIN-KDIGO: Estadio 2	Incremento ≥ 2 Cr o disminución FG $\geq 50\%$	≥ 2.3 veces el valor basal	≥ 2.3 veces el valor basal	≥ 0.3 mL/1.73m ² + 12h
RIFLE: Fallo AKIN-KDIGO: Estadio 3	Incremento ≥ 3 Cr o disminución FG $\geq 75\%$ o Cr ≥ 4 mg/dL	≥ 3 veces el valor basal o ≥ 2.4 mg/dL, con aumento agudo de ≥ 0.3 mg/dL	≥ 3 veces el valor basal o ≥ 2.4 mg/dL, con aumento agudo de ≥ 0.3 mg/dL	≥ 0.3 mL/1.73m ² + 24h o anuria $\geq 12h$
RIFLE: Pérdida	Pérdida completa de la función renal o necesidad de terapia sustitutiva renal ≥ 4 semanas			
RIFLE: Enfermedad Renal Terminal	Pérdida completa de la función renal o necesidad de terapia sustitutiva renal ≥ 3 meses			

Tabla 1. Clasificaciones y criterios RIFLE, AKIN Y KDIGO.

Abreviaturas: Cr; Creatinina, FG; Filtrado Glomerular.

Resulta relevante destacar las limitaciones de los marcadores séricos y urinarios empleados en estas clasificaciones en la detección de daño renal agudo en el paciente crítico, pudiendo no reflejar los valores reales de filtrado glomerular (FG) y comprometiendo las posibles opciones terapéuticas y su pronóstico. Parece razonable que en el caso de requerir una monitorización estrecha de la función renal, como es el caso del paciente séptico, resulte de utilidad la medición del FG. Sin embargo, esto precisa de una situación de estabilidad y equilibrio en la perfusión renal, y puede no ser útil en situaciones con grandes cambios en la hemodinámica renal, como el paciente en shock séptico, debiendo ser este resultado interpretado con cautela (6).

En el año 2016 fueron publicadas las guías de práctica clínica “Surviving Sepsis Campaign” estableciéndose la severidad de la afectación renal en función de los criterios que forman parte de la escala SOFA (2) y que se basan en los valores de creatinina sérica y en el débito urinario.

1. Fisiopatología de la insuficiencia renal en la sepsis. Mecanismos implicados.

Los avances en la comprensión de la patogenia de la IRA en humanos son limitados debido a las diversas restricciones técnicas, tecnológicas y éticas. La mayor parte del conocimiento actual de la patogénesis se ha extrapolado de modelos animales de sepsis, estudios celulares in vitro y observaciones post mortem (7,8).

El paradigma fisiopatológico predominante es la disminución del flujo sanguíneo renal global con la

posterior reducción del aporte de oxígeno celular y disfunción mitocondrial. Sin embargo, está cada vez más claro que la lesión por isquemia-reperusión es sólo uno de los múltiples mecanismos que entran en juego en la IRA del paciente críticamente enfermo.

- Isquemia-reperusión:

La evidencia actual sugiere que la IRA puede ocurrir no solo en pacientes con flujo sanguíneo deficitario, sino también en pacientes con flujo sanguíneo normal o aumentado. La causa de lesión isquémica durante el proceso séptico no parece residir en el flujo sanguíneo en sí, sino en la distribución anormal del flujo dentro del riñón que favorecería la perfusión de la corteza renal frente a la médula. Se deduce de esto que restaurar y mantener la perfusión renal podría ser insuficiente y explicaría por qué tratamientos con acción vasodilatadora no han demostrado ser beneficiosos para el tratamiento o prevención de la IRA en pacientes sépticos (9).

- Alteraciones microcirculatorias e inflamatorias

La IRA asociada a sepsis puede ocurrir en ausencia de signos evidentes de hipoperfusión y/o signos clínicos de inestabilidad hemodinámica. Se han propuesto varias teorías que involucran cambios microcirculatorios (5).

La tasa de filtración glomerular se relaciona con el flujo sanguíneo glomerular y la presión intraglomerular. La constricción de la arteria eferente produce una disminución de la presión intraglomerular con la consiguiente disminución de la tasa de filtración glomerular y de la producción de orina, favoreciendo progresivamente la alteración en el funcionamiento glomerular.

Por otra parte, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y los patrones moleculares asociados a daño (DAMP) liberados tras la presencia de un patógeno infeccioso, tienen la capacidad de unirse a una familia de receptores conocidos como receptores de reconocimiento de patrones, especialmente tipo Toll (Toll-Like), que se expresan en la superficie de células inmunitarias, células endoteliales y células epiteliales tubulares, favoreciendo una respuesta inflamatoria desproporcionada frente a un patógeno (7,8).

- Estrés oxidativo

La respuesta inflamatoria conlleva la activación de una cascada de señales bioquímicas y una mayor síntesis de citocinas proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo y activación endotelial, que promueve la adhesión de leucocitos y plaquetas aumentando el riesgo de formación de trombos y alteraciones de la continuidad del flujo sanguíneo (flujo intermitente o nulo).

- Reprogramación metabólica

En la IRA asociada a la sepsis se produce una priorización de la energía buscando satisfacer las necesidades vitales metabólicas. Múltiples funciones celulares con alto consumo de trifosfato de adenosina (ATP) se regulan a la baja para ahorrar energía, incluida la síntesis de proteínas, el transporte de iones y la replicación celular. Además, se ha sugerido que las células endoteliales tubulares pueden reprogramar su metabolismo modificando la glucólisis aeróbica y la fosforilación oxidativa para cumplir con los requisitos energéticos durante la sepsis (9.10).

3. Papel de los biomarcadores

Los biomarcadores convencionales como la proteinuria, los cilindros celulares (indicadores tardíos de lesión tubular), y la excreción fraccionada de sodio (utilizado para diferenciar las formas de IRA prerrenales de las renales) han mostrado falta de sensibilidad y especificidad para el reconocimiento precoz de la IRA. De aquí la necesidad e interés que despierta la posibilidad de emplear otros biomarcadores con capacidad para realizar una detección precoz así como una valoración pronóstica.

Son muchos los estudios que evalúan el rendimiento de diferentes biomarcadores séricos o urinarios en los diferentes estadios evolutivos de la IRA. De éstos, los más prometedores son dos biomarcadores séricos-urinarios, NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) y Cistatina-C, y dos exclusivamente urinarios, KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) e IL-18 (Interleuquina-18) (Figura 1).





BIOMARCADOR	TIPO DE MUESTRA	LUGAR DE EXPRESIÓN	UTILIDAD	CONTEXTO CLÍNICO ESTUDIADO
 NGAL	Plasma/Orina	Túbulo proximal Túbulo distal Podocitos/funcionarios Células epiteliales	Predicción de necesidad de terapia de reemplazo renal	By pass cardiopulmonar, UCI, sepsis, nefropatía por contraste, trasplante hepático.
 Cys-C	Plasma/Orina	Células nucleares	Diagnóstico precoz de daño renal agudo	By pass cardiopulmonar, UCI, nefropatía por contraste, fístula hemorragia.
 IL-18	Orina	Túbulo proximal	Diagnóstico precoz de daño renal agudo Predicción de mortalidad	By pass cardiopulmonar, UCI, nefropatía por contraste, trasplante hepático, necrosis tubular aguda.
 KIM-1	Orina	Túbulo proximal Podocitos	Predicción de mortalidad	By pass cardiopulmonar, UCI, nefropatía por contraste, necrosis tubular aguda.

Figura 1. Origen y fluidos biológicos donde se determinan los principales biomarcadores estudiados en distintos procesos clínicos susceptibles de insuficiencia renal aguda. Abreviaturas: NGAL; Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, Cys-C; Cistatina-C, KIM-1; Kidney Injury Molecule-1, IL-18; Interleuquina-18.

NGAL ha sido investigada extensamente en varios genotipos. Este biomarcador es liberado por neutrófilos activados y diversas células epiteliales renales. En diversos estudios, presenta una alta sensibilidad en la predicción de IRA y también como herramienta de

pronóstico para predecir la necesidad de terapias de reemplazo renal (TRR) y la mortalidad hospitalaria. Los pacientes con IRA en relación con la sepsis generalmente tienen niveles más altos de NGAL en plasma y orina que pacientes con IRA de otras etiologías (11).

La Cistatina C se considera un buen marcador de función renal principalmente por 4 causas: su producción a nivel celular es constante y su concentración plasmática se mantiene estable, no se une a proteínas plasmáticas, se filtra libremente por el glomérulo, y a diferencia de la creatinina su concentración plasmática es independiente de la masa muscular, la dieta y la edad, salvo en pacientes de edad avanzada en los que su concentración es más elevada, como corresponde al descenso de la filtración glomerular que sobreviene con la edad. Numerosos estudios han evaluado la Cistatina-C como marcador diagnóstico de la alteración renal ya establecida demostrando un comportamiento mejorado o similar al de la creatinina (12). Sin embargo, hasta la fecha los estudios enfocados a evaluar su papel en el diagnóstico precoz de la IRA son escasos.

La IL-18 es una citoquina proinflamatoria procedente de las células epiteliales tubulares proximales, es un potente mediador inducido en el proceso isquémico renal agudo lo que la convierte en un biomarcador candidato para la detección precoz de la IRA (13). Al ser una citoquina proinflamatoria con un importante rol en la sepsis y en procesos inflamatorios y autoinmunes, su aplicación se puede ver limitada en estos casos al quedar comprometida su sensibilidad y especificidad. En el trasplante renal, de forma similar al NGAL, es factor pronóstico de la recuperación funcional del órgano trasplantado.

Se ha observado que la presencia de KIM -1 en orina puede ser un buen predictor de IRA con una alta sensibilidad (74%) y especificidad (86%) en las primeras 24-48 h (14). A pesar de que se ha considerado un biomarcador prometedor en la detección precoz de daño renal, todavía son pocos los estudios que se han llevado a cabo en pacientes.

Conclusiones

El estudio de los mecanismos que participan en el desarrollo de IRA en la sepsis está limitado por la escasez de estudios histológicos en humanos, dado lo arriesgado del procedimiento y la frecuente reversibilidad de éste, y por la imposibilidad de medir los flujos microcirculatorios renales.

La fisiopatología propuesta para la disfunción renal incluye una combinación de factores como hipotensión sistémica, vasoconstricción renal, infiltración de células inflamatorias en el riñón, trombosis intraglomerular y obstrucción intratubular.

A pesar de estos mecanismos propuestos, la secuencia exacta de eventos que dan como resultado final la IRA son pobremente entendidos, en parte debido a que la mayor parte de los conocimientos generados se han derivado de experimentos en animales.

El reconocimiento temprano de la lesión renal aguda en el contexto de la sepsis es imprescindible para proporcionar un tratamiento óptimo y evitar la progresión de la lesión renal. La determinación de biomarcadores sensibles de lesión renal actualmente se encuentra en desarrollo y solo disponible en el entorno de la investigación.

Dentro de las causas más comunes de insuficiencia renal aguda (IRA) en las unidades de cuidados intensivos (UCI) se encuentran la sepsis y el shock séptico. A pesar del desarrollo de las técnicas de reemplazo renal (TRR), la mortalidad en los pacientes con sepsis e IRA continúa siendo alta, con tasas reportadas en torno al 70%.

Las limitaciones en establecer un modelo fisiopatológico de IRA han retardado el desarrollo de intervenciones farmacológicas exitosas, y en la actualidad gran parte del tratamiento de la IRA en la sepsis es de soporte de la función renal.

Método

Para la elaboración de este manuscrito se llevó a cabo una búsqueda en la literatura a través de la base de datos PubMed utilizando la terminología MeSH mediante la siguiente estrategia de búsqueda: [(acute kidney injury) AND (sepsis)], [(patophysiology) AND (sepsis)], (acute kidney injury) AND (prevention)]. Se revisaron artículos con fecha de publicación entre 2015 y 2020 categorizados como revisión narrativa y guías de práctica clínica. Se excluyeron los artículos con idioma distinto al inglés o español.

Prevención y Tratamiento

La prevención de la IRA en el paciente séptico suele presentar ciertas limitaciones ya que la gran mayoría de los pacientes desarrollan rápidamente esta disfunción en el contexto de un fracaso multiorgánico. La administración precoz de antibioterapia empírica (evitando en lo posible los fármacos nefrotóxicos) y el adecuado control del foco infeccioso se consideran los objetivos fundamentales para prevenir el desarrollo de una mayor lesión renal (1) (Figura 2).

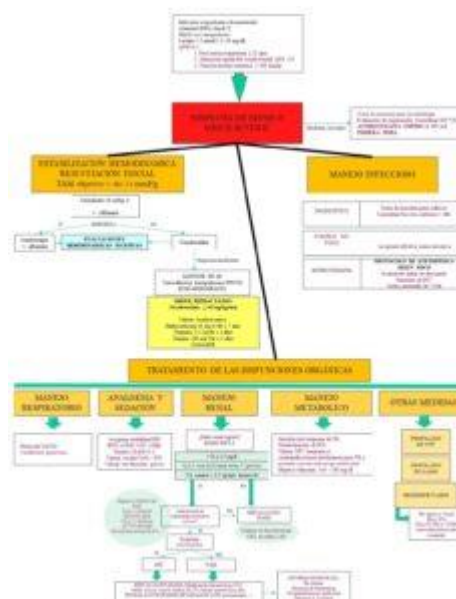


Figura 2: Algoritmo resumen del manejo del paciente con sepsis o shock séptico. Protocolo actual del Servicio de Cuidados Intensivos de Anestesia del Hospital General Universitario de Albacete.

1. Reanimación con fluidoterapia

La reanimación con fluidoterapia guiada por objetivos representa una de las piedras angulares en el tratamiento del shock séptico (2). La hipovolemia manifiesta o relativa, es un factor de riesgo establecido de IRA, por lo tanto, la expansión de volumen es una medida preventiva y eficaz tanto en la IRA por hipoperfusión renal como por nefrotoxicidad. La expansión debe hacerse con cautela y de forma controlada con monitorización hemodinámica, ya que su empleo no controlado tiene tanto riesgos inmediatos (congestión pulmonar, aumento de presión intraabdominal), como a más largo plazo, habiéndose identificado una asociación entre balance hídrico positivo y la mortalidad.

La publicación del ensayo clínico Early Goal Directed Therapy (EGDT) (3) llevó a introducir la fluidoterapia guiada por objetivos en las recomendaciones propuestas en las guías SSC (2). Otros ensayos clínicos de mayor envergadura mostraron posteriormente que la fluidoterapia guiada por objetivos según

protocolos establecidos no influía en la gravedad de IRA, requerimientos de terapia de reemplazo renal (TRR) o morbimortalidad (4,5,6). Actualmente se encuentra en curso un ensayo aleatorizado multicéntrico (CLOVERS, NCT03434028), con el objetivo de intentar esclarecer esta controversia.

En cuanto al tipo de fluido empleado, las guías actuales recomiendan el uso de cristaloides en la resucitación inicial (2); sin embargo, la repercusión del tipo de cristaloides empleado en el desarrollo y evolución de IRA se encuentra en discusión.

La fluidoterapia agresiva con solución salina (NaCl 0.9%) se ha asociado con acidosis hiperclorémica y probablemente con el desarrollo de fracaso renal (6).

Las «soluciones balanceadas» son cristaloides con una composición más similar a la del plasma y, como principales modificaciones, presentan una reducción de las concentraciones de sodio y, sobre todo, de cloro, y la sustitución de este anión por lactato (Ringer Lactato) o por acetato, malato o gluconato. El efecto expansor de volumen que se consigue es muy similar al del suero salino (7) y hay evidencias que concluyen que el empleo de Ringer Lactato se asocia a un menor desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica. En un estudio de cohortes realizado en pacientes médicos con shock séptico, el empleo en la fase de reanimación de soluciones balanceadas (más del 90% de los fluidos recibidos en este grupo fue Ringer Lactato) se asoció a una reducción significativa de la mortalidad en comparación con el empleo de suero salino, aunque sin diferencias en la incidencia de fracaso renal. Se observó una relación dosis-dependiente entre el aporte de soluciones balanceadas y el efecto beneficioso de la mortalidad,

independientemente de la cantidad total de fluidos administrada (8).

Sin embargo, existe la posibilidad teórica de que la infusión de cantidades elevadas de lactato exacerbe la acidosis láctica existente en el shock séptico y otros estados de hipoperfusión periférica y hay que tener en cuenta que la relativa hipoosmolaridad de Ringer Lactato supone una importante limitación para su empleo en la reanimación de pacientes con riesgo de edema cerebral. Aunque no hay datos que contraindiquen el empleo de Ringer Lactato en disfunción renal, dado su contenido en potasio, clásicamente se ha recomendado no utilizarlo en caso de hiperkaliemia o insuficiencia renal grave.

El empleo de hidroxietilalmidón y gelatinas deben evitarse en la resucitación de la sepsis ya que se asocian con un mayor riesgo de IRA y necesidad de TRR (9).

Las soluciones coloides de almidón no hiperoncóticos, como la albúmina, pueden ser empleadas en la resucitación del paciente séptico (2); aunque alguna publicación propone que la exposición temprana a albúmina en el paciente séptico podría producir deterioro de la función renal (10), no hallamos consistencia en otras publicaciones revisadas.

2. Vasopresores

La noradrenalina es la amina vasoactiva de elección en el tratamiento de la hipotensión en el paciente con shock de etiología séptica, debido a que aumenta la presión arterial media (PAM) y mejora la perfusión renal (11).

Desde la publicación de las guías de la SSC de 2016 la vasopresina resulta de particular interés como vasopresor en el shock séptico, considerándola una

alternativa a la noradrenalina viable. Esta hormona posee una serie de efectos complejos en el riñón, aunque en general actúa disminuyendo la diuresis para mantener la volemia, puede también tener un efecto diurético en el shock séptico atribuible al menos en parte, a un mayor efecto presor sobre la arteriola eferente que sobre la aferente. Esta hormona de estrés endógena no parece aumentar el riesgo de IRA e incluso ha sido asociada con una menor tasa de necesidades de TRR (2,12).

La terlipresina es un análogo de la vasopresina con una duración de acción superior y que se encuentra bajo investigación para el tratamiento de la hipotensión refractaria al tratamiento vasopresor convencional. Su vida media es de 6 horas y la duración de su efecto de 2 a 10 horas. En algunos estudios recientes, llevados a cabo en pacientes adultos con shock séptico resistente a la noradrenalina, parece ser capaz de conseguir un incremento significativo de la PAM con descenso de la frecuencia cardíaca, aumentando el índice cardíaco y el transporte de oxígeno, y consiguiendo un efecto beneficioso sobre la función renal y la diuresis.

La dopamina, a diferencia de lo que tradicionalmente se ha considerado, no es un fármaco con un perfil adecuado para conseguir vasodilatación renal y producir protección renal y debe evitarse como tratamiento de primera línea en el shock séptico (13). En un principio se pensó que dosis bajas de dopamina en sujetos sanos normovolémicos no anestesiados podían aumentar el flujo sanguíneo renal, promoviendo un aumento de la diuresis y natriuresis e hicieron creer en un efecto beneficioso para el manejo de la IRA incipiente o establecida, pero actualmente no hay datos que respalden su uso como fármaco nefroprotector en la sepsis.

3. Terapias de Reemplazo renal en la sepsis

En la actualidad, el tratamiento de la IRA en la sepsis es de soporte para prevenir y tratar las complicaciones asociadas (Tabla 2).

METABÓLICAS	GASTROINTESTINALES	CARDIOVASCULARES	NEUROLÓGICAS	HEMATOLÓGICAS
Hiperpotasemia Acidosis metabólica Hiponatremia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiper magnesemia Hiperuricemia	Ascitis Vómitos Intestinales Hemorragia digestiva	Edema pulmonar Arritmias Derrame pericardio Pericarditis TEJ Hipertensión IAM	Inestabilidad neuromuscular Adenio Temblores Alteraciones del nivel de conciencia Cambios psiquiátricos	Anemia Sangrado Inmunosupresión

Tabla 2. Complicaciones comunes en la insuficiencia renal aguda.

En general, las TRR pueden ser clasificadas como intermitentes o continuas, y en las que buscan primariamente el reemplazo de la función renal deteriorada, frente a aquellas cuyo objetivo principal es lograr la estabilidad hemodinámica de los pacientes mediante la eliminación de mediadores proinflamatorios.

Hay inconsistencia en la literatura acerca de si el inicio temprano (definido de forma variable como inicio en las primeras 24-48h) de las TRR podría determinar un incremento en la supervivencia en pacientes sépticos con IRA grave. El estudio *Artificial kidney initiation in kidney injury* (AKIKI) mostró que no se aportaba beneficio con el inicio precoz respecto a tardío (14). En el caso del estudio observacional ELAIN, se evidenció una reducción en la tasa de eventos renales adversos importantes, así como una mejor recuperación renal durante el seguimiento a un año con el inicio temprano de TRR, sin embargo, sólo el 21% de los pacientes del estudio presentaban sepsis (15).

4. Estrategias farmacológicas

El uso de diuréticos, en concreto furosemida, ha demostrado no tener efectos beneficiosos en la prevención de

IRA incluso ser potencialmente perjudicial en pacientes críticos sépticos, por lo que no se puede recomendar el uso rutinario para la prevención o tratamiento de la IRA (16, 17).

Hay estudios del uso de N-acetilcisteína (NAC) para la prevención de la IRA en cirugía cardiovascular y en pacientes que reciben contraste. Este tratamiento no está exento de complicaciones y en pacientes sépticos pueden empeorar la hipotensión y reducir el índice cardiaco, lo que podría estar asociado a la mayor mortalidad observada en este tipo de pacientes con su uso (18).

Recientemente, en estudios preclínicos y clínicos ha sido estudiada la administración sistémica de fosfatasa alcalina como estrategia preventiva de IRA. Esta molécula ha demostrado disminuir la tasa de mortalidad, sin embargo, no parece disminuir la tasa de inicio de TRR, lo que sugiere que puede presentar beneficio en el tratamiento de la sepsis en sí. Su infusión inhibe la regulación de la óxido nítrico sintetasa inducible glomerular, lo que conduce a una reducción subsiguiente del metabolito del óxido nítrico y una secreción tubular atenuada de glutatión S-transferasa A1-1 (un marcador de lesión tubular) en la orina, mostrando una mejora del aclaramiento de creatinina, menor necesidad y reducción de la duración de la diálisis y disminución de los biomarcadores urinarios de lesión renal (KIM-1 e interleucina-18) así como de los biomarcadores inflamatorios (19).

Otra de las estrategias farmacológicas descritas ha sido el empleo de tiamina en el paciente en shock séptico. El uso de tiamina, junto a la vitamina C e hidrocortisona pueden reducir la mortalidad y la necesidad de aminas vasoactivas en el shock séptico. Por su parte, el déficit de tiamina ha sido

relacionado con la presencia de metabolismo anaerobio y aumento de las cifras de lactato y su administración podría mejorar la función mitocondrial y disminuir la incidencia de necesidad de TRR (20).

Conclusiones

Las estrategias de nefroprotección en el paciente séptico son limitadas; evitar fármacos nefrotóxicos, el tratamiento infeccioso adecuado y precoz, y una resucitación óptima con cristaloides y vasopresores pueden contribuir a evitar una mayor progresión del daño renal agudo.

El momento de inicio de las TRR y su repercusión en la función renal todavía es un tema controvertido en la actualidad.

La evidencia actual sugiere que la asociación de tiamina, vitamina C e hidrocortisona podría ser útil para prevenir la IRA pero se requieren más estudios para esclarecer qué tipos de pacientes y disfunciones orgánicas se beneficiarían de estos tratamientos.

El conocimiento de la génesis de la respuesta inflamatoria y el desarrollo de nuevos medicamentos moduladores podrían reducir la incidencia de IRA, y por ello, la morbimortalidad del paciente séptico.

Bibliografía

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287. ([PubMed](#))
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic

- shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6. ([PubMed](#))
3. Greenberg JH, Coca S, Parikh CR. Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2014;15:184. doi:10.1186/1471-2369-15-184. ([PubMed](#))
 4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2(Suppl.):1-138. ([HTML](#))
 5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Palevsky P. Acute renal failure-definition, outcome, measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004;8(4):R204-12. doi:10.1186/cc2872. ([PubMed](#))
 6. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-83. doi:10.1056/NEJMra054415. ([NEJM](#))
 7. Ma S, Evans RG, Iguchi N, Tare M, Parkington HC, Bellomo R et al. Sepsis-induced acute kidney injury: A disease of the microcirculation. *Microcirculation.* 2019;26(2):e12483. doi: 10.1111/micc.12483. ([PubMed](#))
 8. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 2019;96(5):1083-1099. doi: 10.1016/j.kint.2019.05.026. ([PubMed](#))
 9. Skube SJ, Katz SA, Chipman JG, Tignanelli CJ. Acute Kidney Injury and Sepsis. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(2):216-224. doi: 10.1089/sur.2017.261. ([PubMed](#))
 10. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ.* 2019;364:k4891. doi: 10.1136/bmj.k4891. ([BMJ](#))
 11. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A;NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1012-24. doi:10.1053/j.ajkd.2009.07.020. ([PDF](#))
 12. Zang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.*2011;58(3):356-65.doi:10.1053/j.ajkd.2011.02.389. ([PubMed](#))
 13. Siew ED, Ware LB, Ikizler TA. Biological markers of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(5):810-20.doi:10.1681/ASN.2010080796. ([PDF](#))
 14. Yang L, Brooks CR, Xiao S, Sabbisetti V, Yeung MY, Hsiao LL et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest.* 2015;125(4):1620-36.doi:10.1172/JCI75417. ([PubMed](#))
 15. Kellum JA, Chawla LS, Keener C, Singbartl K, Palevsky PM, Pike FL, et al. The Effects of Alternative Resuscitation Strategies on Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):281-7. doi: 10.1164/rccm.201505-0995OC. ([HTML](#))
 16. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. ([HTML](#))
 17. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77. doi: 10.1056/NEJMoa010307. ([PubMed](#))
 18. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-11. doi: 10.1056/NEJMoa1500896. ([PubMed](#))
 19. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-506. doi: 10.1056/NEJMoa1404380. ([PubMed](#))

20. ProCESS Investigators; Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683-93. doi: 10.1056/NEJMoa1401602. ([PubMed](#))
21. Jacob, Chappell, Hofmann-Kiefer, Helfen, Schuelke, Jacob, et al. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: A prospective study in humans. *Crit Care.*, 16 (2012), pp. R86. ([PubMed](#))
22. Raghunathan, Shaw, Nathanson, Stürmer, Brookhart, Stefan, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med.*, 42 (2014), pp. 1585-1591. ([PubMed](#))
23. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):829-839. doi: 10.1056/NEJMoa1711584. ([NEJM](#))
24. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(7):678-88. doi: 10.1001/jama.2013.430. ([JAMA](#))
25. Udeh CI, You J, Wanek MR, Dalton J, Udeh BL, Demirjian S, et al. Acute kidney injury in postoperative shock: is hyperoncotic albumin administration an unrecognized resuscitation risk factor? *Perioper Med (Lond)*. 2018;7:29. doi: 10.1186/s13741-018-0110-y. ([PubMed](#))
26. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J. CAT Study investigators. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:2226-34. doi: 10.1007/s00134-008-1219-0. ([PubMed](#))
27. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(9):877-87. doi: 10.1056/NEJMoa067373. ([NEJM](#))
28. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012;40(3):725-30. doi: 10.1097/CCM.0b013e31823778ee. ([PubMed](#))
29. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. AKIKI Study Group. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2016;375(2):122-33. doi: 10.1056/NEJMoa1603017. ([PubMed](#))
30. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(20):2190-9. doi: 10.1001/jama.2016.5828. ([JAMA](#))
31. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288:2547-53. doi: 10.1001/jama.288.20.2547.
32. Spapen H. N-acetylcysteine in clinical sepsis: a difficult marriage. *Crit Care*. 2004;8(4):229-30. doi: 10.1186/cc2887. ([HTML](#))
33. Peters E, Heuberger JAAC, Tiessen R, van Elsas A, Masereeuw R, Arend J, et al. Pharmacokinetic Modeling and Dose Selection in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of a Human Recombinant Alkaline Phosphatase in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(10):1227-1237. doi:10.1007/s40262-016-0399-y. ([HTML](#))
34. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. VITAMINS Trial Investigators. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(5):423-431. doi:10.1001/jama.2019.22176. ([PubMed](#))

Correspondencia al autor

Elena Simón Polo

elsimhz@hotmail.com

Facultativo Especialista de Área de Anestesiología y Cuidados Intensivos. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Aceptado para el blog en marzo de 2021

